



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66>



Поражения органов пищеварения при Covid-19 у детей

Харитонов Л. А.¹, Османов И. М.^{1,2}, Плоскирева А. А.^{3,1}, Солодовникова О. Н.¹, Милова Ю. Е.⁴

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы, 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев 28, Россия

³ ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ ДГП № 94 ДЗМ, 125362, ул. Вишнёвая, д. 20, корп. 2, г. Москва, Россия

Для цитирования: Харитонов Л. А., Османов И. М., Плоскирева А. А., Солодовникова О. Н., Милова Ю. Е. Поражения органов пищеварения при Covid-19 у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 53–66. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66

Харитонов Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, кафедры госпитальной педиатрии им. акад. Ю. Е. Таболина; главный врач

Плоскирева Антонина Александровна, доктор медицинских наук, Заместитель директора по клинической работе; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Солодовникова Ольга Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

Милова Юлия Евгеньевна, врач-педиатр

✉ Для переписки:

**Харитонов
Любовь Алексеевна**
luba2k@mail.ru

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 по праву, признана пандемией 21 века и несет угрозу здоровью всему человечеству. По данным Всемирной организации здравоохранения на 4 октября 2020 года во всем мире было зарегистрировано 34 804 348 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 1 030 738 случаев смерти. По имеющимся в настоящее время данным, среди пациентов с диагностированным COVID-19 дети составили от 1 до 5% [1]. Доминировали дети в возрасте 10–18 лет (45,9%), а пациенты первых лет жизни составили 26,1%. При этом за прошедший с начала пандемии период в мировой статистике зарегистрированы лишь единичные смертельные исходы заболевания у детей.

Высокая контагиозность коронавируса SARS-CoV-2, способность к длительной репликации, тропность к клеткам иммунной системы обеспечивают вирусу возможность практически одновременного полиорганного поражения с быстрым развитием осложнений как респираторного тракта, так и других органов и систем.

Желудочно-кишечный тракт оказывается вовлеченным в данный патологический процесс, представляя собой один из «шоковых органов». Помимо распространенных респираторных симптомов, некоторые пациенты COVID-19 испытывают диспепсические расстройства, такие как диарея, тошнота и рвота. Образцы мазков из анального отверстия у пациентов COVID-19 дают положительный результат на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2, а ТОРС-КоВ-2 были выделены из образцов стула пациентов COVID-19. Кроме того, как у взрослых, так и у детей существует тесная связь между повреждением пищеварительной системы и инфекцией ТОРС-КоВ-2. В этом обзоре кратко изложены проявления и потенциальные механизмы развития желудочно-кишечных проявлений при COVID-19 у детей.

Цель работы — обзор современных данных о поражении органов желудочно-кишечного тракта у детей при инфекции COVID-19, ее влиянии на ведение больных с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ публикаций в системах PubMed, EMBASE и Web of Science в период с декабря 2019 по июнь 2020 гг., освещающих исследования, документирующие клиническое течение заболевания, протекающего с поражением ЖКТ у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Используются следующие поисковые термины: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «coronavirus», «SARS-CoV-2 pandemic, epidemic», «outbreak», «diarrhea», «gastrointestinal symptoms», «stool», «feces» без каких-либо языковых ограничений. Основным источником сведений служили полнотекстовые научные публикации как зарубежных, так и отечественных авторов.

Помимо этого, были проанализированы клинические случаи COVID-19 среди пациентов инфекционных отделений ДКГБ им. З. А. Башляевой г. Москва. Оценивали клинические проявления заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований. Наиболее информативный из них приведен в качестве клинического примера.

Ключевые слова: COVID-19, пищеварительный тракт, воспалительные заболевания кишечника, печень, желчные пути, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66>

Digestional diseases in Covid-19 in children

L. A. Kharitonova¹, I. M. Osmanov², A. A. Ploskireva^{1,3}, O. N. Solodovnikova¹, Yu. E. Milova⁴

¹ Russian National Research Medical University N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

² Bashlayev Children's City Hospital, 125373, Moscow, st. Geroev Panfilovtsev, 28, Russia

³ Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 111123, Moscow, Russia

⁴ Children's Municipal Clinic № 94 Of The Department Of Health of Moscow City, st. Vishnevaya, 20, bld. 2, 125362, Moscow, Russia

For citation: Kharitonova L. A., Osmanov I. M., Ploskireva A. A., Solodovnikova O. N., Milova Yu. E. Digestional diseases in Covid-19 in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1): 53–66. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66

✉ **Corresponding author:**

Lyubov A. Kharitonova
luba2k@mail.ru

Lyubov A. Kharitonova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department with infectious diseases in children of the Faculty of Additional Professional Education; *Scopus Author ID: 7004072783*

Ismail M. Osmanov, doctor of medical sciences, professor; *ORCID:0000-0003-3181-9601, Scopus Author ID: 6507239731*

Antonina A. Ploskireva, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical Work Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology"; professor of the Department with infectious diseases in children of the Faculty of Additional Professional Education Russian; *ORCID: 0000-0002-3612-1889*

Olga N. Solodovnikova, candidate of medical Sciences, docent of the Department of Pediatrics with infectious diseases in children of the faculty of additional professional education; *ORCID: 0000-0002-2792-4903*

Yulia E. Milova — pediatrician district doctor; *ORCID ID: 0000-0002-4695-4374*

Summary

The new coronavirus infection (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is rightfully recognized as a pandemic of the 21st century and poses a threat to the health of all human race. According to the World Health Organization, at October 4, 2020, were registered worldwide 34,804,348 confirmed cases of COVID-19, including 1,030,738 deaths. According to currently available data, children accounted for 1 to 5% of patients diagnosed with COVID-19 [4]. Children aged between 10–18 years dominated (45.9%), and patients first years of life accounted 26.1%. At the same time, over the period since the beginning of the pandemic, only a few fatal outcomes of the disease in children have been recorded in world statistics.

The high contagiousness of the SARS-CoV-2 coronavirus, the ability for long-term replication, and tropism for the cells of the immune system provide the virus with the possibility of almost simultaneous multiple organ damage with the rapid development of complications of both the respiratory tract and other organs and systems.

The gastrointestinal tract is involved in this pathological process, representing one of the "shock organs". In addition to common respiratory symptoms, some COVID-19 patients experience dyspeptic disorders such as diarrhea, nausea, and vomiting. Anal swab samples from patients positive for COVID-19, are positive for SARS-CoV-2 nucleic acid, and SARS-CoV-2 were isolated from stool samples from COVID-19 patients. In addition, in both adults and children, there is a strong association between damage to the digestive system and SARS-CoV-2 infection. This review summarizes the manifestations and potential mechanisms of gastrointestinal manifestations in COVID-19 in children.

The aim of the work is a review of current data on the lesion of the gastrointestinal tract in children with COVID-19 infection, and its impact on the management of patients with chronic diseases of the digestive tract.

Materials and methods of research. Was carried out the analysis of publications in PubMed, EMBASE and Web of Science systems in the period from December 2019 to June 2020, documenting the clinical course of COVID-19 disease with gastrointestinal lesions. The following search terms are used: "COVID-19", "SARS-CoV-2", "coronavirus", "SARS-CoV-2 pandemic, epidemic", "outbreak", "diarrhea", "gastrointestinal symptoms", "stool", "feces" without any language restrictions. The main source of information was full-text scientific publications of both, foreign and Russian authors.

In addition, clinical cases of COVID-19 were analyzed among patients of infectious departments of the Children's Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyeva, Moscow. Clinical manifestations of the disease, data from laboratory and instrumental studies were evaluated. The most informative of them is given as a clinical example.

Keywords: COVID-19, digestive tract, inflammatory bowel diseases, liver, bile ducts, children

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 по праву признана пандемией 21 века и несет угрозу здоровью всему человечеству. По данным Всемирной организации здравоохранения на 4 октября 2020 года во всем мире было зарегистрировано 34 804 348 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 1 030 738 случаев смерти. При этом, среди пациентов с диагностированным COVID-19 дети составили от 1 до 5%. По частоте, преобладали дети в возрасте 10–18 лет (45,9%), а пациенты первых лет жизни составили 26,1%.

Несмотря на то, что коронавирусы являются причиной респираторных инфекций на протяжении последних 20 лет (SARS-CoV эпидемия 2002–2004 гг. в 37 странах; MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS) – циркулирует по настоящее время) ни один из них не приводил к пандемии. Высокая контагиозность коронавируса SARS-CoV-2, способность к длительной репликации, тропность к клеткам иммунной системы и других органов обеспечивают вирусу возможность практически одновременного полиорганного поражения с быстрым развитием осложнений как респираторного тракта, так и других органов и систем.

Желудочно-кишечный тракт оказывается вовлеченным в данный патологический процесс, представляя собой один из «шоковых органов».

Помимо распространенных респираторных симптомов, некоторые пациенты COVID-19 испытывают желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея, тошнота и рвота. Образцы мазков из анального отверстия у пациентов COVID-19 дают положительный результат на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2, а ТОРС-КоВ-2 были выделены из образцов стула пациентов COVID-19 [1,2]. Кроме того, повышение активности печеночных ферментов с более значительным увеличением аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартат аминотрансферазы (ACT) при тяжелом течении COVID-19, чем при легкой и умеренной COVID-19 указывают на то, что существует тесная связь между повреждением пищеварительной системы и инфекцией ТОРС-КоВ-2. В этом обзоре кратко изложены проявления и потенциальные механизмы развития желудочно-кишечных проявлений при COVID-19. Данные о поражении желудочно-кишечного тракта у пациентов с Covid-19 в современном состоянии пандемии рассматриваются многими авторами, но с учетом того, что дети переносят данную инфекцию легче, мало обращается внимания на состояние органов пищеварения при Covid-19 у детей.

Цель работы – обзор современных данных о поражении желудочно-кишечного тракта и печени при инфекции COVID-19, ее влиянии на ведение больных язвенным колитом, болезнью Крона и хроническими заболеваниями печени в период пандемии.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ публикаций в системах PubMed, EMBASE и Web of Science в период с декабря 2019 по июнь 2020 гг., освещающих исследования, документирующие клиническое течение заболевания, протекающего с поражением ЖКТ у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Использованы следующие поисковые термины: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «coronavirus», «SARS-CoV-2 pandemic, epidemic», «outbreak», «diarrhea», «gastrointestinal symptoms», «stool», «feces» без каких-либо языковых ограничений. Основным

источником сведений служили полнотекстовые научные публикации как зарубежных, так и отечественных авторов.

Помимо этого, были проанализированы клинические случаи COVID-19 среди пациентов инфекционных отделений ДКГБ им. З. А. Башляевой г. Москва. Оценивали клинические проявления заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований. Наиболее информативный из них приведен в качестве клинического примера.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, аббревиатура от англ. COrona VIRus Disease 2019) – это инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV2, с преимущественным поражением дыхательных путей, вплоть до развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS).

Корона вирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК- содержащих вирусов, объединенных общим названием и похожим строением, способных инфицировать человека и некоторых животных.

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести.

Филогенетически коронавирусы разделяются на четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. Естественными хозяевами большинства из известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие. Первый коронавирус открыт в 1931 г. – вирус инфекционного бронхита (IBV–Infectious bronchitis virus). Коронавирусы человека (HCoV – Human coronaviruses) были открыты в 1965 г. английскими исследователями. Из исторических штаммов 1960 х гг. сохранились HCoV-229E (α -coronavirus) и HCoV-OC43, входящий сегодня на правах штамма в β -коронавирус 1 го типа (BetaCoV-1 – Betacoronavirus 1). В 2004 г. голландские исследователи описали коронавирус человека NL63 (HCoV-NL63 – Human coronavirus NL63) (Coronaviridae, Alphacoronavirus). В 2005 г. открыт ещё один новый коронавирус человека HKU1 (HCoV-HKU1 – Human coronavirus HKU1) (Coronaviridae, Betacoronavirus).

Таким образом, по состоянию на февраль 2020 г., в семейство Coronaviridae входят 41 вирус, объединяемых в 5 родов – Letovirus (содержит 1 вирус), Alphacoronavirus (17), Betacoronavirus (14), Deltacoronavirus (7), Gammacoronavirus (2) – и два подсемейства: Letovirinae (содержит 1 род) Orthocoronavirinae (4). Коронавирус SARS-CoV – эпидемия (2002–2004 гг.) был распространен в 37 странах. С 2004 г. новых случаев не отмечалось. Коронавирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS) циркулирует по настоящее время.

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Пути передачи возбудителя в детской популяции те же, что и во взрослой – воздушно-капельный, воздушно-аэрозольный, контактно-бытовой, фекально-оральный

Дети восприимчивы к COVID-19 так же, как и взрослые. Однако тестирование детского населения в очагах не подтверждает их высокую инфицированность. Из всех зарегистрированных случаев COVID-19 в США только 1,7% были детьми, хотя они составляют 22% населения. За первые 6 месяцев 2020 г. у детей в РФ было зарегистрировано 47 712 случаев COVID-19, что составило 8,4% от общего числа заболевших.

Основное заражение детей происходит в семейных очагах или медицинских учреждениях (родильных домах). Но при этом, не обнаружено доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей от матери к плоду, а описаны только случаи постнатальной передачи у детей, рожденных от женщин с лабораторно подтвержденной COVID-19, протекающей с пневмонией.

Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях – до 6–8 ч, на волосах – до 3 дней [3], в помещении, где находился пациент, – несколько суток, хотя некоторые ученые в этом сомневаются и продолжают исследования.

Обнаружить РНК-вирус в назофарингеальных смывах детей можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше, в фекалиях – от 5 до 28 дней и дольше, хотя и не всегда в активной форме. Основной вопрос – обнаружение вируса в биологическом локусе должно определяться как носительство или как болезнь? В этих случаях необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями.

В основе мультисистемности поражения внутренних органов SARS-CoV-2 лежат особенности строения вируса, обеспечивающие многогранность патофизиологических реакций, поражающих не только респираторный но и пищеварительный тракты.

Так, Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус линии Beta-CoV, семейства Coronaviridae, II группы патогенности имеет, как и множество других вирусов, сферическую форму. Однако характерной особенностью строения SARS-CoV-2 являются булавовидные выступы на поверхности вируса, которые называются «шипами». Мембрана вируса содержит четыре структурных компонента: шип (S), оболочку (E), мембрану (M) и белок нуклеокапсид (N) [1]. Для SARS-CoV и SARS-CoV2 белок S является основным фактором, определяющим тропизм и патогенность хозяина.

Белок S содержит два функциональных подразделения S1 и S2. Подразделение S1 отвечает за связывание с рецепторами клеток, в то время как подразделение S2 отвечает за слияние вирусных и клеточных мембран [4]. Белок S инициируется сериновой протеазой TMPRSS2, которая необходима для того, чтобы ТОРС-КоВ-2 проникали в клетки. TMPRSS2 расщепляет S белок на участках S1/S2 и S2. Белок S SARS-CoV-2 существует как тример, с каждым мономером, содержащим около 1300 аминокислот, из которых 300 аминокислот составляют рецепторно-связывающий домен (RBD). В частности RBD, белка S непосредственно участвует в распознавании рецепторов хозяина (рис. 1.) [2].

Другие рецепторы клеток-хозяина могут также служить средствами распространения инфекции ТОРС-КоВ-2. Методом геномного профилирования рецепторов с помощью белка SARS-CoV-2 S в качестве мишени [5], было выявлено родство к 12 поверхностным рецепторам ТОРС-КоВ-2, в том числе ACE2, находящимся в различных органах. Среди них ASGR1 и KREMEN1 могут напрямую вызвать инфекцию ТОРС-КоВ-2 независимо от ACE2, что

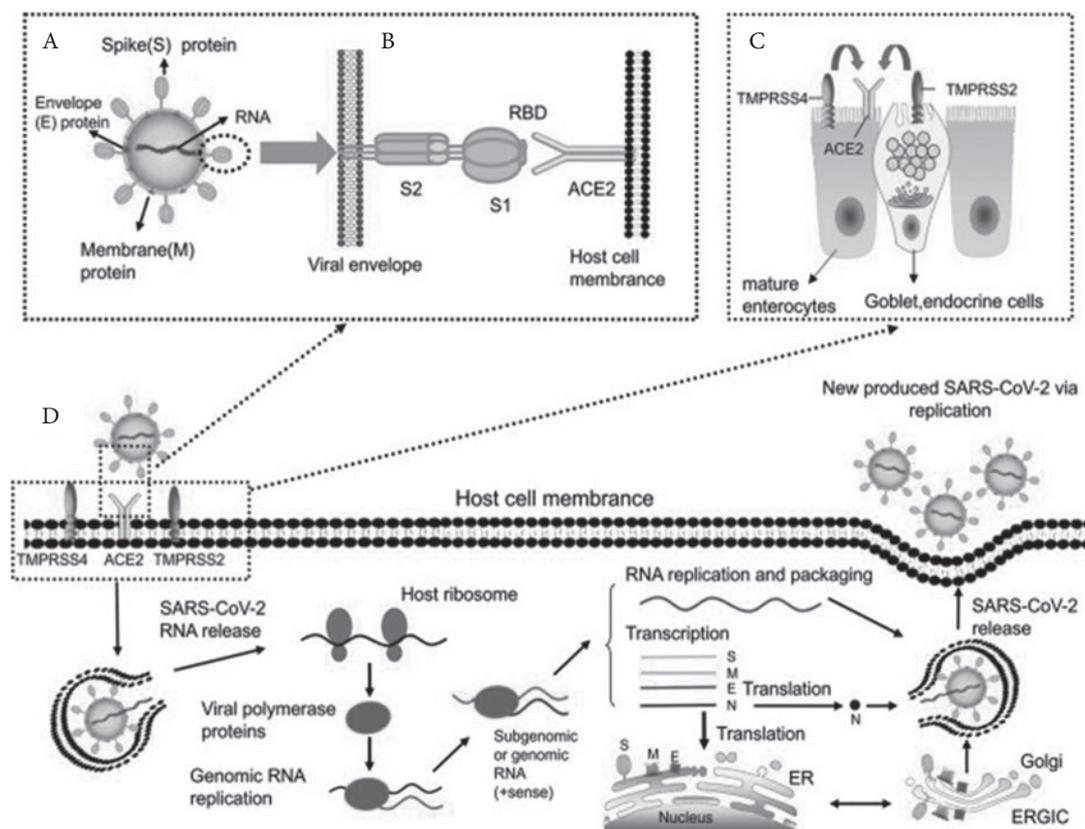


Рисунок 1.
Предполагаемая модель структуры ТОРС-Ков-2 и жизненного цикла ТОРС-Ков-2 в клетках-хозяина

Figure 1.
Proposed model of SARS-CoV-2 structure and SARS-CoV-2 life cycle in host cells

A. Структура ТОРС-Ков-2.

B. Вход ТОРС-Ков-2 в клетки хозяина. Трансмембранный шип (S) гликопротеин образует гомотриммеры, выступающие с поверхности SARS-CoV-2, чтобы распознать человеческий белок ACE2. Область связывания рецепторов (RBD) непосредственно участвует в процессе распознавания.

C. TMPRSS2 и TMPRSS4, две слизистых специфических протеазы – сериновых протеаз, могут способствовать инфекции ТОРС-Ков-2 на ACE2 кишечных эпителиальных клеток. TMPRSS4 в пораженных клетках содержится больше, чем TMPRSS2 в зрелых энтероцитах, в то время как TMPRSS2 содержится больше, чем TMPRSS4 в комплексе эндокринных клеток.

D. Жизненный цикл ТОРС-Ков-2 в клетках-хозяина. I этап: S белок ТОРС-Ков-2 совместно с ACE2 формируют комплекс ACE2-вирусов. ТОРС-Ков-2 транспортируется в принимающие ячейки с помощью TMPRSS2 и TMPRSS4. II этап: РНК ТОРС-Ков-2 высвобождается в цитоплазму хозяина. SARS-CoV-2 РНК осуществляет переход вирусных белков полимеразы через рибосому хозяина. III этап: синтезируется отрицательная геномная РНК и изменяет синтез субгеномной или геномной положительной РНК. Нуклеокапсиды ТОРС-Ков-2 собираются из геномных РНК и N белков. Другие структуры белка SARS-CoV-2, такие как белок шипов (S), белок конверта (E) и мембранный (M) белок, переводятся в эндоплазмический ретикулум (ER). Наконец, вирусный комплекс РНК-Н и белки S, M и E попадают в ERGIC (эндоплазмический ретикулум (ER) – промежуточный отсек Golgi) и производят совершенно новый ТОРС-Ков-2. Новый произведенный ТОРС-Ков-2 высвобождается из клетки-хозяина через экзоцитоз.

A. Structure of SARS-CoV-2.

B. Entry of SARS-CoV-2 into host cells. The transmembrane spike (S) glycoprotein forms homotrimers protruding from the surface of SARS-CoV-2 to recognize the human protein ACE2. The receptor binding region (RBD) is directly involved in the recognition process.

C. TMPRSS2 and TMPRSS4, two mucosal – specific proteases – serine proteases, may contribute to infection of SARS-CoV-2 on ACE2 intestinal epithelial cells. TMPRSS4 in affected cells contains more than TMPRSS2 in mature enterocytes, while TMPRSS2 contains more than TMPRSS4 in the endocrine cell complex.

D. The life cycle of SARS-CoV-2 in host cells. Stage I: S protein of SARS-CoV-2 together with ACE2 form a complex of ACE2 viruses. SARS-CoV-2 is transported to host cells by TMPRSS2 and TMPRSS4. Stage II: SARS-CoV-2 RNA is released into the host cytoplasm. SARS-CoV-2 RNA transports viral polymerase proteins through the host ribosome. Stage III: negative genomic RNA is synthesized and changes the synthesis of subgenomic or genomic positive RNA. SARS-CoV-2 nucleocapsids are assembled from genomic RNA and N proteins. Other SARS-CoV-2 protein structures, such as spike protein (S), envelope protein (E), and membrane (M) protein, are translated into the endoplasmic reticulum (ER). Finally, the viral RNA-N complex and the S, M, and E proteins enter the ERGIC (endoplasmic reticulum (ER) – the intermediate compartment of Golgi) and produce a completely new SARS-CoV-2. The newly produced SARS-CoV-2 is released from the host cell through exocytosis.

указывает на возможность наличия специфических рецепторов инфекции ТОРС-Ков-2. Наличие этих многочисленных рецепторов на клетках-хозяина SARS-CoV-2 могут объяснить, почему ТОРС-Ков-2 может инфицировать несколько органов человека, вызывая тем самым разнообразные клинические проявления.

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 экспрессируется на ACE2 не только в альвеолярных эпителиальных клетках, но и в верхних и стратифицированных

эпителиальных клетках пищевода и кишечных эпителиальных клетках подвздошной и толстой кишок [6]. В связи с этим возможно предположить, что SARS-CoV-2 воздействуя на клеточный эпителий, является результатом воспалительной реакции с активацией провоспалительных цитокинов и формированием «цитокинового шторма».

Чрезмерно активированные цитокины, нарушение иммунной регуляции и развитие мультисистемного воспалительного синдрома также могут

Рисунок 2.
 Патогенез развития патофизиологических реакций при COVID-19

Figure 2.
 Pathogenesis of pathophysiological reactions in COVID-19



вызывать воспалительные повреждения кишечника, приводящие к диарее [7]. До 53,4% пациентов имеют обнаруженные вирусные нуклеиновые кислоты в образцах стула, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать слизистую оболочку кишечника, вызывая нарушения пищеварения, включая диарею [8].

У пациентов COVID-19 наряду с воспалением и дисфункцией ACE2, причиной диспепсических симптомов могут быть другие механизмы. Поскольку гипоксия является основным клиническим симптомом у пациентов с COVID-19 [9] и, как известно, имеет решающее значение для гомеостаза кишечника, включая состав и функцию микробиоты [10] также вероятно, что кислородное голодание может иметь важное значение при желудочно-кишечных расстройствах и тяжести заболевания.

В литературе также имеются данные, что взаимосвязь мозг-кишечник может играть определенную роль в желудочно-кишечных расстройствах во время инфекции SARS-CoV-2. Прямое поражение вирусом SARS-CoV-2 центральной нервной системы (ЦНС), либо вызванным иммунным ответом (например, воспалительными цитокинами) может усилить диарею и, возможно, оказывать стимулирующее действие на блуждающий нерв для формирования рвоты [11]. Изучая и анализируя зарубежную литературу, мы нашли данные, что недостаток ACE2 приводит к существенному изменению состава кишечной микробиоты в экспериментальных исследованиях [12]. Последнее, может быть, обусловлено снижением продукции антимикробных пептидов, контролирующих микробное сообщество кишечника. Следует отметить, что измененный состав микробиоты сохранился после клиренса SARS-CoV-2 и разрешения респираторных симптомов, что указывало на длительную устойчивость вируса [13]. Однако, данные о составе

микробиоты и поражениях кишечника вирусом SARS-CoV-2 у детей не отражены в современной литературе. В детской практике также остается нерешенным вопрос о состоянии микробиоты и внекишечных проявлений Covid-19, особенно при нетяжелых формах инфекции и бессимптомном течении. Патогенез развития патофизиологических реакций при COVID-19 представлен на Рис. 2.

Как известно, кишечный синдром может быть самым ранним признаком инфекции COVID-19, но из-за неспецифичности симптоматики, диагноз новой коронавирусной инфекции может быть пропущен [14]. Важно отметить, что частота вовлечения ЖКТ в инфекционный процесс у детей с COVID-19 выше, чем у взрослых пациентов, и составляет около 3–8% [2, 15]. В ретроспективном исследовании X. Jin и соавт. у 53 (8,1%) из 651 ребенка заболевание начиналось с водянистой диареи, при этом средняя продолжительность симптомов составила 4 дня [16]. В другом исследовании при анализе очага COVID-19 в семье у 2 из 7 пациентов отмечалась диарея длительностью 3–4 дня с частотой дефекации от 5 до 8 эпизодов в день [7]. Авторами отмечено, что симптомы поражения ЖКТ исчезали на фоне проведения противовирусной терапии.

Согласно данным, полученным в США M. L. Holshue и соавт., наиболее характерным симптомом поражения ЖКТ у больных с COVID-19 была водянистая диарея [13], ее длительность, по данным авторов, составляла от 1 до 4 дней. При этом потеря вкуса (агевзия) и обоняния регистрировались в 17,1% случаев, в основном у детей старшего возраста, что связано с неспособностью маленьких детей в полной мере оценивать свое состояние. Отмечено, что для новой коронавирусной инфекции с преимущественным поражением ЖКТ у детей характерны также умеренная лихорадка, миалгии, вялость, головная боль в сочетании

с болями в животе, тошнотой, многократной рвотой. Данная симптоматика может предшествовать респираторным симптомам или сопровождать их.

Дальнейшее распространение инфекции и значительное увеличение общего количества случаев COVID-19 в детской популяции показали, что течение данного заболевания у детей имеет ряд особенностей и является предметом особого внимания [2]. Течение новой коронавирусной инфекции у детей отличается относительной легкостью по сравнению со взрослыми и, как сообщается, лучшим прогнозом. Смертность среди детского населения от новой коронавирусной инфекции остается низкой [14,16].

Тяжелые случаи COVID-19 у детей были связаны с периодом младенчества и сопутствующими заболеваниями. Течение болезни у детей может быть гетерогенным, с наиболее распространенными клиническими признаками и симптомами, включая лихорадку, головные боли и боль в горле [17].

Одно из самых опасных и тяжелых проявлений Ковид-19 у детей в настоящее время характеризуется развитием так называемого «Мультисистемного воспалительного синдрома», связанного с COVID-19 «МИС-С» (MIS-C) или «детским воспалительным мультисистемным синдромом – «ДВМС» (PIMS) Кавасаки-подобным заболеванием, потенциально смертельным васкулитом, возникающим у детей после инфекции COVID-19 [42]. Этот синдром имитирует Кава-Ковид (КД) [19,20]. К ним относятся Кавасаки-подобный синдром (КЛС), атипичная болезнь Кавасаки, неполная болезнь Кавасаки, атипичный Кавасаки-ков-2-индуцированный Кавасаки-подобный Гипервоспалительный синдром и Кава-КОВИД-19 [21,22].

Желудочно-кишечные осложнения, шок и коагулопатия чаще встречаются у пациентов с МИС-С, но несвойственны при классическом Кава-Ковид. Последний часто встречается у детей младше 5 лет, тогда как МИС-С чаще встречается у детей старшего возраста [23]. По данным исследователей, лихорадка является универсальным признаком у пациентов с МИС-С, также как и другие сопутствующие клинические проявления – кожные, абдоминальные и сосудистые симптомы.

Желудочно-кишечные изменения при МИС-С проявляются в виде острых болей в животе, диареи и рвоты, в связи с чем некоторым пациентам в целях дифференциальной диагностики с «острым животом» была проведена диагностическая лапаротомия.

У детей, в отличие от взрослых, изменения показателей клинического анализа крови на фоне заболевания значительно реже носят выраженный характер [15]. Лимфопения была отмечена лишь у 15% (8–22%) детей в отличие от взрослых. В биохимических показателях наиболее часто отмечается повышение печеночных трансаминаз и маркеров системного воспаления. Копрологические изменения характеризуются умеренными нарушениями переваривания пищи, значительно реже отмечаются признаки колитического синдрома (выявление в кале лейкоцитов, слизи).

Вирус SARS-CoV-2, также как и у взрослых, может непосредственно поражать клетки органов

гепатобилиарной системы, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах [5]. В то же время при гистологическом исследовании биоптатов печени у больных детей с COVID-19 не выявлено вируса SARS-CoV-2 в гепатоцитах [24]. Было показано, что дети с тяжелыми заболеваниями печени имеют более высокий риск инфицирования и неблагоприятных исходов.

Таким образом, проблема поражения желудочно-кишечного тракта как у взрослых, так и в детском возрасте, до конца не ясна и актуальна не менее чем возникновения патологических процессов в респираторном тракте.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на работу современных диагностических лабораторий, возникли новые требования по стандартизации типовых процедур и защите персонала. Особое значение при COVID-19 уделяется преаналитическому этапу исследования. Только правильный, своевременный забор материала из нужного анатомического участка верхних дыхательных путей, а также его своевременная транспортировка в диагностическую лабораторию позволяют осуществить надлежащую диагностику заболевания. Так, при взятии материала у больного в первый день заболевания вероятность установления диагноза составляет 94%, а на 10-е сутки снижается до 67% [25].

В лабораторной диагностике COVID-19 наиболее широкое применение нашли два метода: выделение вирусной РНК методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР-ОТ) и выявление антител (АТ) к вирусу методом иммуноферментного анализа. ПЦР-ОТ на сегодняшний день является «золотым» стандартом для этиологической диагностики инфекции SARS-CoV-2 в острый период инфекционного процесса, в то время как выявление АТ служит дополнительным инструментом уточнения диагноза у пациентов, не имевших возможности пройти своевременную молекулярно-генетическую диагностику, выявления субклинических форм заболевания или для оценки популяционного иммунитета.

Материалом для ПЦР-ОТ является отделяемое из рото- и носоглотки, а также жидкость бронхоальвеолярного лаважа. При этом было показано, что РНК SARS-CoV-2 выявляется в кале, начиная с 5-го дня заболевания, и достигает максимума к 11-му дню. У небольшой части больных РНК коронавируса может сохраняться в кале и после того, как исчезают респираторные симптомы, и результаты соответствующего исследования образцов, взятых из органов дыхания, отрицательны [1], но при этом, ПЦР – диагностика кала с интерпретацией патогена практически не проводится. Однако как педиатров, так и интернистов, по-прежнему, волнует вопрос – *может ли живой вирус SARS-CoV-2 быть обнаружен в кале, какова длительность его циркуляции с точки зрения его клинической ценности для фекально-орального распространения и патогенности*. Информативность лабораторных исследований при SARS-CoV-2 представлена в табл. 1.

Таблица 1.
Лабораторные признаки SARS-CoV-2

Table 1.
Laboratory signs of SARS-CoV-2

Показатель	Информативность
<i>Изменения в гемограмме</i>	
лейкоцитоз или лейкопения, лимфопения и умеренное увеличение СОЭ.	Наличие воспаления
<i>Изменения в биохимическом анализе крови:</i> Наибольшую ценность биохимический анализ имеет у пациентов с сопутствующими заболеваниями, факторами риска неблагоприятного течения COVID-19, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, для диагностики органного поражения	
• трансаминаз до 4 норм	Свидетельствует о поражении печени
• ↑ кардиоспецифических ферментов (тропонин, КФК-МВ, миоглобин, АСТ)	Поражение миокарда (ишемия, тромбоз)
• ↓ альбумина	отражает тяжесть поражения легких
• ↑ ЛДГ	отражает тяжесть состояния
• ↑ креатинин, мочевины	Острое почечное повреждение Необходимо дополнительное определение скорости клубочковой фильтрации (формула Шварца)
Маркеры воспаления (повышение)	
С-реактивного белка (СРБ):	Повышение СРБ больше 100 мг/л должно настораживать в отношении бактериальной ко-инфекции Длительное (дни) сохранение высоких (>100 мг/л) значений СРБ в динамике отражает неэффективность проводимой терапии
Прокальцитонина (ПКТ)	ПКТ до пограничных (в пределах 0,5 нг/мл) значений носит неспецифический характер ПКТ у детей ассоциировано с бактериальной ко-инфекцией
Скорости оседания эритроцитов (СОЭ) Ферритина Интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-10 в том числе и при нетяжелом течении	Выраженность этих изменений коррелирует с тяжестью состояя Контроль уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 помогает оценить риск развития тяжелого состояния
D-димера и/или продуктов деградации фибрина	Ассоциировано с развитием ДВС-синдрома и летальным исходом
Удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)	при развитии коагулопатии

По данным литературы, ученые Wolfel et al. [26], проанализировали вирусологию COVID-19 пациентов с легкими симптомами, но не смогли выделить живой SARS-CoV-2 из кала. Хотя исследование, проведенное исследовательскими группами профессора Чжуна в Государственной ключевой лаборатории респираторных заболеваний Китая, показало, что живая доза SARS-CoV-2 существует в стуле [27]. Мы считаем, что наличие живого вируса SARS-CoV-2 в кале необходимо для определения фекально-орального распространения COVID-19 и полезно для разработки научных стратегий общественного здравоохранения во время борьбы с пандемией COVID-19. Согласно приложению 1 (письмо Роспотребнадзора от 21.01.2020 № 02/706-2020-27 **СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности») *Метод ПЦР – проводится сразу после первичного осмотра с забором биоматериала:* мазок\назофарингеальный аспират; промывные воды бронхов; мокрота; аутопсийный материал легких; кровь; моча. Учитывая, что обнаружение нуклеиновой кислоты в мокроте и кале имеют высокий коэффициент позитивности нуклеиновых кислот, а в моче не определяется, комплексное тестирование образцов из дыхательных путей, кала и крови помогает повысить диагностическую чувствительность улучшить контроль за эффективностью лечения.

Ключевыми вопросами при изучении COVID-19 являются вопросы лечебной тактики этой новой инфекции. На сегодняшний день этиотропного лечения не существует. Ряд препаратов комплексного действия, в частности, гидроксихлорохин, успешно зарекомендовали себя в лечении взрослых больных. Наиболее успешные результаты показывает переливание плазмы от переболевших больных. Тем не менее, несмотря на широкий охват вирусной инфекции до сих пор лечение носит лишь симптоматический характер, что приводит к увеличению списка потерь. Между тем патогенетический подход в лечении коронавирусной инфекции мог бы существенно облегчить ситуацию. Первые заключения о преобладании гемической гипоксии у больных Covid-19 сделали китайские врачи, затем их американские коллеги, однако эти данные не подтверждены клинически и являются лишь гипотезами, сформированными с использованием компьютерного моделирования. Несмотря на это, именно такой подход объясняет отсутствие эффективности в проводимой ИВЛ-терапии, увеличение смертности при превышении доз гидроксихлорохина, и необходимость использования аппаратов экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [28–31].

В этой связи патогенетическое лечение пациентов с Covid-19, включая детей, выглядит иначе, чем стандартно принятые подходы к терапии острых респираторных инфекций. Основными

необходимыми пунктами представляются следующие:

1. Профилактика и лечение гипоксемии – аскорбиновая кислота (5% раствор 5–10 мл в/в), рибофлавин, глутатион, гипербарическая оксигенотерапия;
2. Дезинтоксикационная терапия, энтеросорбенты (Зостерин – Ультра и другие энтеросорбенты не влияющие на индигенную микрофлору кишечника) гемосорбция, плазмаферез;
3. Улучшение кровотока: прямые антикоагулянты.
4. Профилактика и лечение гемолитической анемии, подавление гиперстимуляции иммунных реакций – препараты на основе хлорохина.
5. Лечение бактериальных инфекций – антибиотикотерапия.

Алгоритм, включающий дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию, представлен в табл. 3.

Терапия должна быть начата на догоспитальном этапе и продолжена в стационаре. Алгоритм

лечения Covid-19 в зависимости от тяжести заболевания представлен в табл. 2.

Ключевым вопросом является определение особенностей лечения сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта. Так, для лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и язвенной болезнью (ЯБ) обычно используются ингибиторы протонного насоса (ИППП). Они являются наиболее эффективным ингибитором секреции желудочной кислоты, уменьшая кислоту, вырабатываемую слизистой оболочкой желудка, блокируя протонный насос. Снижение желудочной секреции соляной кислоты может служить повышенной инвазии кишечника коронавирусной инфекцией. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605138/> – CR91 Дарнелл и др. подтвердил, что чрезвычайно щелочной pH 12 и 14 и высококислотный pH 1 и 3 могут привести к инактивации ТОРС-КоВ, в то время как вирус может оставаться стабильным в пределах диапазона нейтрального

Препарат	Основные свойства	Взаимодействие с другими лекарственными средствами и противопоказания
Витамины и витаминоподобные вещества		
Витамин А (ретинол)	<p>Активирует:</p> <ul style="list-style-type: none"> • окислительно-восстановительные реакции • синтез пуриновых и пиримидиновых оснований <p>Участвует:</p> <ul style="list-style-type: none"> • в энергообеспечении метаболизма • синтезе АТФ. 	При одновременном применении с неомицином возможно уменьшение абсорбции ретинола
Витамин Е (токоферол)	<ul style="list-style-type: none"> • обладает антиоксидантной активностью • участвует в процессах тканевого метаболизма • предупреждает гемолиз эритроцитов, повышение проницаемости и ломкости капилляров • стимулирует синтез гема и гемсодержащих ферментов – гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы, пероксидазы • улучшает тканевое дыхание • стимулирует синтез белков, защищает от окисления витамин А. 	Синергист стероидных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, витаминов А и D, а также сердечных гликозидов, уменьшает их токсичность
Витамин В2 (рибофлавин)	<ul style="list-style-type: none"> • активирует синтез флавиновых коферментов • взаимодействует с АТФ • образует флавинонуклеотид и флавинадениндинуклеотид, участвующих в переносе протонов и регулировании окислительно-восстановительных реакций 	<p>Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм рибофлавина</p> <p>Хлорпромазин, амитриптилин и имипрамин за счет блокады флавинокиназы нарушают включение рибофлавина в флавинаденинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид и увеличивает его выведение с мочой.</p> <p>С рибофлавином несовместимы: стрептомицин, тиамин и бенфотиамин в комбинациях с пиридоксином и цианкобаламином.</p> <p>Рибофлавин уменьшает активность: эритромицина, тетрациклина, доксициклина, окситетрациклина и линкомицина; блеомицин инактивируется <i>in vitro</i> рибофлавином;</p> <p>ослабляет токсическое действие эргокальциферола, кальцитриола, хлорамфеникола (нарушение гемопоэза, неврит зрительного нерва); усиливает инотропный эффект ланатозида Ц.</p>

Таблица 2.
Обоснование применения и спектр действия антиоксидантных и дезинтоксикационных препаратов**.

Table 2.
Rationale for the use and spectrum of action of antioxidant and detoxification drugs**.

таблица 2 (продолжение)

table 2 (continued)

Препарат	Основные свойства	Взаимодействие с другими лекарственными средствами и противопоказания
Аскорбиновая кислота (Витамин С)	<ul style="list-style-type: none"> оказывает метаболическое действие Участвует в регулировании окислительно-восстановительных реакций, углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей, в синтезе стероидных гормонов повышает устойчивость организма к инфекциям уменьшает сосудистую проницаемость снижает потребность в витаминах В1, В2, А, Е, фолиевой кислоте, пантотеновой кислоте компенсирует повышенные потребности организма в витамине С при заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой. 	Нет сведений
Энтеросорбенты		
Зостерин – Ультра 60%	<ul style="list-style-type: none"> Элиминация токсинов возбудителей из ЖКТ и системного кровотока существенное ослабление синдрома интоксикации снижение патологической сенсibilизации организма общеукрепляющее иммуномодулирующее действия. 	Может сорбировать другие вещества

Таблица 3. Алгоритм лечения Covid-19 в зависимости от тяжести заболевания

Table 3. Covid-19 treatment algorithm depending on severity

Дети с бессимптомной формой	Дети с легкой формой	Дети со средне-тяжелой формой	с тяжелой формой
Этиотропная терапия не требуется	<ol style="list-style-type: none"> Симптоматическое лечение Назначение противовирусных препаратов может быть рассмотрено у детей из групп риска, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, иммунодефицит (решением врачебной комиссии) 	<p>Оксигенотерапия: до 2 мес. – 0,5–1 л/мин, от 2 мес. до 5 лет – 1–2 л/мин, > 5 лет – 2–4 л/мин.</p> <p>Назначение противовирусных препаратов может быть рассмотрено у детей из групп риска, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, иммунодефицит (решением врачебной комиссии).</p> <ol style="list-style-type: none"> Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе под контролем коагулограммы Симптоматическое лечение Антибиотикотерапия: <ul style="list-style-type: none"> в отсутствии признаков бактериального воспаления или перехода в тяжелую форму не показана! 	<ol style="list-style-type: none"> Оксигенотерапия: до 2 мес. – 0,5–1 л/мин, от 2 мес. до 5 лет – 1–2 л/мин, > 5 лет – 2–4 л/мин. Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины в терапевтической дозе, при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) – фондапаринукс, ривароксабан под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. Дексаметазон 10 мг/м² поверхности тела/внутривенно или метилпреднизолон 0,5–1 мг/кг/введение внутривенно каждые 12 часов Иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе 0,3–0,4 г/кг. Антибиотикотерапия показана при подозрении на наличие вторичной бактериальной инфекции. Выбор антибактериальных препаратов осуществляется в зависимости от объема и тяжести вторичной бактериальной инфекции. Симптоматическое лечение.

pH. Аналогичным образом, ТОРС-КоВ-2 сохраняет жизнеспособность на шестой день, но теряет от 2,9 до 5,33 степеней инфекционности при pH 5–9. При крайностях pH (pH 2–3 и pH 11–12) ТОРС-КоВ-2 теряет инфекционность в течение 1 дня. Секреция желудка имеет pH между 1,0 и 3,5, в то время как тонкая и толстая кишки имеют pH между 7,5 и 8,0. Таким образом, инвазия ТОРС-КоВ-2 может быть предотвращена соляной кислотой желудка, даже при нормальном уровне ее секреции. Показано, что пациенты, которые принимают только две дозы ИПП в день, будут инфицированы COVID-19, чаще,

чем те, кто принимает только одну дозу. В связи с этим прием ИПП следует уделить особое внимание при COVID-19.

Для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (IBD), интересно изучить влияние биотерапии (vedolizumab, ustekinumab) и стероидов на COVID-19, поскольку считается, что иммуносупрессивная медикаментозная терапия может увеличить риск заражения COVID-19 у пациентов IBD.

Что касается препаратов 5-ASA, будесонида внутрь, местного лечения и использования антибиотиков, то умозрительных или фактических

Комбинация		Потенциальный риск взаимодействия	Рекомендации
Иммуносупрессант	Лечение COVID-19		
Такролимус или циклоспорин	Атазанавир или лопинавир/ритонавир или хлорохин или гидроксихлорохин	Возможно повышение эффекта иммуносупрессанта	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
	Атазанавир или лопинавир/ритонавир	Возможно повышение эффекта иммуносупрессанта	Избегать совместного применения
Сиролимус	Хлорохин или гидроксихлорохин	Возможно повышение эффекта иммуносупрессанта	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
Сиролимус	Тоцилизумаб	Возможно снижение эффекта иммуносупрессанта	Взаимодействие слабое, учет взаимодействия или мониторинг необязательны
Такролимус или циклоспорин или сиролимус	Лопинавир/ритонавир	Возможно повышение или снижение эффекта микофенолата	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
Микофенолат	Тоцилизумаб	Усиление иммуносупрессивного эффекта	Избегать совместного применения
Базилксимаб	Рибавирин	Миелотоксический эффект	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
Азатиоприн	Тоцилизумаб	Аддитивная гематологическая токсичность	Требуется осторожность, тщательный мониторинг гематологических параметров

Таблица 4. Взаимодействие иммуносупрессантов и лекарственных средств для лечения COVID-19 по S. A. Alqahtani, G. M. Schattenberg,

Table 4. Interaction between immunosuppressants and medications for treatment of COVID-19 (according to S. A. Alqahtani, G. M. Schattenberg, 2020).

данных о неблагоприятных эффектах на течение COVID-19 или опасности взаимодействия с ЛС, применяемыми для лечения этой инфекции, нет. Сложнее ситуация с системными ГКС, иммуносупрессантами и биологической терапией. Лечение, направленное на провоспалительные цитокины, такие как ингибирование IL-6 тоцилизумабом, показало клиническую пользу в подгруппах тяжелых пациентов COVID-19. ФНО-α также участвует в тяжелых случаях COVID-19. Блокада ФНО-α эффективна при лечении аутовоспалительных состояний, при которых повышено содержание нескольких цитокинов, что позволяет предположить, что только анти-ФНО-α терапия может ингибировать цитокиновый каскад [2].

Известно, что повышенный уровень ФНО-α наблюдается как при цитокиновом шторме, вызванном КОВИД-19, так и при активном ВЗК. Лечение инфликсимабом эффективно для лечения детей с болезнью Крона, для купирования системной воспалительной реакции у нашего пациента с КОВИД-19. Роль анти-ФНО-агентов у пациентов с МИС-с, временно связанных с КОВИД-19, требует дальнейшего изучения.

Что касается пациентов с хроническими заболеваниями печени, неинфицированных COVID-19, им следует продолжать лечение в полном объеме, исходя из его обычной клинической обоснованности. Это касается также больных хроническим вирусным гепатитом В и С. В то же время начинать лечение вирусного гепатита В и С, если предполагается вспышка COVID-19, не рекомендуется.

Весьма актуальна оценка взаимодействия противовирусных ЛС и иммуносупрессантов у пациентов с аутоиммунным гепатитом или после проведения трансплантации печени. Такие рекомендации сделаны специалистами Liverpool Drug Interactions Group (5 апреля 2020 г.) (табл. 5.).

Пациентам после трансплантации печени эксперты AASLD, APASL и EASL единодушно рекомендуют не уменьшать дозу иммуносупрессантов при легком течении COVID-19. При средней тяжести вирусной инфекции возможно некоторое снижение дозы иммуносупрессантов.

В случае инфицирования COVID-19 пациента с хроническими заболеваниями печени рекомендуется учитывать гепатотоксичность ЛС, используемых для лечения вирусной инфекции. AASLD рекомендует отдавать при лечении предпочтение ацетаминофену в дозе до 2 г/сут, EASL – до 2–3 г/сут, причем нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) допускаются при необходимости американскими экспертами, но ограничиваются европейскими коллегами [29]. Наш опыт свидетельствует, что прием НПВП больными ЦП нередко приводит к декомпенсации заболевания, а на фоне инфекции COVID-19 можно ожидать весьма драматическое прогрессирование заболевания у части пациентов [31].

Важным аспектом лечения инфекции COVID-19 является возможность активации вирусного гепатита В при использовании ГКС или тоцилизумаба, уменьшающих цитокиновое воздействие [8], поэтому эксперты APASL рекомендуют дополнительное скринирование на HBs-антиген.

Мы представляем случай новой коронавирусной инфекции у ребенка 4-х лет с поражением желудочно-кишечного тракта, протекающего по типу острого вирусного гастроэнтерита.

Мальчик С., 4-х лет находился на лечении в инфекционном отделении г. С. с 26.07.2020 по 03.08.2020 с клиническим диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, острый гастроэнтерит, среднетяжелое течение (в мазке из носоглотки методом ПЦР обнаружена РНК SARS-CoV2 от 26.07.2020).

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности, 2-х самостоятельных родов в срок. Беременность протекала благополучно. Мальчик рос и развивался соответственно возрасту. Вакцинирован согласно национальному календарю прививок. За последние 7 дней до начала заболевания погрешностей в диете не отмечалось. В контакте с инфекционными больными со слов мамы не был.

Анамнез болезни. Заболел остро 24.07.2020 г, когда появились боли в животе, тошнота, повышение температуры тела до 38,0 С, вялость, снижение аппетита. На следующий день (25.07.2020) отмечалась рвота до 6-ти раз за сутки с повышением температуры тела до 38,5С. На третий день болезни (26.07.2020) рвота до 3-х раз, однократный жидкий стул, температура тела оставалась прежней, нарастала выраженная слабость, отказ от еды. Учитывая нарастающие симптомы общей интоксикации, была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Ребенок был госпитализирован в детское инфекционное отделение с предварительным диагнозом: Острая кишечная инфекция, острый гастроэнтерит, среднетяжелое течение.

При поступлении состояние мальчика расценено как средней степени тяжести, за счет симптомов интоксикации. Ребенок был в сознании, обращала на себя внимание вялость, отказ от еды. Температура тела была 37,7 С. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, в ротоглотке отмечалась умеренная гиперемия дужек, наложения отсутствовали. Периферические лимфатические узлы пальпировались по основным группам, были не увеличены

и безболезненны. Частота дыхательных движений была 24 в минуту, при аускультации выслушивалось пуэрильное дыхание, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 108 в минуту. Живот при пальпации мягкий, доступный глубокой пальпации, болезненный в параумбиликальной области, определялось урчание по ходу толстой кишки. Печень мягко-эластичной консистенции, выступала из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпировалась. Симптомы мышечной ригидности отрицательные. Мочиспускание регулярное, безболезненное, стул за сутки до 6-ти раз, жидкий, без патологических примесей.

Обследование: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ сыворотки крови, копрограмма, бактериологический посев кала, исследование кала на вирусные антигены и мазки из рото- и носоглотки на наличие РНК Sars-Cov-2.

В общем анализе крови при поступлении отмечались: тромбоцитоз, лимфопения, лейкоцитоз, нейтрофилез за счет с/ядерных нейтрофилов, признаки бактериального воспаления.

В общем анализе мочи от 26.07.20 патологических изменений не выявлено.

В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание увеличение СРБ до 12 мг/л, что также соответствует картине воспаления.

В копрограмме отмечались умеренные воспалительные изменения.

В мазке из носо- и ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV2 методом ПЦП от 26.07.2020 – обнаружено РНК SARS-CoV2.

Общий анализ крови при поступлении (от 26.07.2020)
A General analysis of blood at admission (from 26.07.2020)

Показатель	Значение	Ед. измерения	Норма
Лейкоциты	16,1	10 ⁹ /л	4,0–9,0
Нейтрофилы сегментоядерные	85,6	%	47,0–72,0
Лимфоциты	4,6	%	19–37
Моноциты	7,7	%	3–11
Эозинофилы	0,5	%	0–5
Базофилы	1,4	%	0–1
Эритроциты	4,99	10 ¹² /л	3,8–5,3
Гемоглобин	123	г/л	110–170
Тромбоциты	437	10 ⁹ /л	120,0–380,0
Гематокрит	39,7	%	36,0–56,0
Средний объем эритроцитов (MCV)	79,6	Фл	80,0–100,0
Среднее содержание гемоглобина (MCH) в эритроците	24,6	Пг	28,0–36,0
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC) в эритроците	310	г/л	310,0–370,0
Ширина распределения эритроцитов	12,3	%	10,0–16,5
Тромбокрит	0,21	%	0,1–1,0
Средний объем тромбоцита (PMV)	4,9	Фл	5,0–10,0
Ширина распределения тромбоцитов (PDW)	16,7	фл	12,0–18,0

Биохимический анализ сыворотки крови
Biochemical analysis of blood serum

Показатель	Значение	Единицы измерения	Норма
АЛТ	24,6	Ед/л	0–42
АСТ	40	Ед/л	0–40
Билирубин общий	4,3	Мкмоль/л	3,4–20,5
Мочевина	8,08	Ммоль/л	1,8–6,4
Креатинин	56,3	Мкмоль/л	53–106
Общий белок	78,2	г/л	66–87
Глюкоза	3,01	Ммоль/л	3,9–6,0
СРБ	12	Мг/л	0–10

Показатель	Значение
Консистенция	Жидкая
Форма	Неоформленная
Цвет	Светло-коричневый
Реакция на скрытую кровь	Положительно
Мышечные волокна без исчерченности	++
Растительная клетчатка	Перевариваемая+ неперевариваемая +
Лейкоциты	10–12
Гельминты (яйца и личинки)	Не обнаружены
Дрожжевые грибы	+++

Копрограмма
Coprogram

В динамике при проведении общего анализа крови отмечалось уменьшение числа лейкоцитов до $5,15 \times 10^9/\text{л}$, по формуле умеренный лимфоцитоз до 66%.

При исследовании кала методом ИФА на вирусные антигены – антигены рота, норо- и аденовирусов не обнаружены. При исследовании бактериологического посева кала патогенной флоры не выявлено.

В отделении ребенок получал лечение: этиотропную, регидратационную и дезинтоксикационную терапию, энтеросорбенты,

На фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось. К началу вторых суток стационарного лечения мальчик стал более активен, отмечалось улучшение аппетита, купирование болевого абдоминального синдрома, рвоты, кратности диареи до 1–2 раз в сутки, нормализация

температуры тела. К концу 4-х суток стул стал оформленным. В динамике на 7-е сутки мазок из носо- и ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV2 методом ПЦР был отрицательный.

Данный пример иллюстрирует трудности, с которыми сталкиваются врачи при постановке предварительного диагноза у пациентов с поражением ЖКТ при COVID-19. Течение заболевания у данного пациента имело ряд черт, указывающих на кишечную инфекцию: наличие болей в животе, диарея, выраженное повышение СРБ, выявление колитического синдрома в копрограмме. В то же время обращали на себя внимание отрицательные результаты исследования фекалий на широкий спектр возбудителей кишечных инфекций, что и позволило заподозрить новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Заключение

В нынешней пандемии COVID-19 основное внимание как у детей, так и у взрослых сосредоточено на респираторных симптомах заболевания. Тем не менее количество пациентов с развитием поражения ЖКТ при COVID-19 значительно и не должно быть недооценено.

В зависимости от применяемых в исследованиях критериев диагностики доля детей с COVID-19 с диареей варьирует в диапазоне от 2 до 50% случаев. Нельзя исключить, что имеющиеся данные недооценивают частоту поражения ЖКТ при COVID-19. При этом учет этих симптомов как вероятных проявлений COVID-19 чрезвычайно важен для оценки эпидемической обстановки и имеет

основополагающее значение для своевременной постановки диагноза во время роста заболеваемости COVID-19.

При проведении дальнейших исследований необходимо применять четкие критерии наличия диарейного синдрома и характеризовать его тяжесть. Развитие у ряда пациентов диареи при отсутствии респираторных симптомов, как показано в приведенном выше клиническом наблюдении, может привести к недооценке случаев COVID-19, поскольку у пациентов с легкими симптомами дальнейшие исследования могут не проводиться. При этом, анализ образцов, полученных из дыхательных путей, не позволяет выявлять все случаи инфекции.

Литература | References

- Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7
- Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059
- Namazova-Baranova L. S. Coronaviral Infection (COVID-19) in Children (Situation on April 2020). *Pediatric pharmacology.* 2020;17(2):85–94. (In Russ.) Doi:10.15690/pf.v17i2.2094
- Drexler J.F., Gloza-Rausch F., Glende J., Corman V.M., Muth D., Goettsche M. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol.* 2010 Nov;84(21):11336–49. doi: 10.1128/JVI.00650–10. Epub 2010 Aug 4.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
- Wang Q. X., Zeng X. H., Zheng S. L. The nucleic acid induced sputum test should be used to evaluate the cure

- of patients with 2019-nCoV. *Euro. Reverend Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24:3437.
7. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, Li W, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 May;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32361250; PMCID: PMC7165294.
 8. Amoroso C., Perillo F., Strati F., Fantini M., Caprioli F., Facciotti F. the role of intestinal microbiota biomodulators in mucosal immunity and intestinal inflammation. *Cells.* 2020;9.
 9. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. ACE2 links amino acid deficiency to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477–481
 10. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. ACE2 links amino acid deficiency to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477–481
 11. Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao C., Xue X., Lin Z., Zhang Q., Qi W. diarrhea may be underestimated: the missing link in the new coronavirus 2019. *Gut.* 2020; 69:1141–1143.
 12. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., Trichereau J., Ishiguro H., Paolino M. ACE2 links amino acid deficiency to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477–481.
 13. Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059.
 14. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
 15. Guo Y. R., Cao Q.D., Hong Z. S., Tan Y. Y., Chen S. D., Jin H. J. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7: 11.
 16. Wang F, Zheng S, Zheng C, Sun X. Giving clinical significance to diarrhea associated with COVID-19. *Life Sci.* 2020 Nov 1;260:118312. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118312. PMID: 32846165
 17. Szablewski CM. Transmission and infection of SARS-CoV-2 among night camp participants-Georgia, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69. doi: 10.15585/mmwr.mm6931e1
 18. Dufort et al. Outbreak of severe Kawasaki-like disease in the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet.* 2020;395:1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
 19. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, etc. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J Pediatrician.* 2020; 226(45–54): e1
 20. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, Aykan HH, Batu ED, Atalay E, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2105–2115. doi: 10.1007/s00296-020-04701-6.
 21. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2, mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicenter cohort. *Ann Revm Dis.* 2020;79(8):999–1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960
 22. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflation syndrome: a new COVID phenotype in children. *Pediatrics.* 2020;146(2): e20201711. doi: 10.1542/ped.2020-1711.
 23. CDC (2020) Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp>
 24. Li L. Q., Huang T., Wang Y. Q., Wang Z. P., Liang Y., Huang T. B. COVID-19 clinical characteristics of patients, discharge rate and mortality in meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020;92:577–583.
 25. Zhang H K. H., Gong H X. D., Wang J L. Z. the digestive system-a potential COVID-19 pathway: analysis of the single-cell co-expression pattern of key proteins during viral penetration. *Gut.* 2020; 69:1010–1018.
 26. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 May;581(7809):465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. Epub 2020 Apr 1. Erratum in: *Nature.* 2020 Dec;588(7839): E35. PMID: 32235945.
 27. Milano F., Campbell A. P., Guthrie K. A., Kuypers J., Englund J. A., Corey L. Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood.* 2010;115(10):2088–2094 <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-244152>
 28. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. ACE2 links amino acid deficiency to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487:477–481.
 29. Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao C., Xue X., Lin Z., Zhang Q., Qi W. diarrhea may be underestimated: the missing link in the new coronavirus 2019. *Gut.* 2020; 69:1141–1143.
 30. Xiao F., Sun J., Xu Y., Li F., Huand X., Li H., Zhou J., Huang J., Zhao J. infectious SARS-CoV-2 in the feces of a patient with severe COVID-19. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26. doi: 10.3201/eid2608.200681
 31. Zhou J, Li C., Liu X., Chiu M. C., Zhao X., Wang D., Wei Y., Lee A., Zhang A. J., Chu H. infection of bats and human intestinal organoids SARS-CoV-2. *Nat. Medical.* 2020;2020:13.