

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОЛУНИНА
Анна Владимировна

СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
(COVID-19)

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Новикова Валерия Павловна

Санкт-Петербург — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования	37
2.2 Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования детей.....	40
2.2.1 Стандартный комплекс клинических методов.....	40
2.2.2 Рутинный комплекс диагностических методов	42
2.2.3 Специальный комплекс диагностических методов	42
2.2.4 Методы статистической обработки.....	44
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	47
3.1 Жалобы детей, больных новой коронавирусной инфекцией	47
3.2 Анамнестические данные обследованных больных.....	51
3.2.1 Анамнез болезни и эпидемиологический анамнез	51
3.2.2 Анамнез жизни обследованных детей разных возрастных групп	51
3.3 Результат объективного обследования больных COVID-19	55
3.3.1 Физическое развитие обследованных детей	56
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С COVID-19. КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И КИШЕЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19	62
4.1 Клинические особенности гастроинтестинальных проявлений у детей с COVID-19	62
4.2 Динамика выделения вируса SARS-CoV-2 у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию	64

4.3 Оценка кишечного микробиома методом 16S рРНК секвенирования	65
4.4 Кишечная проницаемость и ее динамика у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию	82
4.5 Значение синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей	84
4.5.1 Значение синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей, не получавших антибиотики	84
4.5.2 Значение синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей, получавших антибиотики по поводу бактериальных осложнений новой коронавирусной инфекции.....	87
4.6 Основные патогенетические механизмы развития гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей.....	93
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	95
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

За все время пандемии, длившейся с 11 марта 2020 г. по 5 мая 2023 г. (ВОЗ), и в последующий период по всему миру было зарегистрировано свыше 777 млн случаев заболевания и более 7 млн летальных исходов [15, 119, 257]. Несмотря на окончание пандемии, на сегодняшний день более 1000 различных генетических линий вируса SARS-CoV-2 продолжают играть эпидемиологическую роль в циркуляции инфекции [72, 141, 227, 231, 232]. Тяжесть заболевания при циркулирующих сегодня штаммах существенно уменьшилась, однако особую актуальность приобрела профилактика т.н. постковидного синдрома — симптомокомплекса, включающего разнообразные симптомы, зачастую сохраняющиеся в течение недель, месяцев и даже лет после острого периода заболевания [3, 87, 130, 136, 224, 225, 254, 260].

По состоянию на ноябрь 2024 года, в электронной библиотеке Pubmed опубликовано более 457 тыс. статей о новой коронавирусной инфекции; в отечественных электронных источниках — более 60 млн научных статей. На данный момент сформированы и актуализированы временные методические рекомендации по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции для детей и взрослых [8, 22, 24, 33, 35, 47].

Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют, что вирус SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, воздействует не только на дыхательную систему, но и на различные органы и ткани организма, которые содержат рецепторы (ангиотензин-превращающего фермента 2 — angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)), играющие ключевую роль в проникновении вируса в клетку [73, 94, 136, 220, 254]. Среди наиболее поражаемых систем — желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [43, 74, 136]. По данным исследователей, у взрослых диарея встречается с частотой 7,2–8,2%, тошнота или рвота — в 7,1–8,5% случаев, боль в животе — у 2,0–3,4% больных [13, 50, 75, 114, 116, 122].

У детей частота гастроэнтерологических симптомов при этом заболевании, по данным разных авторов, составляет от 5 до 67%; наиболее частыми симптомами являются боли в животе и диарея [14, 53, 110, 63, 115, 135, 198].

Несмотря на то что дети, как правило, переносят COVID-19 в легкой форме, доказано, что постковидный синдром встречается у них в независимости от тяжести перенесенной инфекции [87, 130, 136, 224, 225, 254]. Отмечено, что в постковидный период у детей увеличивается частота желудочно-кишечных проявлений [2, 11]. У взрослых наличие гастроинтестинальных проявлений COVID-19 во время болезни и после нее связывают с нарушением функционирования оси «кишечная микробиота — легкие» [6, 76, 163, 170]. Патогенез гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей мало изучен.

Наличие желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 связывают с обнаружением как полного генома вируса SARS-CoV-2, так и его фрагментов (субгеномной рибонуклеиновой кислоты (РНК)) в образцах кала и биоптатах слизистой оболочки кишечника инфицированных людей [87, 130, 155], проникновением вируса в клетки кишечного эпителия различными путями [27, 53, 131, 135] и активной его репликацией в энteroцитах, что способствует длительному вирусоносительству и усилию воспалительных процессов в кишечнике [148, 224, 225, 229]. Установлено, что механизмы поражения ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 не ограничиваются только прямым воздействием на энteroциты; вирус может вызывать дисбаланс микроорганизмов, населяющих кишечник, нарушение функционирования оси «кишечная микробиота — легкие» [170, 6, 76, 163] и повышение проницаемости кишечной стенки [9, 26, 111]. Сведения о характере дисбиотических нарушений противоречивы: ряд исследователей сообщают о значимом снижении биоразнообразия кишечной микробиоты [16, 117], другие описывают, наоборот, увеличение общего числа кишечных бактерий и их разнообразия [51]. Результаты зависят от множества факторов, включая возраст пациента, тяжесть заболевания, место лечения, применяемые лекарственные средства, сопутствующие заболевания, иммунный

статус и генетическую предрасположенность [125, 250]. В настоящее время активно изучается роль пребиотиков и пробиотиков в восстановлении нормальной кишечной микробиоты и снижении тяжести как симптомов со стороны ЖКТ, так и респираторных симптомов у пациентов с COVID-19 [26, 85, 208].

У детей изучение кишечной микробиоты молекулярно-биологическими методами и его взаимосвязи с наличием вируса SARS-CoV-2 в кишечнике при новой коронавирусной инфекции в отечественной науке проведено в единичных работах. Ранее также не изучались кишечная проницаемость и эффективность пробиотикотерапии при инфекции COVID-19 у детей для профилактики постковидного синдрома.

Проявления постковидного синдрома со стороны ЖКТ могут быть весьма разнообразными, начиная от относительно легких, таких как изжога, вздутие живота, диарея или запор и боли в животе [45, 156], и заканчивая более серьезными нарушениями, самым частым из которых является синдром раздраженного кишечника (СРК) [2, 4, 11, 46]. Однако предикторы развития постковидного СРК и факторы, препятствующие его возникновению у детей, не изучены. Прогнозирование исходов новой коронавирусной инфекции перспективно для персонифицированной терапии желудочно-кишечных проявлений COVID-19 и профилактики возникновения постковидного СРК.

Цель исследования

На основе комплексного изучения клинических проявлений новой коронавирусной инфекции и их динамики, молекулярно-биологических и иммунологических параметров выявить патогенетические механизмы возникновения гастроэнтерологических симптомов при COVID-19, усовершенствовать методы их лечения и профилактику постковидного поражения ЖКТ у детей.

Задачи исследования

1. Описать клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции, в т.ч. гастроинтестинальных проявлений COVID-19 и их динамику у детей разного возраста.
2. Охарактеризовать состояние кишечной микробиоты и кишечной проницаемости, их динамику и взаимосвязь с гастроинтестинальными симптомами у детей на фоне течения новой коронавирусной инфекции и в постковидный период.
3. Выявить частоту вирусовыделения SARS-CoV-2 из стула у детей с новой коронавирусной инфекцией и в постковидный период и взаимосвязь вирусовыделения с гастроэнтерологическими симптомами, состоянием микробиоценоза и кишечной проницаемостью.
4. Оценить клиническую эффективность назначения синбиотика, представляющего собой комплекс из 9 пробиотических штаммов в концентрации 4,5 млрд КОЕ и пребиотика (фруктоолигосахарида), при новой коронавирусной инфекции у детей и его влияние на кишечный микробиоценоз и кишечную проницаемость.
5. С помощью нейронной сети выделить признаки, сопровождающие наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

Научная новизна проведенных исследований

Проведена комплексная оценка патогенетических механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на желудочно-кишечный тракт у детей.

Впервые установлено, что в дебюте заболевания наличие диареи коррелирует с уровнем С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Впервые в России проведена оценка микробиоценоза кишечника при COVID-19 у детей методом секвенирования 16S рибосомной РНК (рРНК);

показаны изменения микробиоты в ходе болезни и в постковидный период и выявлена связь конкретных видов и родов микроорганизмов с гастроэнтерологическими проявлениями коронавирусной инфекции. Род *Vampirivibrionia* ($p=0,016$) ассоциирован с абдоминальной болью в начале болезни, *Alphaproteobacteria* ($p=0,009$), *Fusobacterii* ($p=0,05$), *Methanobacteria* ($p=0,05$) — при выздоровлении, а *Actinobacteria* ($p=0,016$), *Actinobacteriota* ($p=0,031$), *Desulfovibrionia* ($p=0,029$), *Desulfobacterota* ($p=0,029$), *Vampirivibrionia* ($p=0,016$) — в постковидный период.

Впервые проведено исследование уровня кишечной проницаемости у детей с новой коронавирусной инфекцией, ее динамики в ходе болезни и установлена связь с гастроэнтерологическими клиническими проявлениями.

Выявлена взаимосвязь между выделением вируса SARS-CoV-2 из кала и микробиоценозом у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию с поражением желудочно-кишечного тракта и в постковидный период.

Проведена оценка эффективности приема синбиотика для профилактики гастроэнтерологических проявлений в постковидный период.

С помощью нейронной сети выделены 5 признаков, сопровождающих наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции (выявление рода *Actinobacteriota* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, выявление вида *Actinobacteria* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, отсутствие синбиотического лечения, повышенный уровень зонулина в стуле, пищевая аллергия в анамнезе).

Созданы 2 базы данных детей с новой коронавирусной инфекцией: «Результаты обследования микробиоты методом 16S рРНК секвенирования детей с новой коронавирусной инфекцией при легком и среднем течении в динамике и в постковидный период» (свидетельство о регистрации базы данных RU 2023622307, 10.07.2023. Заявка № 2023621868 от 19.06.2023), «Течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей без коморбидной патологии» (свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622058, 16.05.2024. Заявка от 27.04.2024).

Теоретическая и практическая значимость

1. Доказано, что в течении новой коронавирусной инфекции у детей частота рвоты (10,7%) и диареи (11,1%) связаны с провоспалительным статусом, а боли в животе (13,3%) зависят от изменения микробного разнообразия, нарушения кишечной проницаемости и выделения вируса SARS-CoV-2 из кала, что, возможно, связано с цитопатогенным действием вируса.

2. Продемонстрировано, что в течение двух недель с момента заболевания новой коронавирусной инфекцией на фоне значимого снижения вирусовыделения SARS-CoV-2 из кала и неизменного уровня зонулина такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, полностью купируются, а частота болей в животе уменьшается в 2 раза.

3. С помощью 16S рРНК секвенирования выявлены микробиологические маркеры абдоминальной боли: род *Vampirivibrionia* ($p=0,016$) был ассоциирован с абдоминальной болью в начале болезни, *Alphaproteobacteria* ($p=0,009$), *Fusobacteriia* ($p=0,05$), *Methanobacteria* ($p=0,05$) — при выздоровлении, а *Actinobacteria* ($p=0,016$), *Actinobacteriota* ($p=0,031$), *Desulfovibrionia* ($p=0,029$), *Desulfobacterota* ($p=0,029$), *Vampirivibrionia* ($p=0,016$) — в постковидный период.

4. С помощью нейросети установлено, что ведущую роль в развитии гастроинтестинальных симптомов через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции играют нарушения кишечной микробиоты, а именно выявление рода *Actinobacteriota* и вида *Actinobacteria* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, отсутствие синбиотического лечения, повышенный уровень зонулина в стуле и пищевая аллергия в анамнезе.

5. Доказано, что при наличии факторов риска развития гастроинтестинальных симптомов через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции детям необходимо диспансерное наблюдение и профилактическое лечение.

6. Установлено, что для профилактики постковидных гастроинтестинальных расстройств эффективно использование синбиотика, содержащего комплекс из 9 пробиотических штаммов в концентрации

4,5 млрд КОЕ и пребиотика (фруктоолигосахарида) в возрастной дозировке, на 30 дней после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы построена на основе изучения и обобщения данных отечественной и зарубежной литературы о состоянии ЖКТ у детей с новой коронавирусной инфекцией.

Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (2003); одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 1/8 от 25.01.2021). Пациенты и их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Тип исследования: проспективное, наблюдательное клиническое исследование по типу «случай — контроль».

Применены анамнестический, клинический, лабораторный, молекулярно-генетический, рентгенологический методы исследований. Исследование на проницаемость кишечника — кала на зонулин — проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (лаборант Блинов А.Е.) методом иммуноферментного анализа.

Исследование 16S рРНК секвенирования микробиоты проводилось молекулярно-генетическим методом в лаборатории «СЕРБАЛАБ», Санкт-Петербург (заведующий — врач-генетик Дудурич В.В.).

Выявление вируса SARS-CoV-2 в стуле проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование проводилось на базе

генетической лаборатории «СЕРБАЛАБ», Санкт-Петербург (заведующий лабораторией Полев Д.Е.).

Рентгенологические методы исследования выполнены на базе клиники СПбГПМУ МЗ РФ.

Положения, выносимые на защиту

1. В дебюте заболевания новой коронавирусной инфекцией у детей наблюдаются следующие гастроинтестинальные симптомы: боли в животе (13,3%), диарея (11,1%), рвота (10,7%) и тошнота (5,9%), причем частота диареи взаимосвязана с повышением уровня СРБ, а болевой синдром связан с изменением микробного разнообразия, нарушением кишечной проницаемости и выделением вируса SARS-CoV-2 из кала. К моменту выздоровления от новой коронавирусной инфекции на фоне значимого снижения вирусовыделения SARS-CoV-2 из кала и неизменного уровня зонулина такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, полностью купируются, а частота болей в животе уменьшается в 2 раза.

2. В постковидный период у детей отмечается нарастание гастроинтестинальных жалоб: болей в животе (18,9%), тошноты (4,1%), диареи (16,4%), при этом вирусовыделение из кала снижается до уровня 5,7%, но значимо увеличивается уровень зонулина, что свидетельствует о нарушении кишечной проницаемости. Болевой синдром в постковидный период коррелирует с наличием таких микроорганизмов, как *Cyanobacteria* ($p=0,05$), *Vampirivibronia* ($p=0,016$), *Desulfobacterota* ($p=0,029$), *Desulfovibrionia* ($p=0,029$), *Actinobacteriota* ($p=0,031$), *Actinobacteria* ($p=0,016$), *Coriobacteriia* ($p=0,056$). С помощью нейронной сети выделены 5 признаков (выявление рода *Actinobacteriota* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, выявление вида *Actinobacteria* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, отсутствие синбиотического лечения, повышенный уровень зонулина в стуле, пищевая аллергия в анамнезе),

сопровождающих наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

3. Назначение синбиотика, содержащего комплекс из 9 пробиотических штаммов в концентрации 4,5 млрд КОЕ и пребиотика (фруктоолигосахарида) в возрастной дозировке, на 30 дней после выздоровления от новой коронавирусной инфекции значительно снижает частоту постковидных гастроинтестинальных симптомов и также исключает изменения уровня кишечной проницаемости и изменения биоразнообразия микробиоты как в случае использования антибиотиков для лечения осложнений инфекций, так и при отсутствии антибактериальной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативным количеством педиатрических пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В работе использованы известные и современные лабораторные, молекулярно-биологические и рентгенологические методы исследования. Применены современные методы статистической обработки результатов исследования.

Результаты диссертационного исследования доложены на IV Международной научной конференции «Микробиота человека и животных» (Санкт-Петербург, 3–4 октября 2022 г.), на конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны - 2022» (Санкт-Петербург, 1–3 июня 2022 г.), на XX юбилейной ежегодной городской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы педиатрии» (21–22 декабря 2022 г.), на конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (15–16 июня 2023 г.), на VIII Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (Санкт-Петербург 16 мая 2024 г.), на Межрегиональной научно-практической конференции «XI Беляевские чтения: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний у детей» (Тверь, 23 мая 2024 г.), на конгрессе с

международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (31 мая — 2 июня 2024 г.).

Результаты диссертационного исследования используются в работе стационаров города, таких как СПбГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова», а также в работе практикующих участковых врачей-педиатров г. Санкт-Петербурга, работающих в СПбГБУЗ ГП № 56 ДПО № 48 и СПб ГБУЗ ГП № 19 ДПО № 43. Отдельные положения диссертации использованы при написании учебно-методических пособий, клинических рекомендаций «Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме» (утверждены 17-м Национальным конгрессом терапевтов и 25-м съездом Научного общества гастроэнтерологов России, Москва, 12–14 октября 2022 г.), включены в лекции и практические занятия для студентов педиатрического факультета на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми и на кафедре инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Личный вклад автора в получение результатов

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен план исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Пациенты, наблюдавшиеся в отделении новой коронавирусной инфекции Клиники ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и амбулаторных пациентов, находившихся под наблюдением в СПб ГБУЗ ГП № 56 ДПО № 48, были осмотрены автором лично.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, из которых пять статей входят в базу данных Scopus. Зарегистрированы 2 базы данных: «Результаты обследования микробиоты методом 16S рРНК секвенирования детей с новой коронавирусной инфекцией при легком и среднем течении в динамике и в постковидный период» (свидетельство о регистрации базы данных RU 2023622307, 10.07.2023. Заявка № 2023621868 от 19.06.2023), «Течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей без коморбидной патологии» (свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622058, 16.05.2024. Заявка от 27.04.2024.)

Объем и структура диссертационной работы

Текст диссертации изложен на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, двух глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы, трех глав с описанием и обсуждением результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 36 рисунками. Список литературы состоит из 266 источников, из которых 64 отечественных и 202 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С момента начала вспышки COVID-19 (декабрь 2019 г.) во всем мире проводится изучение особенностей инфекции у пациентов разного возраста. Выявлено, что дети болеют реже, чем взрослые, и у большинства из них болезнь протекает бессимптомно или в легкой форме [41, 251]. Субклинические формы инфекции регистрируются в 25% случаев, легкое или среднетяжелое течение заболевания — в 82% всех зарегистрированных [103, 120, 121, 127, 188, 214]. Тяжелые формы COVID-19 встречаются у 2% детей, а летальность составляет 0,08% и обусловлена развитием осложнений. В Российской Федерации инфекция COVID-19 у детей составляет 7,6% общего числа заболевших [35].

Следует отметить, что эволюция вируса SARS-CoV-2 с момента начала пандемии претерпевает множество генетических мутаций. На сегодняшний день зарегистрировано более 1000 различных генетических линий этого вируса, что подчеркивает его способность к быстрой эволюции и адаптации. Одной из первых и наиболее значимых мутаций стала D614G, которая произошла в спайк-протеине вируса. Эта мутация повысила стабильность вируса, его инфекционность и трансмиссивность, что способствовало возникновению новых вариантов [152, 162]. В результате в разных частях мира начали появляться штаммы, обладающие уникальными характеристиками и различной степенью устойчивости к иммунному ответу [151, 177]. В конце 2021 г. мир столкнулся с новым вариантом Омикрон, который был впервые выявлен в ЮАР и Ботсване [197]. Омикрон продемонстрировал высокую скорость распространения, что привело к новым волнам заболеваемости и изменению клинической картины заболевания и иммунопатогенности вируса SARS-CoV-2. Сегодня частота заболеваемости, тяжесть течения новой коронавирусной инфекции варьирует и зависит от доминирующих вариантов вируса SARS-CoV-2.

У детей во время пандемии и на фоне смены доминирующих вариантов вируса тяжесть заболевания изменилась: у большинства пациентов отчетливо

установилась легкая форма течения заболевания [139, 140]; COVID-19 приобретает черты сезонной инфекции. Доля детей и подростков по состоянию на 2024 г. с лабораторно подтвержденным заболеванием составляет 16–20% общего числа заболевших инфекцией [22, 96, 112].

В методических рекомендациях версии 2 (утверженные Минздравом России) «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» указано о разных формах течения заболевания: острые респираторные вирусные инфекции легкого течения; пневмония без дыхательной недостаточности; пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); мультисистемный воспалительный синдром у детей (*multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C*), связанный с SARS-CoV-2, протекающий с симптоматикой неполного синдрома Кавасаки, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным синдромом. Описаны осложнения: сепсис и септический шок [35]. Также подробно классифицированы степени тяжести течения заболевания у детей.

В литературных источниках указаны возможные причины низкой частоты заболеваемости тяжелыми формами инфекции у детей [143, 139, 258]: повышение концентрации рецепторов ACE2 в пневмоцитах лёгких у детей может оказывать защитное действие при тяжелых клинических проявлениях, вызванных инфекцией SARS-CoV-2; организм ребенка обладает врожденной иммунной памятью при встрече со «сходными» вирусами, а именно после воздействия патогена повышенная активация антигенпрезентирующих клеток приводит к неспецифической резистентности организма к повторному заражению, обеспечивая перекрестную защиту от других инфекций [223], более сильный врожденный иммунный ответ у детей и возрастные различия в состояниях иммунной системы между молодыми и пожилыми людьми, например, смещение Т-клеток от Т-хелпера типа 1 (Th1) в сторону большего количества Th2 у маленьких детей [92, 264], а также различия в микробиоте ротовой полости,

носоглотки, легких и/или ЖКТ у детей по сравнению со взрослыми [264, 265]. Предполагается, что кишечная микробиота у детей с COVID-19, в отличие от взрослых, своими противовоспалительными свойствами способствует уменьшению или предотвращению тяжелого заболевания [251].

Особенностью клинической картины у детей является поражение верхних дыхательных путей по типу острого респираторного синдрома. Самые частые симптомы при данном заболевании у детей — повышение температуры тела и другие симптомы интоксикации, катаральные симптомы (боль в горле, аносмия, агевзия, ринорея), кашель сухой [20, 37, 49]. Несмотря на высокую частоту кашля, у детей доля пневмонии составляет до 25% случаев [65, 66, 222]. Аносмия и агевзия — патогномоничные симптомы для данной инфекции, однако у детей проявляется реже из-за возрастных особенностей.

По течению COVID-19 у детей разделяется на 4 формы тяжести [47].

- Для легкой степени тяжести характерно повышением температуры тела не более 38,5 °C, отсутствие одышки в покое, но возможно появление ее при физической нагрузке, $\text{SpO}_2 > 95\%$.
- Для средней степени тяжести характерно повышение температуры тела выше 38,5 °C, отсутствие одышки в покое, но ее появление при физической нагрузке (крике/плач), $\text{SpO}_2 \leq 95\%$.
- Тяжелая степень характеризуется диспноэ (чувство нехватки воздуха, стеснения в области грудной клетки, одышка или тахипноэ), цианоз/акроцианоз, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$.
- Крайне тяжелая степень характерна при развитии дыхательной недостаточности с необходимостью респираторной поддержки, ОРДС, шока, признаков полиорганной недостаточности (энцефалопатии, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)).

Диагностический алгоритм установления/верификации новой коронавирусной инфекции у детей основывается на клинических рекомендациях версии 2 (утвержденных Минздравом России) [35, 47].

Поражение нижних дыхательных путей при COVID-19 проявляется пневмонией с дыхательной недостаточностью и без нее [23, 228]. Выявлены особенности течения внебольничной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в детском возрасте. Было установлено, что среди пациентов значительное число составляют дети старше 12 лет, что соответствует 61,8% общего числа больных [38, 109]. Это подчеркивает важность внимания к этой возрастной группе, так как ее представители могут быть более подвержены более тяжелому течению заболевания, связанному с COVID-19. Была выявлена статистически значимая положительная корреляция между степенью поражения легочной ткани и наличием сопутствующих заболеваний, а также отклонениями в лабораторных показателях, таких как уровень С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [30]. При большинстве случаев заболевания, связанного с вирусом SARS-CoV-2, в гемограмме у детей лабораторные показатели остаются в пределах нормы. Лейкопения и лимфопения встречаются редко и, как правило, не являются ведущими признаками. Однако наблюдается индивидуальная вариабельность: у некоторых пациентов может отмечаться незначительное изменение количества лейкоцитов или лимфоцитов, не всегда коррелирующее с тяжестью заболевания [19].

Для диагностики вирусной пневмонии, особенно у детей, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) является «золотым стандартом» [109]. КТ ОГК позволяет визуализировать очаги воспаления в легких с высокой точностью, что делает ее значительно более чувствительным методом, чем рентгенография грудной клетки [17].

После перенесенной инфекции в течение от одного до нескольких месяцев могут наблюдаться изменения состояния здоровья, для обозначения которых используется термин «постковидный синдром» [68].

Постковидный синдром характеризуется симптомами, необъяснимыми альтернативными диагнозами и дляящихися более 12 недель; он возникает либо у лиц после перенесенной коронавирусной инфекции с подтвержденным

заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после новой коронавирусной инфекции с симптомами, которые делятся не менее 2 месяцев [25, 128].

Ранее были представлены определения The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) совместно с The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) и The Royal College of General Practitioners (RCGP):

- острый COVID-19 (acute COVID-19) — признаки и симптомы инфекции COVID-19 выявляются в срок до 4 недель от манифестации заболевания [123, 144];
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) — проявления COVID-19 делятся от 4 до 12 недель [123];
- постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) — представляет собой комплекс симптомов, которые могут возникать у людей, перенесших инфекцию COVID-19. Эти симптомы могут продолжаться более 12 недель после первоначального выздоровления, и их невозможно объяснить другими заболеваниями [184, 218]. Постковидный синдром отличается полисистемностью, а это означает, что он затрагивает различные системы организма, включая дыхательную, нервную, сердечно-сосудистую и другие [7, 54, 56, 88, 259]. В педиатрической практике распространенность постковидного синдрома варьирует, по данным разных авторов, от 2 до 40% [183, 207, 263]. Частота его не зависит от тяжести перенесенной инфекции [19].

Гастроинтестинальные проявления при COVID-19 у детей (тошнота, рвота, диарея, боли в животе) изучены в многочисленных работах; частота их колеблется от 5 до 67% [14, 53, 110, 63, 115, 135, 198]. Их подробная характеристика представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 — Характеристика гастроинтестинальных проявлений у детей с COVID-19

Исследователи	Страна	Год	Количество пациентов	Тошнота	Рвота	Диарея	Боли в животе
De Souza T.H. et al. [107]	Бразилия	2020	1124	7,1%	7,1%	8,0%	—
Zhang C. et al. [98]	Китай	2020	34	12,0%	12,0%	—	—
Zhang H. et al. [102]	Китай	2020	164	16,5%	7,9%	37,8%	14,00%
Tian Y. et al. [217]	Китай	2020	2023	—	73,0%	50,0%	67,00%
Korkmaz M.F. et al. [239]	Турция	2020	81	5,0%	5,0%	—	—
Попова Р.В. и соавт. [29]	Россия	2020	36	—	—	64,0%	14,00%
Мартынова Г.П. и соавт. [18]	Россия	2021	145	—	—	19,3%	9,70%
Шакмаева М.А. и соавт. [36]	Россия	2021	210	17,4%	17,4%	18,8%	2,90%
Pérez-Gaxiola G. et al. [97]	Бразилия	2021	51	10,0%	10,0%	14,0%	—
Jallouli A. et al. [133]	Африка	2023	36	—	2,0%	33,0%	11,00%
Akkoyun E.B. et al. [154]	США	2023	253	28,0%	28,0%	14,0%	16,00%
Перегоедова В.Н. и соавт. [31]	Россия	2023	176	1,0%	—	2,0%	2,84%
Тихонова Р.З. и соавт. [58]	Россия	2024	183	18,0%	18,0%	14,2%	—

Различия в частоте гастроинтестинальных симптомов в данных работах мы связываем с тем, что пациенты находились в разных условиях (стационарах, амбулаторно), переносили инфекционный процесс в разных степенях тяжести, в разные периоды заболеваемости, имели разную выраженность воспалительно-интоксикационного синдрома, получали разные виды лечения, в том числе антибактериальную терапию в связи с бактериальными осложнениями. Тем не менее следует отметить, что данная выраженность гастроинтестинальных симптомов превышает частоту этих симптомов у взрослых. У них наиболее часто регистрируемым желудочно-кишечным симптомом является диарея (частота 2,0 до 47,9%) [101, 105, 106, 142, 149, 146]. Несмотря на то что в первой клинической статье о COVID-19 сообщалось, что диарея была только у 1 из 38 пациентов [105], в более поздних работах частота диареи была выше. Когорта из 73 пациентов с COVID-19, о которых сообщили F. Xiao et al., показала, что диарея наблюдалась у 35,6% пациентов [146]. Аналогичным образом, частота диареи составила до 47,9% в когорте из 305 пациентов, о которых сообщили D. Fang et al. [149]. D. Wang et al. сообщили о потере аппетита у 39,9% взрослых пациентов [101], а D. Fang et al. — у 33,1% [149]. Сообщается, что доля пациентов с тошнотой составляет 1,0–19,3% [101, 106, 142, 149]. Рвота, дискомфорт в желудке и желудочно-кишечные кровотечения также могут наблюдаться у пациентов с COVID-19, хотя и с низкой частотой [176].

Большинство исследователей связывают наличие гастроинтестинальных симптомов у пациентов с COVID-19 с обнаружением как полного генома вируса SARS-CoV-2, так и его фрагментов (субгеномной РНК) в образцах кала и биоптатах слизистой оболочки кишечника инфицированных людей [87, 130, 155], проникновением вируса в клетки кишечного эпителия различными путями [27, 53, 131, 135] и активной его репликацией в энтероцитах, что способствует длительному вирусоносительству, усилинию иммуноопосредованных воспалительных процессов в кишечнике и активации энтеральной нервной системы [148, 224, 225, 229]. Исследования показали, что SARS-CoV-2 в основном проникает в клетки через рецепторы ACE2 [69]. Данные

иммунофлюоресценции показали, что белок ACE2 в изобилии экспрессируется в эпителиальных железистых клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, что способствует возможному проникновению SARS-CoV-2 в клетки хозяина [146]. Эти исследования подтверждают, что органы пищеварительного тракта также могут быть мишенью вируса [134, 213].

РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в образцах кала пациентов с COVID-19 [99, 240]: до 50% и 30% у взрослых и детей соответственно [78, 137]. Вирус также был обнаружен в кале пациентов с отрицательным результатом мазка из полости рта до 23% случаев [146], что приводит к гипотезе о том, что в кишечнике происходит не только репликация и активность, но и имеет место большая стойкость вируса [169].

Установлено, что механизмы поражения ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 не ограничиваются только прямым воздействием на энteroциты; вирус может вызывать дисбаланс микроорганизмов, населяющих кишечник, нарушение функционирования оси «кишечная микробиота — легкие» [6, 76, 163, 170], повышение проницаемости кишечной стенки [9, 26, 111, 195, 201]. L.M. Yonker et al. показали, что у детей с MIS-C длительное присутствие SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте приводило к высвобождению зонулина, биомаркера кишечной проницаемости, с последующей транспортировкой антигенов SARS-CoV-2 в кровоток, что вызывало гипервоспаление [192]. Поскольку зонулин-зависимая потеря целостности кишечника развивается у детей с MIS-C, но не у детей, инфицированных COVID-19, это говорит о том, что длительное присутствие вируса SARS-CoV-2 в кишечнике приводит к кумулятивному увеличению нарушения целостности барьера слизистой оболочки [192]. Вдобавок, это говорит о том, что вмешательство и профилактика повреждения эпителия слизистых оболочек на ранних стадиях заболевания могут предотвратить развитие MIS-C [192].

Неподдельный интерес у исследователей вызывает состояние микробиоты кишечника при инфекции, вызванной вирусом COVID-19. Большинство работ выполнено с участием взрослых пациентов [79].

В 2018 г. группа ученых провела исследование, в котором продемонстрировала, что микробиота кишечника изменяется после вирусных инфекций легких и эти изменения не наблюдаются после вакцинации против такого же вируса [215].

Проведено исследование кишечного микробиома у пациентов с COVID-19, H1N1 и здоровых людей с помощью высокопроизводительного секвенирования гена рибосомной РНК 16S. Микробное разнообразие у пациентов с COVID-19 и H1N1 было значительно ниже, чем у контрольной группы, согласно индексу разнообразия Шеннона и индексу разнообразия Чao. Чтобы исследовать изменения в микробиоте пациентов с COVID-19, ученые оценили относительную численность в 3 группах на уровне типа, класса, семьи и рода. На уровне фила относительная численность типов *Actinobacteria* и *Firmicutes* значительно снизилась в группе H1N1 по сравнению с группой COVID-19 и контрольной группой, что в основном было связано со значительным сокращением классов *Actinobacteria*, *Erysipelotrichia* и *Clostridia*. Однако количество *Streptococcus* (класс *Bacilli*) было выше у пациентов с COVID-19, чем в двух других группах. В кишечном микробиоме группы COVID-19 преобладали *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium* и *Actinomyces*, в то время как в составе микробиома в контрольной группе преобладали роды *Romboutsia*, *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter* и *Eubacterium hallii*. Корреляционный анализ Спирмена был проведен для оценки взаимосвязей между родами. Были выявлены значительные положительные корреляции между родами, обогащенными COVID-19. Однако наблюдалась отрицательная корреляция между родами в группе с COVID-19 и контрольной группе. В результате были отобраны пять биомаркеров (*Fusicatenibacter*, *Romboutsia*, *Intestinibacter*, *Actinomyces*, *Erysipelatoclostridium*), чтобы различать группы COVID-19 и контроля [252]. Проведено метагеномное секвенирование фекалий 30 пациентов с COVID-19 на протяжении 3 месяцев. Образцы фекалий собирали 2–3 раза в неделю с момента госпитализации до выписки. В результате у пациентов с COVID-19 были выявлены выраженные изменения в фекальном микробиоме по сравнению с контрольной группой. Они

характеризовались увеличением *Candida albicans* и гетерогенной конфигурацией микробиома. И, хотя фекальный микробиом 22 пациентов с COVID-19 существенно не отличался от такового в контрольной группе во время госпитализации, у 8 из 30 пациентов с COVID-19 сохранялись значительные изменения микробиома в сравнении с последним отобранным образцом. Разнообразие фекального микробиома последней пробы, взятой у пациентов с COVID-19, было в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В образцах, собранных у пациентов с COVID-19, было повышенено содержание условно-патогенных грибковых патогенов (*C. albicans*, *Candida auris* и *Aspergillus flavus*) по сравнению с контролем. Два респираторно-ассоциированных грибковых патогена (*A. flavus* и *Aspergillus niger*) были обнаружены в образцах фекалий в подгруппе пациентов с COVID-19 уже после исчезновения SARS-CoV-2 из образцов носоглотки и исчезновения респираторных симптомов. Нестабильный микробиом кишечника и длительный дисбиоз сохранялись в подгруппе пациентов с COVID-19 до 12 дней после назофарингеального выведения SARS-CoV-2 [77]. Специалистами университета Гонконга были опубликованы результаты исследования, в котором с помощью метагеномного секвенирования вирусной РНК у 7 из 15 пациентов с COVID-19 в кале был обнаружен SARS-CoV-2. Несмотря на то что у всех пациентов отсутствовали клинические проявления со стороны ЖКТ, эти пациенты продемонстрировали более высокий охват ($p = 0,0261$) и плотность ($p = 0,0094$) концов генома SARS-CoV-2 в фекальном метагеномном профиле. Кроме того, в фекальном вирусном метагеноме 3 пациентов обнаруживалась активная сигнатура вирусной инфекции в течение 6 дней после исчезновения SARS-CoV-2 из респираторных мазков. Также в образцах фекалий с признаками высокой инфекционности SARS-CoV-2 было более высокое содержание видов бактерий *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*. Была выявлена и более высокая функциональная способность для биосинтеза нуклеотидов *de novo*, биосинтеза аминокислот и гликолиза. В то же время образцы фекалий с признаками низкой или нулевой инфекционности SARSCoV-2 имели более

высокое содержание бактерий, производящих короткоцепочечные жирные кислоты (*Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii* и *Lachnospiraceae 1_1_57FAA*) [129]. Во взрослой популяции при обнаружении вируса SARS-CoV-2 в кале значимо отмечено преобладание таких микроорганизмов, как *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii* по сравнению с другой группой пациентов с меньшей вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в кале [129].

Таким образом, проведенные на взрослой популяции исследования выявили глубокие изменения в фекальных микробиомах пациентов с COVID-19, характеризующиеся обогащением условно-патогенным микроорганизмом и истощением полезного комменсалы. Пациенты с COVID-19 были истощены кишечными бактериями с известным иммуномодулирующим потенциалом, такими как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, и несколькими видами бифидобактерий; кроме того, дисбиоз сохранялся даже после выздоровления от SARS-CoV-2 [78, 240]. Неоднократно исследователи сообщали о связи между тяжестью COVID-19 и кишечной микробиотой [78, 167, 240], а A. Moreira-Rosário et al. предположили, что разнообразие микробиоты кишечника характеризуется более низким соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes*, более высокой численностью протеобактерий и более низкой численностью полезных бактерий, производящих бутират, таких как роды *Roseburia* и *Lachnospira*, в качестве прогностического биомаркера COVID-19 [168]. Согласно этому, J. Reinold et al. обнаружили у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, микробиом, характеризующийся обогащением типами *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* и снижением количества актинобактерий по сравнению с SARS-CoV-2-отрицательными пациентами [70]. Известная модуляция от кишечной микробиоты к иммунному ответу хозяина [262] и воспалительное состояние, описанное при COVID-19 [167], побудили к многочисленным исследованиям по изучению связи между кишечным микробиомом и воспалительными иммунными реакциями хозяина при COVID-19. L.M. Yonker et al. обнаружили, что состав кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19 согласуется с тяжестью

заболевания и величиной концентраций в плазме нескольких воспалительных цитокинов, хемокинов и маркеров крови, поврежденных в тканях [193].

Известно, что микробиом претерпевает модуляцию от рождения до старости, значительные изменения в раннем возрасте, особенно в течение 1–3 лет, через 3 года и далее [235, 247], и, по-видимому, стабилизируется у здоровых взрослых [187, 243]. Поэтому экстраполировать данные о кишечной микробиоте, собранные от группы взрослых пациентов, на детей не представляется возможным. Более того, инфекция SARS-CoV-2 с точки зрения тяжести заболевания, госпитализации и смертности зависит от возраста [264, 265]. Таким образом, исследования микробиоты в детской популяции может объяснить как механизм влияния вируса SARS-CoV-2 на микробиоту, так и различия в патогенезе и клинической картине между детьми и взрослыми. Однако в настоящее время исследования кишечной микробиоты у детей, переносящих COVID-19, единичны.

В работе L. Romani et al. был изучен профиль кишечной микробиоты методом секвенирования гена 16S рРНК у 68 детей с течением COVID-19, у 16 детей с вирусной инфекцией другой этиологии и 4 детей с MIS-C в сравнении с профилем микробиоты 95 здоровых пациентов аналогичного возраста [251]. Авторы показали, что для пациентов с COVID-19 профиль микробиоты оказался дисбиотическим, с наименьшим разнообразием α по сравнению с группами без COVID-19 и здоровыми и с определенным разнообразием β . Профили больных оказались обогащенными *Faecalibacterium*, *Fusobacterium* и *Neisseria* и обедненными *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus*, *Collinsella*, *Coprococcus*, *Eggerthella* и *Akkermansia* по сравнению со здоровым контролем ($p < 0,05$). Сравнение группы детей с COVID-19 с группой больных острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) другой этиологии выявило снижение *Abiotrophia* в когорте пациентов с COVID-19 ($p < 0,05$). Микробиота MIS-C характеризовалась увеличением *Veillonella*, *Clostridium*, *Dialister*, *Ruminococcus* и *Streptococcus* и снижением *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Granulicatella* и *Prevotella* по сравнению со здоровыми. Кишечная микробиота при среднетяжелом течении COVID-19 характеризовалась более низким разнообразием α по сравнению с «легким» и

«бессимптомным» течением инфекции. С помощью искусственного интеллекта по профилю микробиоты, лишенному *Neisseria*, *Lachnospira*, *Streptococcus* и *Prevotella* и обогащенному *Dialister*, *Acidaminococcus*, *Oscillospora*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Alistipes* и *Bacteroides*, идентифицировали *Staphylococcus*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*, *Dorea*, *Dialister*, *Streptococcus*, *Roseburia*, *Haemophilus*, *Granulicatella*, *Gemmiger*, *Lachnospira*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Bilophila*, *Phascolarctobacterium*, *Oscillospira* и *Veillonella* как микробные маркеры COVID-19. Авторы также показали, что *Bacteroides* и *Sutterella* коррелировали с уровнями провоспалительных цитокинов независимо от тяжести заболевания. В отличие от профилей кишечной микробиоты у взрослых, в этой работе показано, что *Faecalibacterium* был специфическим маркером детского микробного профиля COVID-19. Устойчивая модификация профиля кишечной микробиоты пациентов свидетельствовала о быстром подавлении микробами инфекции SARS-CoV-2 с момента появления первых симптомов. *Faecalibacterium* и сниженная деградация жирных кислот и аминокислот были предложены в качестве специфических признаков заболевания COVID-19, возможно, связанных со умеренной тяжестью инфекции у детей, инфицированных SARS-CoV-2 [251].

Авторы также провели исследование с целью выявления взаимосвязи между присутствием вируса в кале и изменениями в профиле кишечной микробиоты. Статистически значимых различий в индексах разнообразия α для группы с выделением SARS-CoV-2 из стула не выявлено. Однако в микробиоте пациентов с «положительным» SARS-CoV-2 наблюдалось небольшое увеличение *Prevotella*, *Streptococcus*, *Lachnospira* и *Veillonella*, а также уменьшение *Klebsiella*, *Ruminococcus*, *Clostridium* и *Lactobacillus* по сравнению с образцами стула с «отрицательным результатом» SARS-CoV-2. Эти данные противоречат исследованиям A. Moreira-Rosário et al., которые обнаружили снижение разнообразия α в группе стула с положительным результатом на SARS-CoV-2 [168].

Также в этой работе оценили влияние антибиотиков на модуляцию кишечной микробиоты у детей с COVID-19. Статистически значимых различий

для α -разнообразия не получено, тогда как для β -разнообразия, рассчитанного по алгоритму Брея — Кёртиса, кластерное разделение было четким ($p < 0,05$, PERMANOVA). Продемонстрировано незначительное снижение *Veillonellaceae* в подгруппе пациентов с COVID-19, получающих антибиотики. В работе C. Venegas-Borsellino et al. [171] также не было обнаружено статистически значимых различий между микробиотой детей, получавших антибиотики, с помощью анализа β -разнообразия. В то же время эти данные отличались от результатов исследования J. Cao et al., где была обнаружена значительная разница в разнообразии α и β между взрослыми пациентами с COVID-19, использующими антибиотики, и теми, кто их не принимал [173]. Исследование у детей, проведенное недавно итальянскими учеными, показало, что в целом использование антибиотиков привело к снижению относительной численности комменсальных микробов и вирусов у детей с COVID-19 [248].

C. Venegas-Borsellino et al. [171] выполнили наножидкостную хроматографию в сочетании с tandemной масс-спектрометрией на аналитической платформе высокого разрешения для таксономического анализа кишечной микробиоты детей, больных COVID-19, и оценки ее функциональности. Учитывая общее количество бактериальных белковых групп и уровень их экспрессии, наиболее значимые вариации в количестве сверх- и недоэкспрессированных белковых групп были выявлены в типе *Bacillota* с особым акцентом на семейство *Oscillospiraceae* а также на *Faecalibacterium* и *Ruminococcus*. Кроме того, семейство *Clostridiaceae* и род *Clostridium* также преобладали у больных COVID-19. Что касается типа *Actinomycetota*, то наиболее значимые различия наблюдались в уменьшении семейства *Bifidobacteriaceae* и для рода *Bifidobacterium*. Тип *Bacteroidota* показал заметную разницу для семейства *Bacteroidaceae* и рода *Bacteroides*. Авторы продемонстрировали, что кишечная микробиота у детей при COVID-19 модифицирует метаболические пути, механизмы устойчивости к антибиотикам и бактериальной вирулентности, а также системы reparации и рекомбинации ДНК. Среди сверхэкспрессированных метаболических путей преобладали те, которые связаны с биосинтезом

фенилаланина, тирозина и триптофана и метаболизмом триптофана. Исследователи связывают это с вирус-зависимым снижением ACE2, поскольку ACE2 участвует в поглощении триптофана [226], выступая в качестве сопровождающего транспортера аминокислоты В0АТ1 в тонкой кишке [233]. Ряд метаболических путей у детей с COVID-19 были подавлены. Кроме того, стратификация пациентов на основе тяжести заболевания показала корреляцию между тяжестью и недостаточной экспрессией, по крайней мере, одного пути, связанного с системами репарации и рекомбинации ДНК: чем больше тяжесть, тем больше недостаток экспрессии, варьирующейся от бессимптомного до легкого и умеренного. Таким образом, исследование предполагает, что SARS-CoV-2 оказывает негативное влияние на кишечную микробиоту, препятствуя функциональности систем эксцизионной репарации, которые активируются после повреждения одной нити ДНК. Существуют наглядные примеры того, как прямое и косвенное взаимодействие с эукариотическими вирусами может влиять на биологию бактерий, и наоборот [194]. Исследования показали, что и другая респираторная вирусная инфекция может изменять кишечную микробиоту у детей, например респираторно-синцитиальный вирус [80] и вирус гриппа А H1N1 [216]. Взаимодействие между кишечной микробиотой, инвазивными вирусами и физиологией хозяина является сложным и еще не полностью охарактеризовано, но все больше данных свидетельствует о том, что микробиом способен оказывать влияние на исходы вирусных заболеваний [255]. Механизм действия предположить нелегко, но он может быть связан с общим состоянием стресса, с которым бактерии сталкиваются в воспалительной среде, вызванной SARS-CoV-2. Для изучения того, какие микробные пути могут быть связаны с тяжестью заболевания, авторы провели корреляционный анализ между метаболическими путями и клиническими особенностями, такими как уровень лейкоцитов и СРБ. Предыдущие ретроспективные исследования показали, что лейкоциты при поступлении и колебания лейкоцитов во время госпитализации коррелируют с прогрессированием, тяжестью и даже смертью COVID-19 [100, 138, 185]. Кроме того, в частности, количество нейтрофилов, лимфоцитов и их соотношение также

были установлены в качестве важных прогностических маркеров COVID-19 [100, 138, 185]. Среди тех метаболических путей, которые отрицательно коррелируют с уровнем лейкоцитов, был биосинтез жирных кислот; значительно обогащенные белки в этом пути были связаны с родами *Faecalibacterium* и *Ruminococcus*. Эти результаты согласуются с предыдущими сообщениями об обогащении *Faecalibacterium* в кишечной микробиоте у детей с COVID-19 [251]. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что представители рода *Faecalibacterium* также могут способствовать защите детей от тяжелого COVID-19 за счет модуляции метabolизма жирных кислот.

Тяжелый COVID-19 был связан с более низким количеством лимфоцитов в сочетании с более высоким количеством нейтрофилов по сравнению с пациентами с легкими или бессимптомными формами COVID-19 [100]. Метаболические пути, а именно биосинтез валина, лейцина и изолейцина, метаболизм тиамина, биосинтез глюкозинолата и нерибосомные пептидные структуры, имели отрицательную корреляцию с лимфоцитами. В ходе корреляционного анализа с уровнями СРБ — белка, вырабатываемого печенью в ответ на системное воспаление, — было обнаружено, что путь биосинтеза гликосфинголипидов отрицательно коррелировал с уровнем СРБ в сыворотке крови. Ранее сообщалось, что СРБ коррелирует с тяжестью COVID-19 у взрослых [100, 145] и с MIS-C у детей [191]. Чрезмерный биосинтез гликосфинголипидов может ускорить выработку провоспалительных цитокинов и приводить к повреждению тканей в целом и при COVID-19 в частности [234]. Эти результаты свидетельствуют о том, что кишечная микробиота также может модулировать синтез гликосфинголипидов в ответ на COVID-19, и что эта модуляция, в свою очередь, способна влиять на их провоспалительные свойства.

В недавнем исследовании A. Piazzesi et al. (2024) проведено метагеномное секвенирование и профилирование бактериома и вирома кишечной микробиоты у детей с SARS-CoV-2, включенных в исследование до того, как начали применяться вакцины против SARS-CoV-2, по сравнению со здоровыми детьми того же возраста [248]. Авторы не обнаружили существенных различий в а-

разнообразии, измеренном методом ЧАО, или β -разнообразии, измеренном методами Брея — Кёртиса, Жаккара и Евклида, но выявили различия в пропорциях конкретных бактерий. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, была значительно ниже доля *Actinobacteriota* и выше доля *Bacteroidia* по сравнению со здоровыми контрольными группами соответствующего возраста. Также, как в исследованиях у взрослых [78, 79, 167], в этом исследовании обнаружено снижение численности представителей рода *Bifidobacterium* и увеличение *Bacteroides fragilis* и *A. Finegoldii*, которые положительно коррелируют с биомаркерами воспаления и неуклонно увеличивают численность по мере того, как COVID-19 становится более тяжелым [164]. Однако в отличие от взрослых пациентов [78, 108, 167, 262], но в соответствии с исследованием с участием детей [251] авторы обнаружили, что количество *F. prausnitzii* обогащается у детей с COVID-19. Поскольку численность *F. prausnitzii* отрицательно коррелирует как с провоспалительными цитокинами, вызванными SARS-CoV-2 [113], так и с тяжестью COVID-19 [70, 108, 165], авторы предположили, что его обилие в кишечной микробиоте может способствовать их защите от более тяжелых проявлений заболевания. Также обнаружено, что *F. prausnitzii* не единственный защитный вид бактерий у наших педиатрических пациентов с COVID-19. Роды *Bilophila* и *Parabacteroides*, которые отрицательно коррелируют с тяжестью COVID-19 у взрослых [83], обогащаются у педиатрических пациентов с COVID-19. Кроме того, дети были обогащены короткоцепочечными жирными кислотами, производящимися представителями рода *Alistipes*, такими как *A. onderdonkii*, которые, наряду с *P. merdae*, обладают защитой от воспаления кишечника и коррелируют с низкой инфекционностью SARS-CoV-2 [129]. Кроме того, *B. ovatus*, который снижает экспрессию ACE2 в толстой кишке и демонстрирует отрицательную корреляцию с фекальной нагрузкой SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 [129], также был обогащен у детей с COVID-19. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота у детей может обладать балансом нескольких видов бактерий, которые работают согласованно, снижая инфекционность и тяжесть SARS-CoV-2.

Исследователи не обнаружили существенной разницы в α -разнообразии, но когда разделили группу COVID-19 на тех, кто получал антибиотики, и тех, кто их не получал, оказалось, что α -разнообразие было увеличено у нелеченых пациентов с COVID-19, в то время как у тех, кто получал антибиотики, оно значительно снизилось. В другом исследовании было установлено, что α -разнообразие также отрицательно коррелирует с тяжестью COVID-19 и плохим прогнозом [250], и это указывает на еще одну возможную причину противоречивых результатов, о которых сообщается в литературе. Возможно, что инфекция SARS-CoV-2 способна по-разному влиять на α -разнообразие кишечной микробиоты в зависимости от того, как давно вирус заразил пациента и насколько тяжела инфекция.

Таким образом, следует заключить, что сведения о характере дисбиотических нарушений противоречивы: ряд исследователей сообщают о значимом снижении биоразнообразия кишечной микробиоты [16, 117], другие описывают увеличение общего числа кишечных бактерий и их разнообразия [51]. Результаты зависят от множества факторов, включая возраст пациента, тяжесть заболевания, место лечения, применяемые лекарственные средства, сопутствующие заболевания, иммунный статус и генетическую предрасположенность [125, 250].

Отдаленные последствия инфекции SARS-CoV-2 у детей мало изучены [159]. На сегодняшний день большинство исследований сосредоточено на взрослом населении. В то же время после выздоровления от инфекции COVID-19 у них выявляются признаки и симптомы, сохраняющиеся после болезни или появляющиеся вновь, что трактуется как постковидный синдром [249]. Симптомы могут быть связаны с хроническим воспалением, аутоиммунными заболеваниями, хронической эндотелиопатией, микротромбозом или персистенцией вируса [159]. Изменения состава микробиоты также могут играть роль при длительном течении COVID-19. Сведения о кишечной микробиоте в постковидный период противоречивы. В ряде исследований оценивался состав микробиоты на момент постановки диагноза COVID-19, в течение заболевания и при последующем наблюдении, особенно у взрослых. S. Gu et al. показали, что богатство

микробиоты у взрослых не вернулось к нормальному уровню через 6 месяцев после выздоровления [79]. Однако другое исследование продемонстрировало, что дисбиоз быстро был устранен после заболевания, и отличий от здоровой контрольной группы не было [124].

В последнее время внимание исследователей привлекает связь между изменениями кишечной микробиоты и наличием гастроинтестинальных проявлений после перенесенной инфекции COVID-19 (таблица 1.2) [67, 153, 157, 204, 205].

Таблица 1.2 — Характеристика гастроинтестинальных симптомов у детей и взрослых после перенесенной новой коронавирусной инфекции (в абс. числах)

Исследователи	Страна	Год	Количество пациентов	Тошнота	Рвота	Диарея	Боли в животе
Obleagă C.V. et al. [205] (дети)	Румыния	2023	21	21	4	21	21
Noviello D. et al. [153] (взрослые)	Италия	2021	164	—	—	—	16
Weng J. et al. [157] (взрослые)	Китай	2021	117	—	11	17	8
Huang C. et al. [67] (взрослые)	Китай	2021	1655	—	80	80	—
Anaya J.M. et al. [204] (взрослые)	Колумбия	2021	100	—	4	9	8

В исследовании А.А. Карасевой (2023) утверждается, что общая частота нарушений со стороны моторной функции кишечника (диарея/запор) варьирует от 3,6 до 48%, болей в животе любой локализации — от 9 до 32% [57].

В другом отечественном наблюдении 25% детей предъявляли жалобы на боли в животе после перенесенной COVID-19 [21].

В работе А.В. Налетова и соавт. (2021) отмечено преобладание диареи и болей в животе у 76% общего числа исследуемых больных после перенесенной инфекции [32].

Кроме изменений в кишечной микробиоте потенциальными механизмами развития постковидных нарушений ЖКТ могут быть персистирование инфекции, вызывающее длительную иммунную активацию, цитопатогенное действие вируса на кишечную стенку, изменение в уровне кишечной проницаемости, аутоиммунная мимикрия и реактивация патогенов, системное воспаление и иммуноопосредованные эффекты, ишемия и обострение других сопутствующих заболеваний [71, 200]. Возможно, что причиной желудочно-кишечных симптомов являются также побочные действия применяемых для лечения инфекции лекарственных препаратов [173].

Таким образом, точный механизм повреждения ЖКТ, вызванного COVID-19, до сих пор неясен и, вероятно, является многофакторным.

Одним из вариантов поражения ЖКТ после перенесенной коронавирусной инфекции является СРК [203, 244]. Частота его, изученная в нескольких исследованиях, варьировала от 0,6 до 11,6% [203, 244]. Прогностические факторы для развития СРК в постковидный период изучены недостаточно. В одном из исследований показано, что у пациентов с острыми желудочно-кишечными симптомами во время COVID-19 вероятность возникновения устойчивых желудочно-кишечных симптомов в четыре раза выше, чем у пациентов без острых желудочно-кишечных симптомов [202]. Еще в трёх работах [172, 186, 206] наличие желудочно-кишечных симптомов в острой фазе было названо предвестником СРК, в то время как в других исследованиях [147, 178] корреляции между гастроэнтерологическими симптомами во время болезни и симптомами в постковидный период обнаружено не было.

Известно, что этиологическими факторами постинфекционного СРК являются кишечные вирусы (норовирус, ротавирус и др.) [39, 174]. Существуют предположения, что вирус SARS-CoV-2 схож по своим действиям с норовирусом. Несмотря на то что механизм, с помощью которого норовирус вызывает СРК, неизвестен, он может приводить к нарушению функции эпителиального барьера, повышенной проницаемости кишечника и иммунному ответу слизистой оболочки с большим количеством цитотоксических интраэпителиальных Т-лимфоцитов. Эти нарушения в работе кишечника считаются этиологическими факторами развития ПИ СРК [118]. Считается, что патогенез СРК в постковидном периоде связан, в основном, с нарушением функции оси «кишечник — мозг» [93, 118].

В настоящее время активно изучается роль пробиотиков и пребиотиков в восстановлении нормальной кишечной микробиоты и снижении тяжести как симптомов со стороны ЖКТ, так и респираторных симптомов у пациентов с COVID-19 [26, 85, 208]. Серия клинических исследований профилактического воздействия пробиотиков на вирусную респираторную инфекцию (в разных возрастных группах) подтвердила эффективность противовирусных пробиотиков у детей и у взрослых. Систематический Кокрановский обзор был опубликован в 2015 г. В него были включены результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали 3720 человек (по возрастным группам), принимавших пробиотики в среднем за 3 зимних месяца. Пробиотики имеют преимущество перед плацебо в соответствии со следующими критериями: 1) снижают число острых респираторных заболеваний (ОРЗ); 2) наблюдалось снижение средней продолжительности эпизода ОРЗ. В систематическом обзоре и метаанализе в 2016 г. назначение пробиотиков детям (6269 человек от младенцев до 18 лет) снизило заболеваемость [60, 61, 62, 210, 266]. Что касается пневмонии, вероятно, место и роль пробиотиков в лечении внебольничной пневмонии будут обсуждаться долго. В основном применение пробиотика рассматривается с точки зрения микробиотической коррекции после лечения антибиотиками. Многочисленные исследования показали, что модулирование микробиоты кишечника может уменьшить энтерит и связанную с

искусственной вентиляцией легких пневмонию, а также обратить вспять некоторые побочные эффекты антибиотиков, чтобы избежать ранней репликации вирусов в эпителии легких.

В значительной степени именно экстраполяция этих данных была использована для подтверждения роли пробиотиков в лечении COVID-19. Учитывая новизну вируса в человеческой популяции, нужно отметить, что существует несколько прямых исследований пациентов с COVID-19, но из опубликованных есть данные о коррекции дисбиоза у пациентов, инфицированных COVID-19, что открывает роль пробиотиков в лечении этого нового вируса [253]. В настоящее время нет прямых клинических доказательств того, что модуляция микробиоты кишечника играет терапевтическую роль в лечении COVID-19, но предполагается, что таргетирование микробиоты кишечника может быть новым терапевтическим вариантом или, по крайней мере, адъювантным терапевтическим выбором.

Когда речь идет о роли пробиотиков в лечении COVID-19, подразумевается ось «кишечник — легкие» [253]. Механизм этого взаимодействия до конца не выяснен, но предполагается, что он включает антигенпрезентирующие клетки, фагоцитозирующие микробиоту и переносящиеся в брыжеечные лимфатические узлы, а также прямую лимфатическую связь между кишечником и легкими, что позволяет осуществлять бактериальную транслокацию [253]. Из всего этого следует, что регуляция и улучшение здоровья кишечника и микробиоты приводит к улучшению дыхательной функции и защите от инфекций.

Приём определенных пребиотиков и пробиотиков может свести к минимуму желудочно-кишечные симптомы COVID-19 и последствия приёма антибиотиков, которые усугубляют эти симптомы [212]. Они восстанавливают микробиом кишечника, а также иммунную систему, снижают восприимчивость к инфекциям и увеличивают количество генов устойчивости [179, 211]. Кроме того, пребиотики и пробиотики могут быть потенциальным терапевтическим средством против долгосрочных последствий для здоровья, вызванных приёмом антибиотиков, таких как развитие синдрома раздраженного кишечника и других гастроэнтерологических осложнений.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. Исследование проведено в виде ретроспективно-проспективной модели и было ограничено временным периодом 2020–2022 гг., что соответствовало 4 временным периодам пандемии: с октября 2020 по февраль 2021 г., с мая по август 2021 г., с октября по декабрь 2021 г. и с января по март 2022 г.

Сбор материалов для диссертационного исследования проводился в отделении для детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с палатами реанимации и интенсивной терапии в клинике СПбГПМУ (зав. отделением, канд. мед. наук Баннова С.Л.) и на клинической базе кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми СПбГПМУ — СПб ГБУЗ ГП 56 ДПО 48 (главный врач, канд. мед. наук Балашов А.Л.).

Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000), и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (2003); одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 1/8 от 25.01.2021). Пациенты и их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз новой коронавирусной инфекции и степень тяжести заболевания устанавливались согласно методическим рекомендациям (Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» версии 2 (утв. Минздравом России)) [35, 47].

Критериями включения в исследование явились:

- возраст детей от 1 до 17 лет, имеющих симптомы острой респираторной инфекции и положительный тест на SARS-CoV-2 мазка из зева и носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- подписанное пациентом или его законным представителем информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст 17 лет 11 месяцев 29 дней и старше;
- возраст младше 1 года;
- отрицательный тест на SARS-CoV-2 мазка из зева и носа методом ПЦР;
- тяжелые (тяжелая пневмония) и критические формы (ОРДС, септический шок, сепсис, мультивоспалительный синдром);
- отсутствие подписанного пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании;
- отказ пациента от продолжения исследования по субъективным причинам.

Всего в исследование были включены 270 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, отвечающих критериям включения, среди которых 141 мальчик (52,2%) и 129 девочек (47,8%). Средний возраст обследованных мальчиков составил 9,19 лет (95% ДИ 8,30–10,10), девочек — 9,68 лет (95% ДИ 8,79–10,60). По возрасту различий между ними не обнаружено, $p=0,423$ (по критерию Манна — Уитни). Распределение детей по полу и возрасту представлено на рисунке 2.1.

Для формирования возрастных групп больных использовали возрастную периодизацию ВОЗ [15]. Распределение обследованных детей по возрастным группам (ВОЗ) представлено в таблице 2.1.

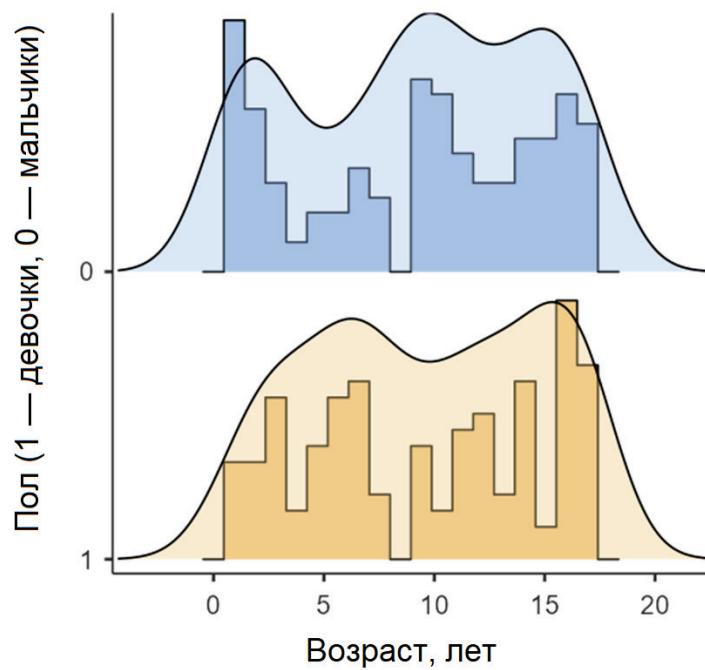


Рисунок 2.1 — Распределение обследованных детей по полу и возрасту

Таблица 2.1 — Распределение обследованных детей по возрастным группам (ВОЗ)

Возраст	Группа	Число
От 12 до 59 месяцев (от 1 года до 4 лет)	Дети раннего возраста	50
От 5 до 9 лет	Дети старшего возраста	60
От 10 до 14 лет	Подростки младшего возраста	81
От 15 до 18 лет	Подростки старшего возраста	79

Как следует из таблицы 2.1, наибольшее число обследованных составляли подростки.

Большинство обследованных детей имели легкое течение болезни (56%), течение средней тяжести наблюдалось у 44% детей.

Средний возраст детей с легкой степенью тяжести новой коронавирусной инфекции составил 9,6 лет (95% ДИ 8,84–10,40), со средней тяжестью болезни — 9,08 лет (95% ДИ 7,99–10,20). Возрастных отличий в зависимости от степени тяжести болезни не выявлено, $p=0,721$ (по критерию Крускалла — Уоллиса).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2.

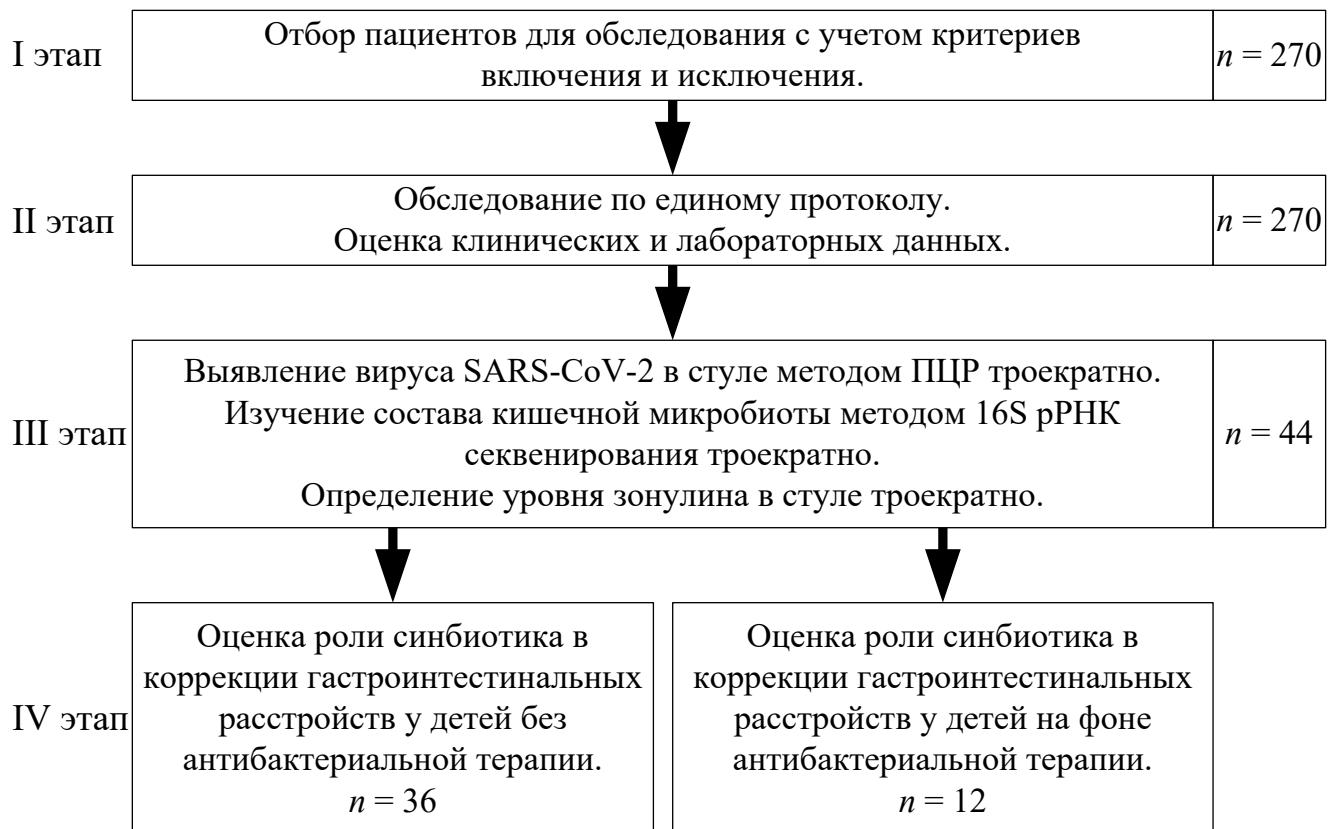


Рисунок 2.2 — Дизайн исследования

2.2 Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования детей

2.2.1 Стандартный комплекс клинических методов

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее в себя изучение жалоб, анамнеза и оценку физического развития, особенности клинического течения заболевания, лабораторное и инструментальное обследование. Оценивались данные эпидемиологического анамнеза и эпидемиологического окружения согласно временным методическим рекомендациям (Методические рекомендации «Особенности клинических

проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» версии 2 (утв. Минздравом России)) [35, 47]. Сбор жалоб и анамнеза проводился с использованием оригинальной анкеты, которую заполняли пациенты и их законные представители.

Все изучаемые клинические признаки отмечались на момент выявления новой коронавирусной инфекции, в течении заболевания и на момент выздоровления от инфекции. У подавляющего числа пациентов оценка катамнестического периода проводилась путем телефонного опроса родителей с использованием специально разработанной анкеты, содержащей вопросы о наличии гастроэнтерологических жалоб.

Оценка физического развития детей проводилась по Международным критериям ВОЗ — антропометрическим калькуляторам в программе WHO Antro для детей до 5 лет и WHO Antro Plus для детей старше 5 лет.

Для оценки индекса массы тела использовались отклонения критериев Z-score по классификации, предложенной ВОЗ [257]. Предусматривались следующие варианты физического развития:

- ± 1 SDS / Z-score — физическое развитие среднее;
- от -2 до -1 SDS / Z-score — физическое развитие ниже среднего;
- от +1 до +2 — физическое развитие выше среднего [257].

Среди клинических параметров оценивались такие симптомы новой коронавирусной инфекции, как температура тела, кашель, слизистое отделяемое из носа, боль в горле, гиперемия задней стенки глотки, гипертрофия нёбных миндалин, аносмия, агевзия, боли в грудной клетке, одышка, боли в животе, диарея, рвота, головные боли, головокружение, боль в мышцах/суставах, изменения на коже, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия.

Все признаки оценивались в динамике заболевания новой коронавирусной инфекции. В катамнезе (через месяц после выздоровления) оценивали выраженность гастроэнтерологических симптомов.

2.2.2 Рутинный комплекс диагностических методов

Стандартный набор лабораторных методов обследования включал: клинический анализ крови, по показателям которого оценивались уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови с определением АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и СРБ; общий анализ мочи и копрограмму.

По показаниям проводилось исследование таких биохимических параметров сыворотки крови, как коагулограмма, фибриноген, D-димер, ферритин. Исследование проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Применялись также инструментальные методы: всем измеряли сатурацию с помощью пульсоксиметра АРМЕД; по показаниям назначали рентгенографическое исследование и/или компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК). КТ проводилась с использованием аппарата для мультиспиральной компьютерной томографии TOSHIBA AQUILION PRIME.

2.2.3 Специальный комплекс диагностических методов

Молекулярно-генетические методы исследования включали ПЦР-диагностику мазков из носоглотки на наличие генетического материала вируса SARS-CoV-2 всем больным на этапе диагностики инфекции и выявление вируса SARS-CoV-2 в стуле методом ПЦР у 44 детей в начале заболевания, при выздоровлении и через 30 дней после выздоровления. Исследование выполнялось методом полимеразной цепной реакции на амплификаторе Real-time CFX96 Touch, Bio-Rad, США, с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп», Южная Корея. Исследование проводилось на базе генетической лаборатории «СЕРБАЛАБ», Санкт-Петербург (заведующий лабораторией Полев Д.Е.).

Изучение состава кишечной микробиоты методом 16S рРНК секвенирования детей с новой коронавирусной инфекцией проводилось у 44 детей с легким и среднетяжелым течением. Обследование проводилось в лаборатории «СЕРБАЛАБ», Санкт-Петербург (врач-генетик Дудурич В.В.).

Забор материала проводился у больных в трех временных точках: на момент острого заболевания новой коронавирусной инфекции, на момент выздоровления от новой коронавирусной инфекции и через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

Для сравнения использовались результаты 16S рРНК секвенирования 30 здоровых детей аналогичного возраста (база подготовлена генетической лабораторией «СЕРБАЛАБ» (врач-генетик Дудурич В.В.)).

Тотальную ДНК выделяли из образцов тканей с помощью набора «Rhizo Prep» (государственное учреждение Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки 16S ДНК были подготовлены в соответствии с протоколом Illumina «16S Metagenomic Sequencing Library Preparation» (Part # 15044223 Rev. B). Был использовано 5 нг общей ДНК для амплификации целевого фрагмента гена 16S рРНК с применением рекомендованных праймеров для области V3 и V4. Проводилось 25 циклов ПЦР с использованием КАРА HiFi HotStart ReadyMix (2X) (Roche Diagnostics, Швейцария). После очистки продуктов ПЦР с помощью бинов SPRI было индексировано 5 нг полученных ампликонов с помощью КАРА HiFi HotStart ReadyMix (2X) (Roche Diagnostics, Швейцария) и Nextera XT Index Kit (Illumina, США). Проведено 8 циклов индексной ПЦР в соответствии с протоколом Illumina. Библиотеки секвенировали на Illumina MiSeq System.

Определение уровня зонулина в стуле проводили для оценки кишечной проницаемости и ее динамики на фоне болезни и в постковидный период у 44 пациентов. Забор материала выполнили в трех временных точках: на момент острого заболевания новой коронавирусной инфекции, на момент выздоровления от инфекции и через месяц после выздоровления.

Исследование кала на зонулин проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (лаборант Блинов А.Е.) методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Германия). Среднее значение показателя, заявленное производителем тест-системы, по данным обследования 40 практически здоровых лиц, — 61 ± 46 нг/мл. При значениях показателя $< 83,15$ нг/мл результат расценивался как норма, при $83,15 - 110,00$ нг/мл — как повышенная концентрация, > 110 нг/мл — как высокая концентрация.

2.2.4 Методы статистической обработки

Данные, которые были получены в процессе исследования, упорядочены и систематизированы по определенным признакам в достаточно однородные группы. Для статистической обработки данных использовалась программа JAMOVI версии 2.3.28. Количественные данные описывались различными способами в зависимости от типа распределения. Если гипотеза о нормальности распределения принималась, показатели представлялись в формате среднее \pm стандартное отклонение с указанием 95% доверительного интервала ($M \pm \sigma$, 95% ДИ). В случае отклонения гипотезы о нормальности данные описывались в виде медианы (Me) и quartилей $Q1$ и $Q3$: $Me(Q1; Q3)$. Для проверки нормальности распределения применялся критерий Шапиро — Уилка.

Для анализа независимых выборок использовались следующие статистические критерии. При нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, при этом в случае неоднородности дисперсий учитывалась поправка Уэлча. Если распределение данных не соответствовало нормальному, применялся критерий Манна — Уитни. Парные выборки сравнивались с помощью критерия Вилкоксона, а при сравнении трёх и более связанных выборок использовался критерий Фридмана.

Для переменных, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютные значения и доли в процентах. Сравнение групп по качественным данным проводилось с использованием χ^2 -критерия Пирсона. В случаях, когда минимальное ожидаемое значение было меньше 10, использовался точный критерий Фишера. При множественных сравнениях для предотвращения ложноположительных результатов применялась поправка Бонферрони.

Результаты считались статистически значимыми, если уровень значимости составлял $p < 0,05$.

Для поиска признаков, сопровождающих наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов, использовались следующие расчеты.

Проверку распределения полученных данных на соответствие нормальному закону распределения выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае соответствия данных распределению Гаусса — Лапласа, типичные значения представляли в виде среднего и стандартного отклонения, при несоответствии — в виде медианы, первого и третьего квартиля. Сравнение типичных значений в группах осуществляли с помощью критериев Стьюдента и Манна — Уитни. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. Доверительный интервал с надежностью 95% рассчитывали аппроксимацией распределения Пуассона по хи-квадрат.

При определении группы риска возникновения осложнений заболеваний, с помощью нейронной сети применяли комбинированный метод глобальной оптимизации, случайного поиска, инерционного и генетического алгоритмов.

Структура нейронной сети включала входной слой из 7 нейронов, 2 скрытых слоя из 10 и 9 нейронов, выходной слой из одного нейрона (рисунок 2.3).

Обучение нейронной сети осуществляли методами обратного распространения ошибки и сопряженных градиентов.

Чувствительность нейронной сети составила 95,0%, специфичность — 87,5%, точность — 91,0%.

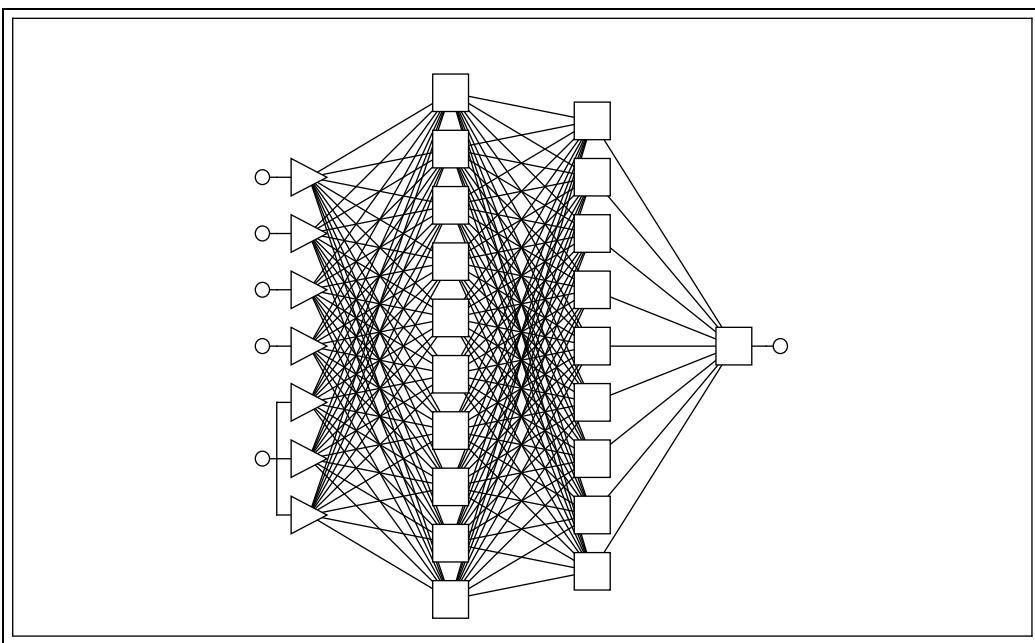


Рисунок 2.3 — Структура нейронной сети

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1 Жалобы детей, больных новой коронавирусной инфекцией

Жалобы изучены у 270 детей с новой коронавирусной инфекцией.

Структура и частота жалоб в дебюте заболевания представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 — Структура и частота жалоб детей, больных новой коронавирусной инфекцией в дебюте заболевания

Жалоба	N=270	%
Повышение температуры тела	203	75,2%
Насморк	168	62,2%
Кашель	130	48,1%
Боль в горле	47	17,4%
Боли в животе	36	13,3%
Аносмия	31	11,5%
Диарея	30	11,1%
Рвота	29	10,7%
Головные боли	25	9,3%
Тошнота	16	5,9%
Боль в грудной клетке	14	5,2%
Агевзия	10	3,7%
Миалгия/боль в суставах	7	2,6%
Одышка	5	1,9%
Головокружение	5	1,9%

Анализ жалоб пациентов в дебюте заболевания показал, что более половины детей, больных COVID-19, жаловались на повышение температуры тела, насморк и кашель.

Анализ температурной реакции у детей разных возрастных групп не выявил значимых различий; данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 — Анализ температурной реакции в дебюте COVID-19 у детей разных возрастных групп

Возрастная группа	Количество обследованных	Температура тела, °C				
		Нормальная	37,0–37,9	38,0–38,9	39,0–39,9	≥40
Группа 1 (1–4 года)	61 (100%)	18 (29,5%)	6 (9,8%)	23 (37,7%)	14 (23,0%)	0 (0,0%)
Группа 2 (5–9 лет)	72 (100%)	17 (23,6%)	18 (25,0%)	26 (36,1%)	7 (9,7%)	4 (5,6%)
Группа 3 (10–14 лет)	76 (100%)	19 (25,0%)	13 (17,1%)	26 (34,2%)	16 (21,1%)	2 (2,6%)
Группа 4 (15–17 лет)	61 (100%)	13 (21,3%)	7 (11,5%)	22 (36,1%)	17 (27,9%)	2 (3,3%)
Примечание — $p > 0,05$.						

В то же время характер респираторных жалоб в разных возрастных группах детей значимо различался (таблица 3.3).

Как следует из таблицы, кашель значимо чаще встречался в группе детей в возрасте старше 15 лет ($60,7\%$, $p = 0,043$), и реже — у детей от 10 до 14 лет. Полученные результаты согласуются с литературными данными о более легком течении COVID-19 у детей раннего возраста, чем у подростков и взрослых [40]. Частота насморка во всех исследуемых группах была одинаковой и составляла 54,2–75,4%.

Таблица 3.3 — Характеристика респираторных жалоб у детей с новой коронавирусной инфекцией в разных возрастных группах

Возрастная группа	Кашель	Насморк	Аносмия	Агевзия	Боль в грудной клетке	Одышка	Боль в горле
Группа 1 (1–4 года)	28 (45,9%)	35 (57,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (4,9%)
Группа 2 (5–9 лет)	37 (51,4%)	39 (54,2%)	6 (8,3%)	3 (4,2%)	4 (5,6%)	0 (0%)	8 (11,1%)
Группа 3 (10–14 лет)	28 (36,8%)	48 (63,2%)	15 (19,7%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	18 (11,1%)
Группа 4 (15–17 лет)	37 (60,7%)	46 (75,4%)	10 (16,4%)	4 (6,6%)	8 (13,1%)	3 (4,9%)	18 (29,5%)
	p=0,043	p=0,068	p=0,002	p=0,284	p=0,007	p=0,116	p<0,001

Боли в грудной клетке ($p=0,007$) и боль в горле ($p<0,001$) значимо чаще встречались у подростков группы 4; дети более раннего возраста хуже идентифицировали и локализовывали болевой синдром. У детей 3 и 4 групп значимо чаще, чем у детей 1 и 2 групп, отмечалась аносмия ($p=0,002$). Различий в частоте других респираторных жалоб нами не было обнаружено.

Гастроэнтерологические жалобы в дебюте заболевания у обследованных детей встречались с частотой 3,7–13,3%, причем превалировали боли в животе (13,3%); жидкий стул встречался с частотой 11,1% и рвота — 10,7%.

Структура гастроэнтерологических жалоб в разных возрастных группах представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 — Структура гастроэнтерологических жалоб в разных возрастных группах

Возрастная группа	Боли в животе	Тошнота	Рвота	Диарея
Группа 1 (1–4 года)	8 (13,1%)	1 (1,6%)	7 (11,5%)	7 (11,5%)
Группа 2 (5–9 лет)	9 (12,5%)	3 (4,2%)	8 (11,1%)	7 (9,7%)
Группа 3 (10–14 лет)	9 (11,8%)	4 (5,3%)	7 (9,2%)	10 (13,2%)
Группа 4 (15–17 лет)	10 (16,4%)	8 (13,1%)	7 (11,5%)	6 (9,8%)
	p = 0,876	p = 0,043	p = 0,967	p = 0,903

Как следует из таблицы 3.4, у подростков, переносящих новую коронавирусную инфекцию, значимо чаще отмечалась тошнота — 13,1% ($p=0,043$); дети раннего возраста (группа 1) хуже идентифицировали тошноту: частота тошноты была значительно меньше — 1,6%.

У детей 3 группы (17,1%) и детей 4 группы (14,8%) значимо чаще отмечались жалобы на головные боли ($p=0,001$), чем у детей первых двух групп (1,4–3,3%).

К редко встречающимся жалобам относились миалгия/боль в суставах (2,6%), головокружение (1,9%). Данные представлены в таблице 3.5. Значимых различий в частоте этих жалоб в разных группах не отмечалось.

Таблица 3.5 — Редкие жалобы у детей при новой коронавирусной инфекции

Возрастная группа	Миалгия/боль в суставах	Головокружение
Группа 1 (1–4 года)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Группа 2 (5–9 лет)	2 (2,8%)	0 (0,0%)
Группа 3 (10–14 лет)	4 (5,3%)	2 (2,6%)
Группа 4 (15–17 лет)	1 (1,6%)	3 (4,9%)
	p = 0,262	p = 0,116

3.2 Анамнестические данные обследованных больных

3.2.1 Анамнез болезни и эпидемиологический анамнез

Из 270 обследованных детей у 218 (81%) клинические проявления инфекционного процесса развились на 3–5-е сутки от момента контакта с больными новой коронавирусной инфекцией; у 38 детей (14%) появление респираторных и интоксикационных жалоб отмечалось на 1–2-е сутки. Лишь у 14 детей (5%) жалобы появились на 6/7-е сутки от момента контакта с источником заражения.

Из 270 пациентов, 113 пациентов (41,8%) были госпитализированы в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ на 2–6-е сутки от момента появления клинических симптомов. Показаниями к госпитализации у большинства обследованных больных были эпидемиологические и социальные; остальные пациенты проходили амбулаторное лечение.

У 125 детей (46%) источником инфекции являлись члены семьи, у 145 детей (53%) были выявлены контакты в детских учреждениях, внесемейные источники инфекции.

Идентификация вируса SARS-CoV-2 из зева и носа методом ПЦР происходила у всех 270 детей (100%) в первые 1–3 сутки от момента проявления клинических симптомов.

3.2.2 Анамнез жизни обследованных детей разных возрастных групп

Анамнез жизни детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию, выявил большое количество неблагоприятных факторов (таблица 3.6).

Таблица 3.6 — Неблагоприятные факторы, выявленные у детей с коронавирусной инфекцией

Факторы риска	N=270	%
Патологическое течение беременности	77	28,5%
Угроза прерывания беременности	27	10,0%
Частота ЗВУР	11	4,1%
Раннее искусственное вскармливание	73	27,0%
Глистно-паразитарные инвазии	46	17,6%
Анемия на первом году жизни	40	14,8%
Частые ОРВИ в раннем возрасте	32	11,9%
Аллергические заболевания	70	25,9%
Отставание в физическом развитии на первом году жизни	24	8,9%
Травмы	19	7,0%
Оперативные вмешательства	11	4,1%
Рахит	10	3,7%
Черепно-мозговая травма	5	1,9%
Частые детские инфекции	5	1,9%

Наиболее частым неблагоприятным фактором перинатального анамнеза, одинаково часто встречающимся во всех возрастных группах, являлось патологическое течение беременности.

Характеристика течения беременности и перинатального периода представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 — Характеристика беременности у матерей и перинатального периода пациентов, заболевших COVID-19, в разных возрастных группах (*n* и %)

Возрастная группа	Гестоз в течении беременности	Угроза прерывания беременности	Патологическое течение беременности	Частота ЗВУР у детей
1 группа	0 (0,0%)	10 (16,4%)	17 (27,9%)	2 (3,3%)
2 группа	0 (0,0%)	16 (22,2%)	24 (33,3%)	4 (5,6%)
3 группа	1 (1,3%)	18 (23,7%)	18 (23,7%)	2 (2,6%)
4 группа	2 (3,3%)	8 (13,3%)	18 (29,5%)	3 (4,9%)
	p=0,250	p=0,387	p=0,630	p=0,797

В таблице 3.8 представлена характеристика раннего анамнеза пациентов, заболевших COVID-19, в разных возрастных группах.

Как следует из таблиц 3.7 и 3.8, неблагоприятные факторы анамнеза одинаково часто встречались во всех возрастных группах. Наиболее часто выявлены патологическая беременность, раннее искусственное вскармливание, анемия, перенесенные детские инфекции и глистно-паразитарные инвазии; все эти признаки играют существенную роль в снижении иммунологической резистентности детского организма [10, 41].

Таблица 3.8 — Характеристика раннего анамнеза пациентов, заболевших COVID-19, в разных возрастных группах
(*n* и в %)

Возрастная группа	Вскармливание грудное	Раннее вскармливание искусственное	Анемия	Рахит	Отставание в физическом развитии на первом году жизни	Частые ОРВИ	Детские инфекции	Травмы	Черепно-мозговая травма	Оперативные вмешательства	Ожирение	Острые кишечные инфекции в анамнезе	Глистно-паразитарные инвазии
Группа 1 (1–4 года)	49 (80,3%)	12 (19,7%)	5 (8,2%)	1 (1,6%)	6 (9,8%)	6 (9,8%)	9 (14,8%)	6 (9,8%)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)	5 (8,2%)	12 (19,7%)
Группа 2 (5–9 лет)	47 (65,3%)	25 (34,7%)	10 (13,9%)	4 (5,6%)	5 (6,9%)	13 (18,1%)	10 (13,9%)	6 (8,3%)	0 (0,0%)	3 (4,2%)	1 (1,4%)	7 (9,7%)	14 (19,4%)
Группа 3 (10–14 лет)	52 (68,4%)	22 (28,9%)	16 (21,1%)	1 (1,3%)	3 (3,9%)	5 (6,6%)	7 (9,2%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	4 (5,3%)	1 (1,3%)	10 (13,2%)	11 (14,5%)
Группа 4 (15–17 лет)	43 (70,5%)	14 (23,0%)	9 (14,8%)	4 (6,6%)	2 (3,3%)	8 (13,1%)	9 (14,8%)	4 (6,6%)	3 (4,9%)	2 (3,3%)	5 (8,2%)	6 (9,8%)	10 (16,4%)
	p = 0,267	p = 0,213	p = 0,211	p = 0,258	p = 0,375	p = 0,171	p = 0,717	p = 0,563	p = 0,116	p = 0,925	p = 0,018	p = 0,802	p = 0,820

3.3 Результат объективного обследования больных COVID-19

В результате объективного обследования нами обнаружено, что в дебюте заболевания большинство детей (56%) в разных возрастных группах имели удовлетворительное состояние, переносили новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. У 115 детей (44%) степень тяжести болезни расценивалась как средняя. Причинами госпитализаций в половине случаев данных пациентов являлись необходимость соблюдения санитарно-эпидемиологических мероприятий, разобщение пациентов в связи с выявлением у них новой коронавирусной инфекции и невозможностью наблюдать их амбулаторно.

Степень тяжести болезни не имела значимых различий во всех возрастных группах (таблица 3.9).

Таблица 3.9 — Степень тяжести заболевания у детей разных возрастных групп

Возрастная группа	Степень тяжести (<i>n</i>)	Среднее значение возрастной группы	95% доверительный интервал	p
Группа 1 (1–4 года)	Легкая (26)	2,23	1,83–2,63	p = 0,209
	Средней тяжести (35)	1,92	1,58–2,25	
Группа 2 (5–9 лет)	Легкая (48)	7,15	6,72–7,57	p = 0,816
	Средней тяжести (24)	7,25	6,66–7,84	
Группа 3 (10–14 лет)	Легкая (50)	11,84	11,43–12,25	p = 0,090
	Средней тяжести (26)	12,46	11,85–13,07	
Группа 4 (15–17 лет)	Легкая (31)	16,03	15,77–16,29	p = 0,096
	Средней тяжести (30)	16,33	16,07–16,60	
Примечание — доверительный интервал среднего предполагает, что выборочные средние следуют <i>t</i> -распределению с <i>N</i> – 1 степенями свободы.				

3.3.1 Физическое развитие обследованных детей

При оценке физического развития из 270 детей, у 261 (96,6%) отмечался средний уровень физического развития. У 9 (3,33%) детей уровень физического развития был выше среднего, у 7 (2,59%) детей отмечено ожирение (индекс массы тела более +2,1SDS). Детей с уровнем физического развития ниже среднего в нашем исследовании не оказалось.

У всех обследованных детей кожа была обычной окраски, без сыпи. Изменения на слизистой оболочке носоглотки представлена на рисунке 3.1.

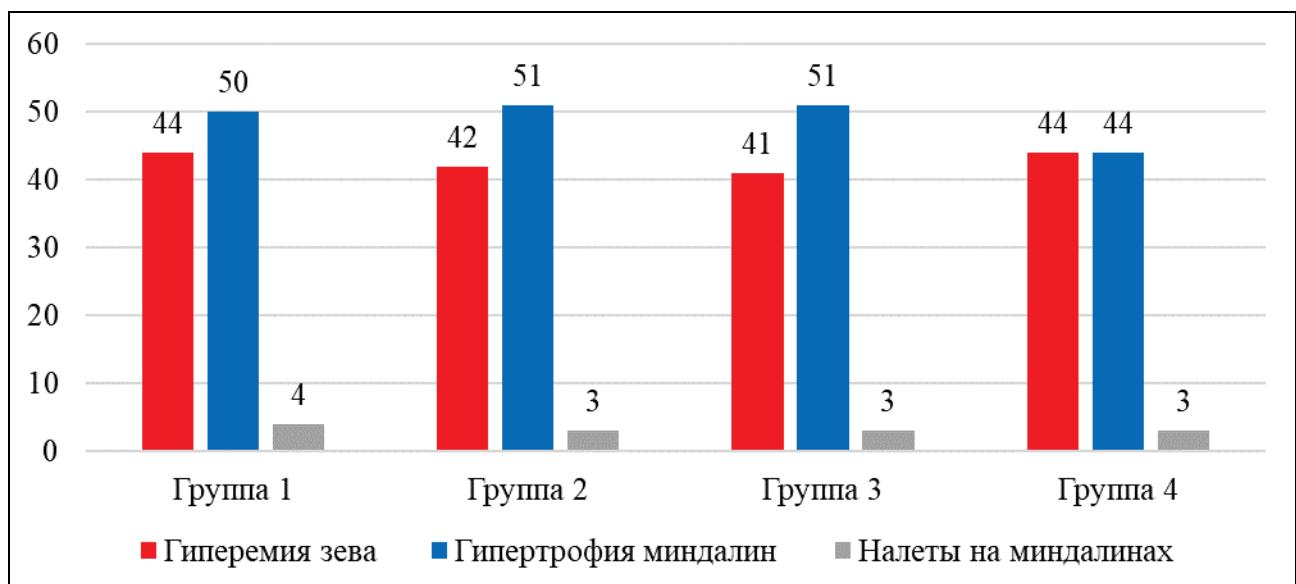


Рисунок 3.1 — Результаты осмотра носоглотки ($p > 0,05$)

Наиболее частыми симптомами, одинаково встречающимися во всех возрастных группах, были гиперемия зева и гипертрофия миндалин.

При пальпации у большинства больных отмечалось увеличение заднешейных и переднешейных лимфатических узлов до 0,5 см. Они были безболезненны, не спаяны с окружающей тканью, кожа над ними не была изменена.

Частота дыхания (ЧД) и соотношение ЧСС/ЧД соответствовали норме у всех больных; степень выраженности тахикардии и тахипноэ у обследованных соответствовала уровню повышения температуры.

Результаты объективного исследования дыхательной и сердечно-сосудистой систем в дебюте заболевания представлены на рисунке 3.2 ($p < 0,05$).

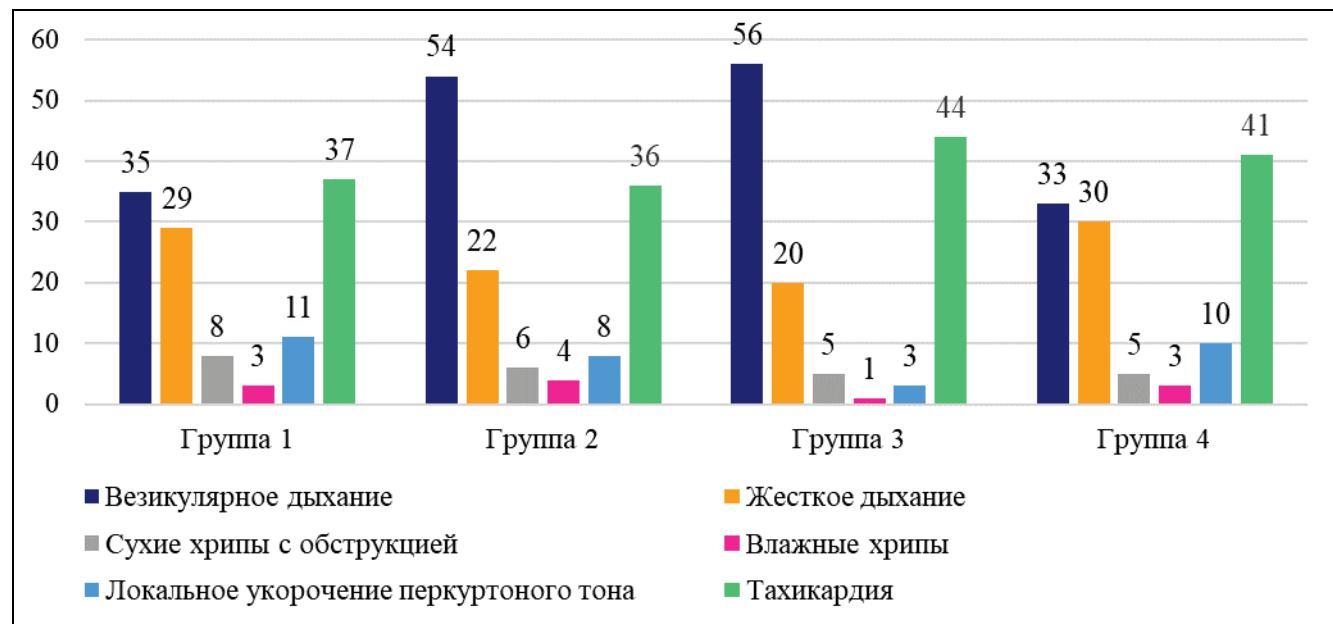


Рисунок 3.2 — Результаты объективного исследования дыхательной и сердечно-сосудистой систем в дебюте заболевания COVID-19

Везикулярное дыхание отмечалось значимо чаще ($p < 0,05$) у пациентов 2 и 3 групп. Жесткое дыхание чаще выслушивалось у детей, входящих в группу 4, укорочение перкуторного тона отмечено чаще у детей из 1 и 4 групп ($p = 0,046$).

Результаты объективного обследования органов ЖКТ у больных в дебюте COVID-19 представлены на рисунке 3.3.

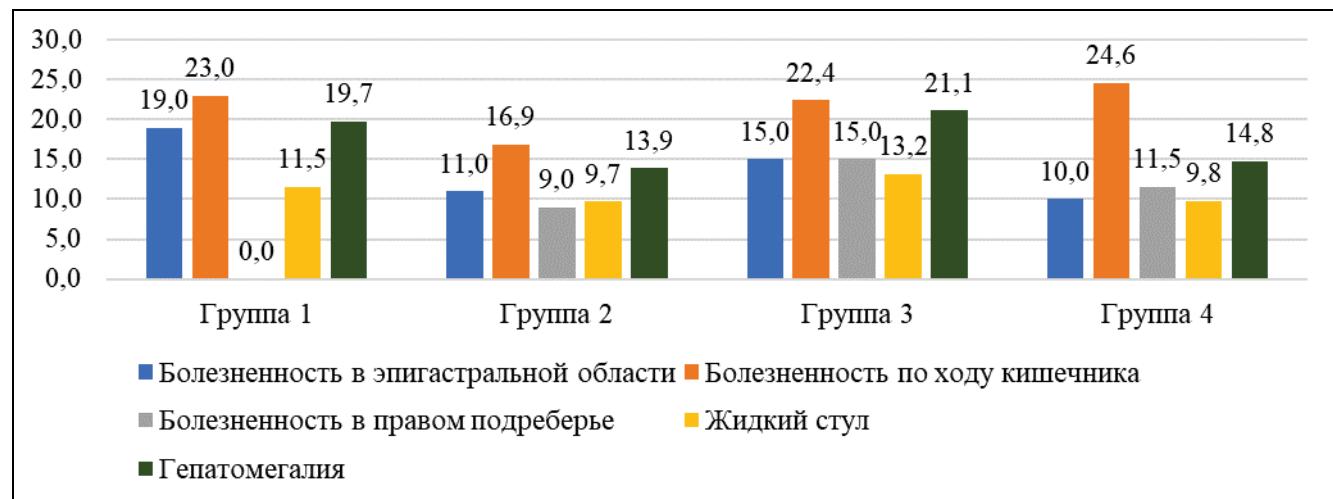


Рисунок 3.3 — Объективная оценка органов ЖКТ у больных в дебюте COVID-19

Анализировались такие симптомы, как вздутие живота, пальпаторная болезненность в эпигастральной области, по ходу кишечника, в правом подреберье и характер стула ($p > 0,05$).

Характеристика стула по Бристольской шкале не имела существенных различий в возрастных группах больных (таблица 3.10). Тем не менее следует обратить внимание, что жидкий стул (6–7 по Бристольской шкале) отмечался с частотой 0,7–21,1% в разных группах.

Таблица 3.10 — Характеристика стула по Бристольской шкале у детей в дебюте COVID-19 (n и %)

Возрастная группа	Значение стула по Бристольской шкале							Всего (n)
	1	2	3	4	5	6	7	
Группа 1 (1–4 года)	0 (0,0%)	2 (3,3%)	14 (23,0%)	30 (49,2%)	3 (4,9%)	1 (1,6%)	11 (18,0%)	61
Группа 2 (5–9 лет)	1 (1,4%)	9 (12,7%)	21 (29,6%)	23 (32,4%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	15 (21,1%)	71
Группа 3 (10–14 лет)	2 (2,6%)	7 (9,2%)	16 (21,1%)	28 (36,8%)	7 (9,2%)	1 (1,3%)	15 (19,7%)	76
Группа 4 (15–17 лет)	3 (1,1%)	20 (7,4%)	69 (25,7%)	109 (40,5%)	16 (5,9%)	2 (0,7%)	50 (18,6%)	269
Примечание — $p = 0,407$.								

В клиническом анализе крови в дебюте заболевания у пациентов, переносящих новую коронавирусную инфекцию, выявлены: лейкоцитоз — 7%, лейкопения — 17%, лимфопения — 3,2%, лимфоцитоз — 5,2%, нейтропения — 4,3%, нейтрофилез — 9%, увеличение СОЭ — 25%, анемический синдром — 11%. Средние значения уровня СРБ у детей с легким течением заболевания составили $7,33 \pm 1,20$ мг/л, со среднетяжелым — $21,38 \pm 3,10$ мг/л; $p < 0,05$.

Сатурация у всех детей была в норме (98–97% SaO_2).

Наличие интоксикации, синдрома очагового поражения легочной ткани (28,14%), воспалительной реакции в клиническом анализе крови и повышение уровня СРБ явились показаниями для проведения Rg-исследования органов грудной клетки. Из 270 пациентов, у 76 (28,14%) детей диагностирована острая внебольничная пневмония.

Чаще всего пневмония рентгенологически выявлялась в возрастной группе 4, что согласуется с наличием большего количества жалоб на кашель у подростков этой же группы. Чаще всего в каждой возрастной группе выявлялась двусторонняя пневмония ($p < 0,05$). Результаты рентгенологической диагностики пневмонии представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 — Результаты Rg-диагностики пневмоний у детей с COVID-19

Возрастная группа	Всего	Правосторонняя	Левосторонняя	Двусторонняя
Группа 1	21 (34,4%)	4 (6,6%)	5 (8,2%)	12 (19,7%)
Группа 2	15 (20,8%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	11 (15,3%)
Группа 3	15 (19,7%)	3 (3,9%)	4 (5,3%)	8 (10,5%)
Группа 4	25 (41,0%)	5 (8,2%)	3 (4,9%)	15 (24,6%)
	$p = 0,013$	$p = 0,485$	$p = 0,576$	$p = 0,158$

Сегментарная локализация пневмоний представлена в таблице 3.12.

Частота встречаемости поражения S1–S7, S9, S10 была одинакова во всех возрастных группах, однако сегмент S8 значимо чаще поражался у детей группы 4. Морфологическая характеристика пневмоний у детей с COVID-19 в разных возрастных группах различий не имела (таблица 3.13), однако осложнения в виде плеврита отмечались только в группе 4 (1,6%).

Таблица 3.12 — Сегментарная локализация пневмоний у детей с COVID-19

Возрастная группа	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Группа 1	2 (3,3%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	2 (3,3%)	1 (1,6%)	5 (8,2%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	4 (6,6%)	6 (9,8%)
Группа 2	0 (0,0%)	1 (1,4%)	4 (5,6%)	2 (2,8%)	2 (2,8%)	4 (5,6%)	0 (0,0%)	3 (4,2%)	2 (2,8%)	5 (6,9%)
Группа 3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	4 (5,3%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Группа 4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	5 (8,2%)	2 (3,3%)	5 (8,2%)	5 (8,2%)	5 (8,2%)
	p = 0,075	p = 0,241	p = 0,425	p = 0,850	p = 0,542	p = 0,238	p = 0,075	p = 0,050	p = 0,180	p = 0,067

Таблица 3.13 — Морфологическая характеристика пневмоний у детей с COVID-19 в разных возрастных группах

Возрастная группа	Полисегментарная	Нижнедолевая	Среднедолевая	Плеврит
Группа 1	12 (19,7%)	4 (6,6%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)
Группа 2	9 (12,5%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Группа 3	6 (7,9%)	4 (5,3%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Группа 4	14 (23,0%)	6 (5,3%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)
	p=0,062	p=0,383	p=0,572	p=0,329

Динамика заболевания представлена на рисунке 3.4.

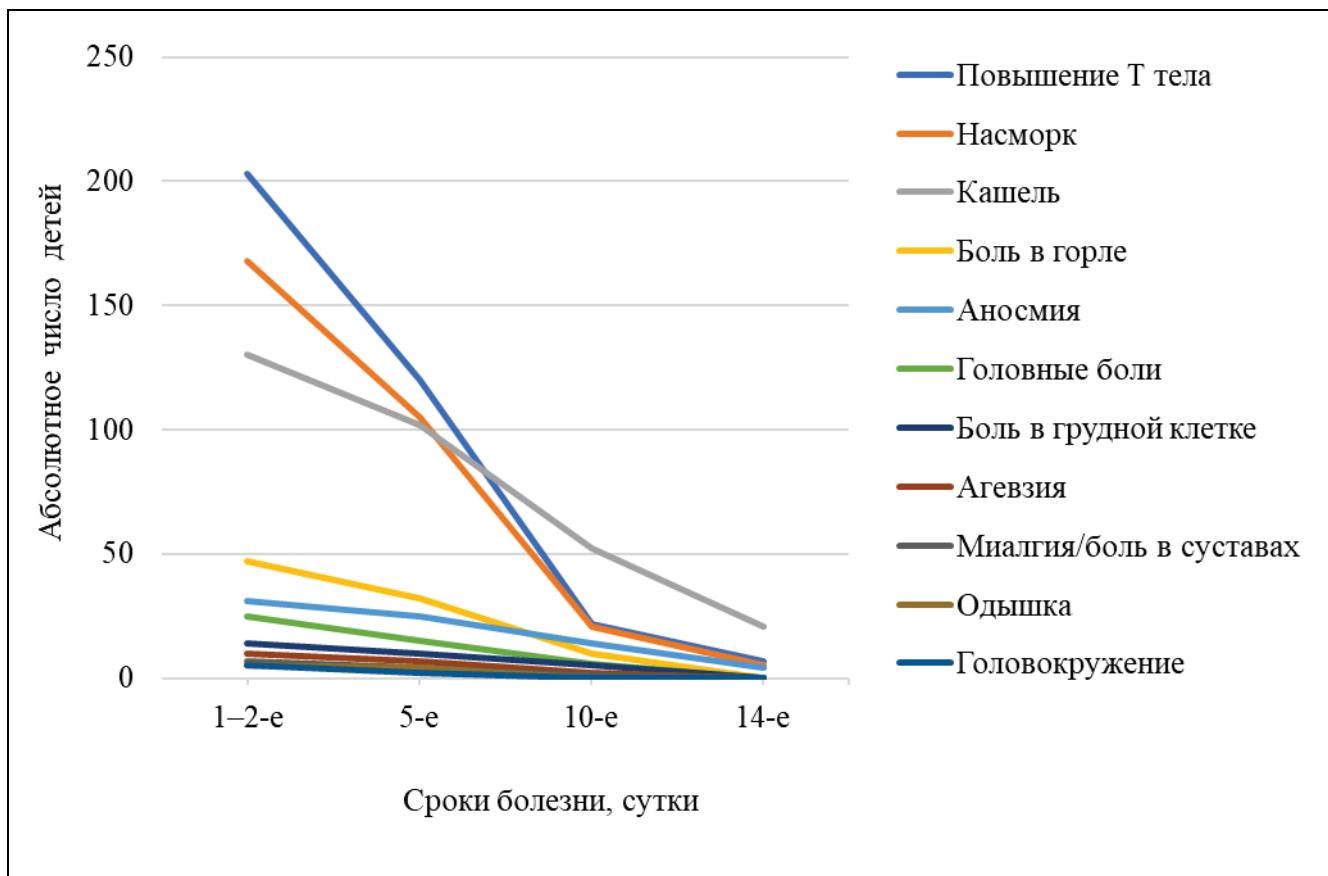


Рисунок 3.4 — Динамика заболевания острой новой коронавирусной инфекцией у детей

Отмечено значимое уменьшение большинства симптомов к 10-му дню наблюдения и их исчезновение на 14-е сутки. Наиболее длительно сохранялся кашель. Динамика гастроэнтерологических симптомов и результаты лабораторных исследований ЖКТ будут представлены отдельно в главе 4.

**ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ С COVID-19.
КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И КИШЕЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ У ДЕТЕЙ
С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

**4.1 Клинические особенности гастроинтестинальных проявлений у детей с
COVID-19**

Гастроэнтерологические жалобы оценивались в начале заболевания, на момент выздоровления (14-й день) и через 30 дней (точки 1, 2, 3). Динамика гастроэнтерологических жалоб у всех 270 пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 — Динамика гастроэнтерологических жалоб у обследованных
пациентов

Симптом	Этапы наблюдения			р
	Начало COVID-19 (точка 1)	14-е сутки заболевания (выздоровление; точка 2)	30-е сутки с момента выздоровления от новой коронавирусной инфекции (точка 3)	
Боли в животе	36 (13,3%)	18 (6,7%)	51 (18,9%)	<0,001 $p_{1-2}=0,041$ $p_{1-3}=0,120$ $p_{2-3}<0,001$
Тошнота	16 (5,9%)	4 (1,5%)	11 (4,1%)	0,020 $p_{1-2}=0,016$ $p_{1-3}=0,741$ $p_{2-3}=0,316$

Продолжение таблицы 4.1

Симптом	Этапы наблюдения			p
	Начало COVID-19 (точка 1)	14-е сутки заболевания (выздоровление; точка 2)	30-е сутки с момента выздоровления от новой коронавирусной инфекции (точка 3)	
Рвота	29 (10,7%)	7 (2,6%)	—	<0,001
Диарея	30 (11,1%)	7 (2,6%)	44 (16,4%)	<0,001 p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =0,126 p ₂₋₃ <0,001

Анализ этих жалоб показывает, что частота симптомов рвоты, болей в животе и жидкого стула значимо уменьшается к моменту выздоровления. В постковидный период рвота полностью отсутствует, тогда как частота таких гастроэнтерологических жалоб, как диарея и боли в животе, увеличивается. Не было обнаружено зависимости между частотой желудочно-кишечных симптомов и тяжестью инфекции COVID-19, а также с возрастом детей ($p >0,05$).

Для оценки взаимосвязи гастроэнтерологических проявлений COVID-19 с маркерами воспалительного синдрома мы оценили уровень СРБ у детей с гастроэнтерологическими жалобами. Проведенный нами анализ показал, что из всех гастроэнтерологических симптомов только диарея была взаимосвязана с провоспалительным статусом пациентов.

Уровень СРБ у детей с диареей ($19,42\pm1,80$ мг/л) был выше, чем при ее отсутствии ($7,33\pm1,20$ мг/л), $p <0,05$. Остальные гастроэнтерологические симптомы не были связаны с воспалительной активностью, и их динамика требует дополнительного анализа.

4.2 Динамика выделения вируса SARS-CoV-2 у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию

Для оценки влияния вируса SARS-CoV-2, выделяемого из кишечника у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию, на возникновение гастроинтестинальных жалоб трехкратно обследованы 44 пациента в возрасте от 3 до 14 лет: в начале заболевания, в момент выздоровления (через 14 дней) и через 1 месяц после выздоровления — методом ПЦР (рисунок 4.1).

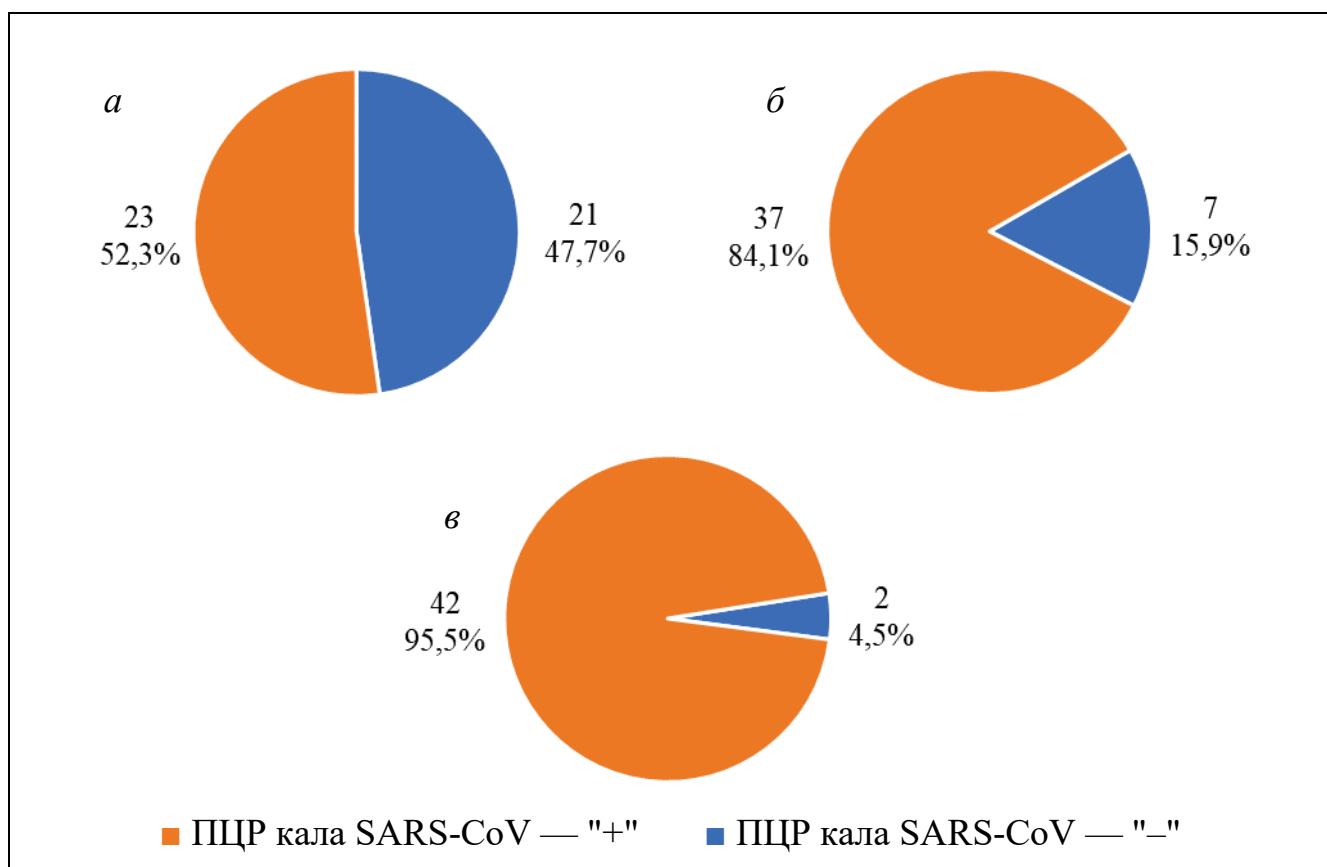


Рисунок 4.1 — Частота выявления вируса SARS-CoV-2 в стуле (ПЦР) у детей ($p > 0,05$): *a* — в начале заболевания; *б* — на 14-е сутки заболевания; *в* — на 30-е сутки от момента выздоровления

При проведении корреляционного анализа между гастроэнтерологическими жалобами и частотой выделения вируса SARS-CoV-2 в стуле была выявлена положительная значимая корреляционная связь между наличием болей в животе и вирусовыделением как в начале ($p < 0,001$), так и в конце заболевания ($p = 0,011$)

(точки 1 и 2). После выздоровления частота выделения вируса значимо снижалась, а гастроэнтерологические симптомы возобновлялись.

4.3 Оценка кишечного микробиома методом 16S рРНК секвенирования

Оценка кишечного микробиома методом 16S рРНК секвенирования проведена у 44 детей в возрасте 3–14 лет, имеющих легкую или среднюю степень тяжести течения COVID-19. На первом этапе проведено сравнение микробиома детей в начале заболевания с микробиомом 30 здоровых детей аналогичного возраста.

Сравнение микробиомного разнообразия у детей в начале заболевания COVID-19 с микробиомом здоровых детей не выявило статистически значимых различий в составе микробиома на уровне родов. Данные представлены на рисунке 4.2.

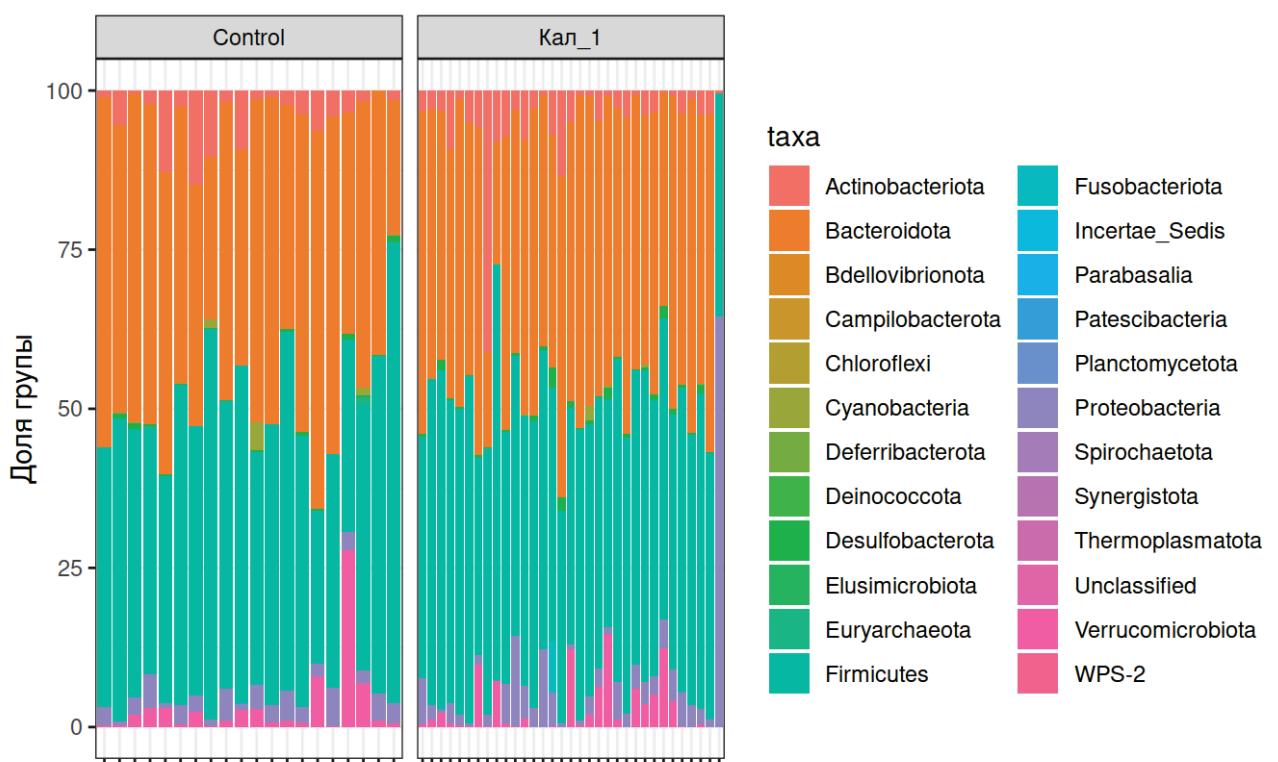


Рисунок 4.2 — Сравнение микробиома детей в начале заболевания COVID-19 с микробиомом здоровых детей

Ординация образцов по родам и видам у больных в начале заболевания коронавирусной инфекцией и здоровых представлена на рисунке 4.3.

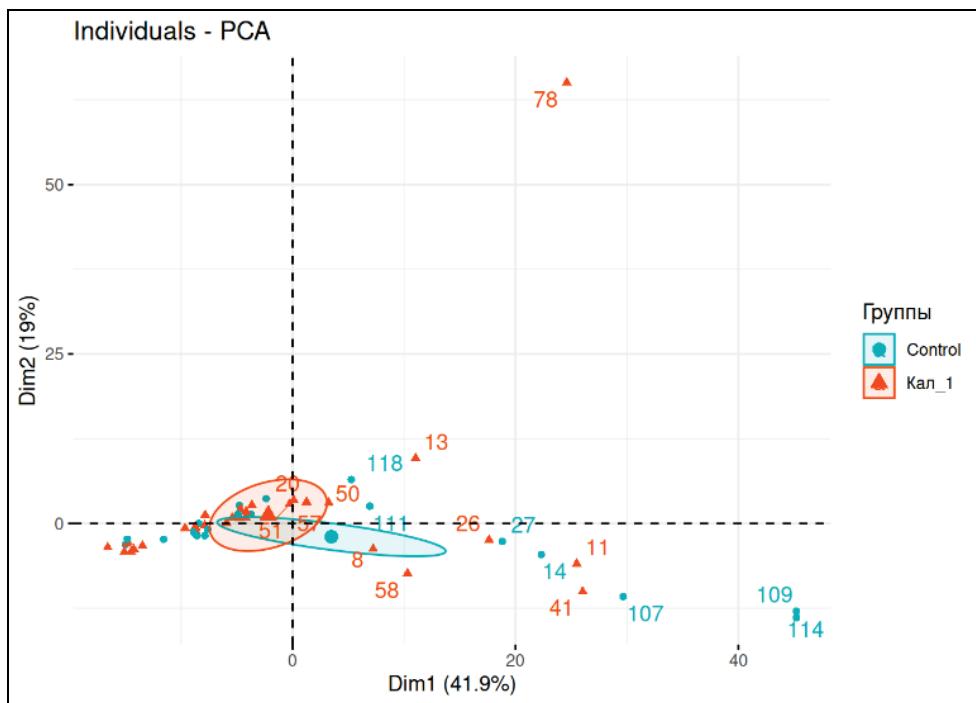


Рисунок 4.3 — Ординация образцов по родам и видам

Сравнение индекса биоразнообразия (Шеннона) между группами представлено на рисунке 4.4.

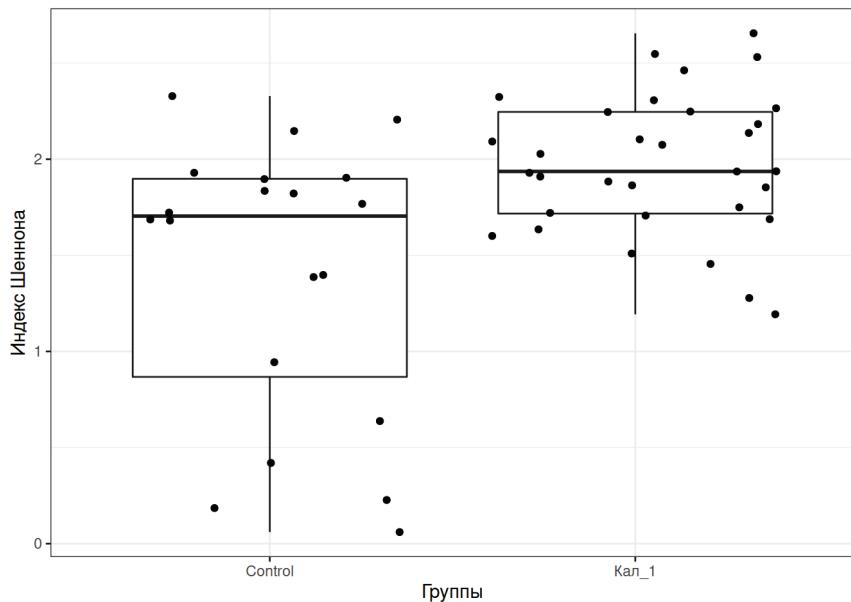


Рисунок 4.4 — Сравнение индекса биоразнообразия (Шеннона) между группами.

$$p = 0,003979$$

Как следует из рисунка 4.4, альфа-разнообразие кишечной микробиоты в начале заболевания COVID-19 было выше, чем у здоровых детей.

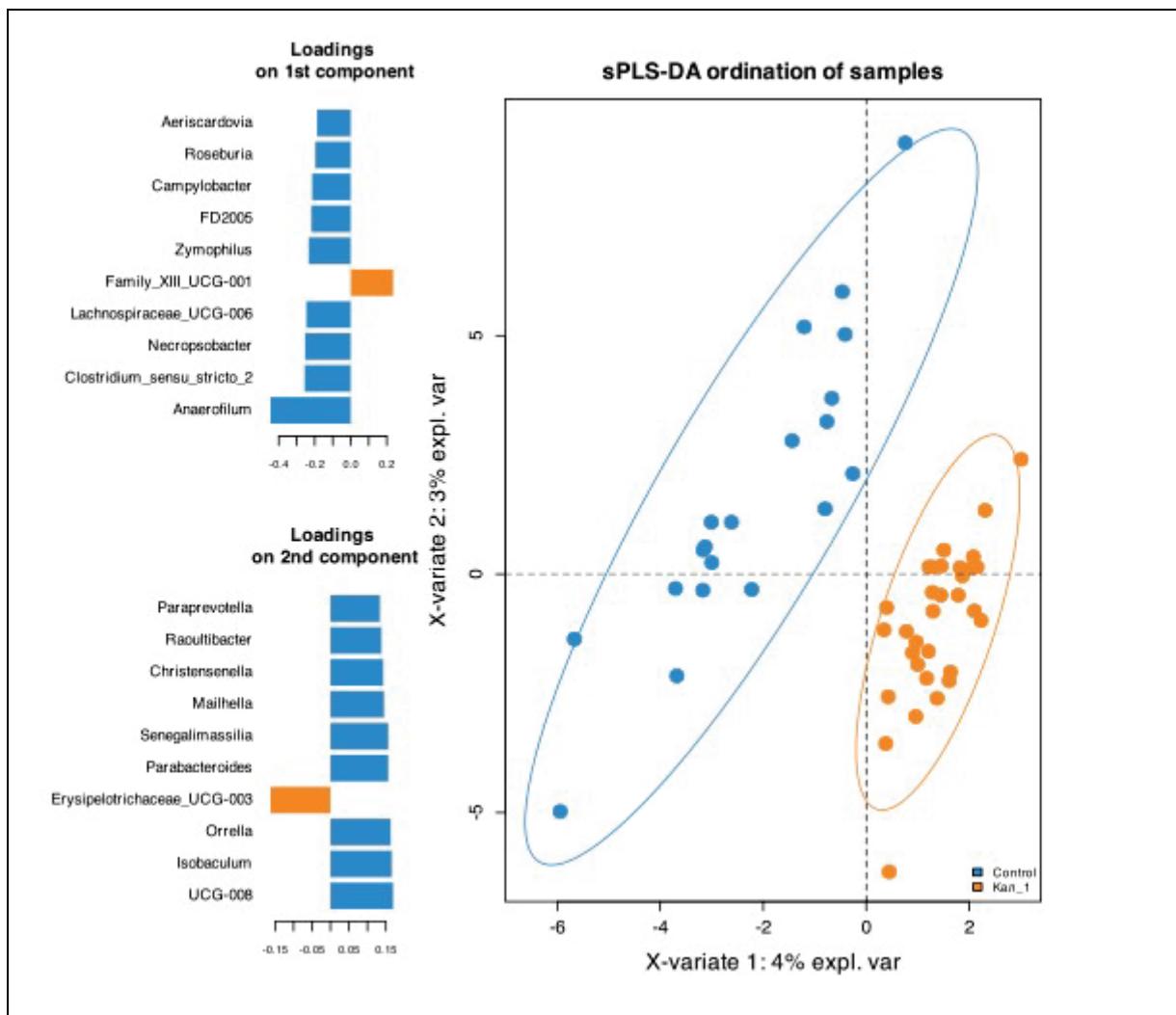


Рисунок 4.5 — Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне родов

У детей с COVID-19 в начале заболевания на уровне родов преобладали *Family_XI_UCG-001*, *Erysipelotrichaceae_UCG-003* при сравнении со здоровыми детьми. В это же время выявлены таксоны, преобладание которых было характерно для каждой группы на уровне вида. У здоровых детей преобладали такие таксоны, как *Lactococcus_rafinolactis*, *Lactobacillus_fermentum*.

У детей в начале заболевания COVID-19 отмечается преобладание таких видов, как *Dialister_succinatiphilus*, *Parabacteroides_johnsonii*,

Klebsiella_pneumoniae/quasipneumoniae, producta/stercoris (рисунок 4.6).

Blautia_coccoides/hansenii/marasmi/

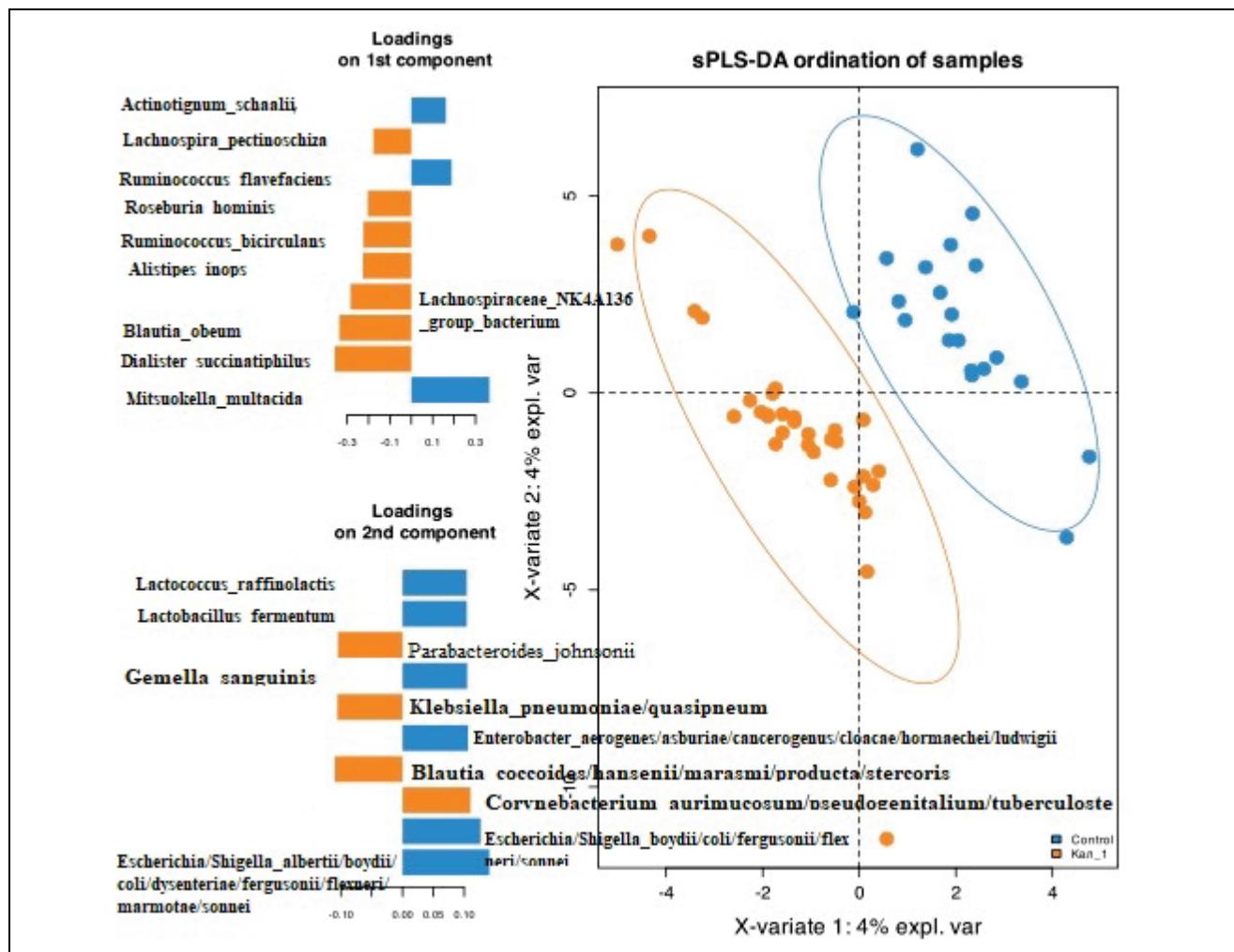


Рисунок 4.6 — Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне видов при сравнении детей, переносящих COVID-19, и группы здоровых детей

Таким образом, мы получили подтверждение о том, что вирус SARS-CoV-2 оказывает влияние на состав кишечной микробиоты у детей, переносящих инфекцию.

Сравнение микробиома детей в начале заболевания COVID-19 с микробиомом тех же детей через 2 недели после начала заболевания COVID-19 и построение ординаций по родам и видам представлены на рисунках 4.7 и 4.8.

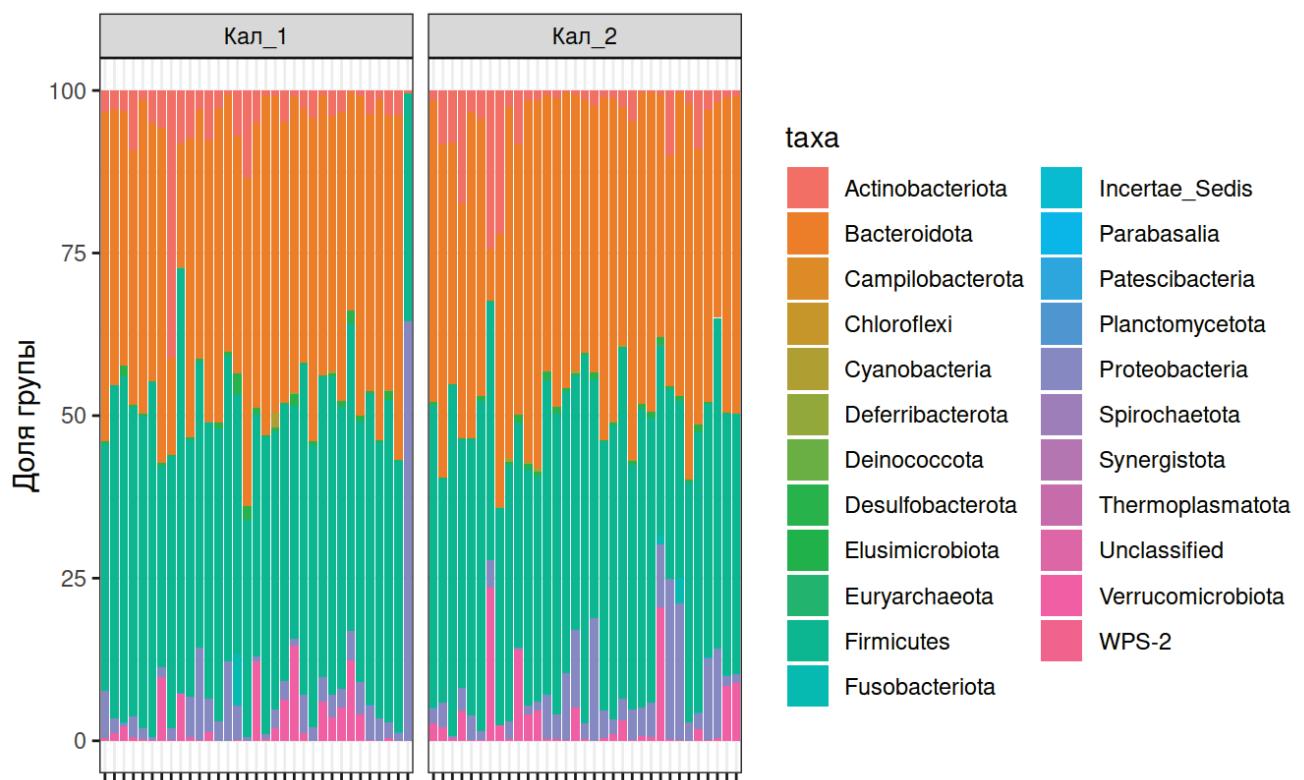


Рисунок 4.7 — Сравнение микробиома детей в начале заболевания COVID-19 с микробиомом тех же детей через 2 недели после начала заболевания COVID-19

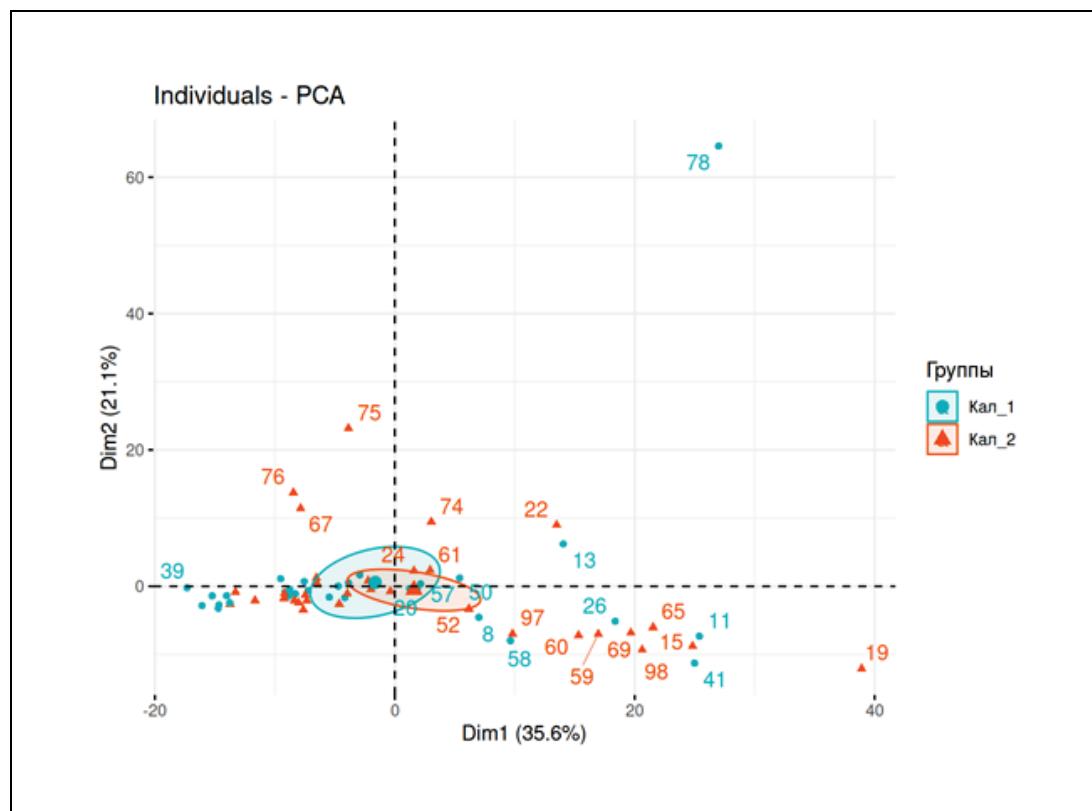


Рисунок 4.8 — Ординация образцов по родам и видам

Сравнение микробиома всех детей в начале заболевания COVID-19 ($n=44$) с микробиомом тех же детей через 2 недели после начала заболевания COVID-19 не выявило значимых изменений разнообразия на уровне родов (рисунок 4.9).

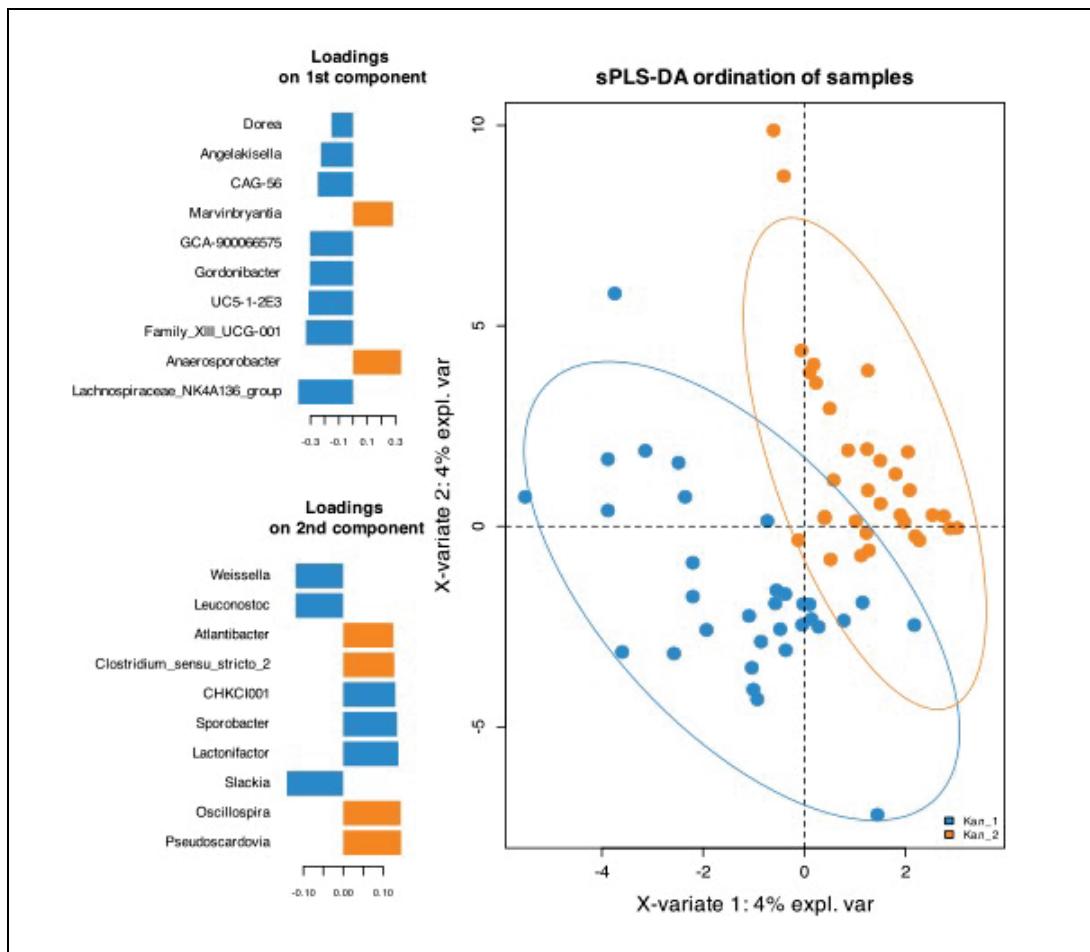


Рисунок 4.9 — Таксоны, преобладание которых характерно для каждой группы детей в начале болезни и при выздоровлении на уровне родов

При анализе таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне рода, было установлено, что к моменту выздоровления от COVID-19 в микробиоте в большей степени выявлялись *Marvinbryantia*, *Anaerosporobacter*, *Clostridium sensu stricto*, *Oscillospira*, *Pseudoscardovia* (см. рисунок 4.9). У группы детей на момент выздоровления при анализе таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне вида, отмечено преобладание таксонов *Faecalibacterium prausnitzii* и *Fusobacterium mortiferum* (рисунок 4.10).

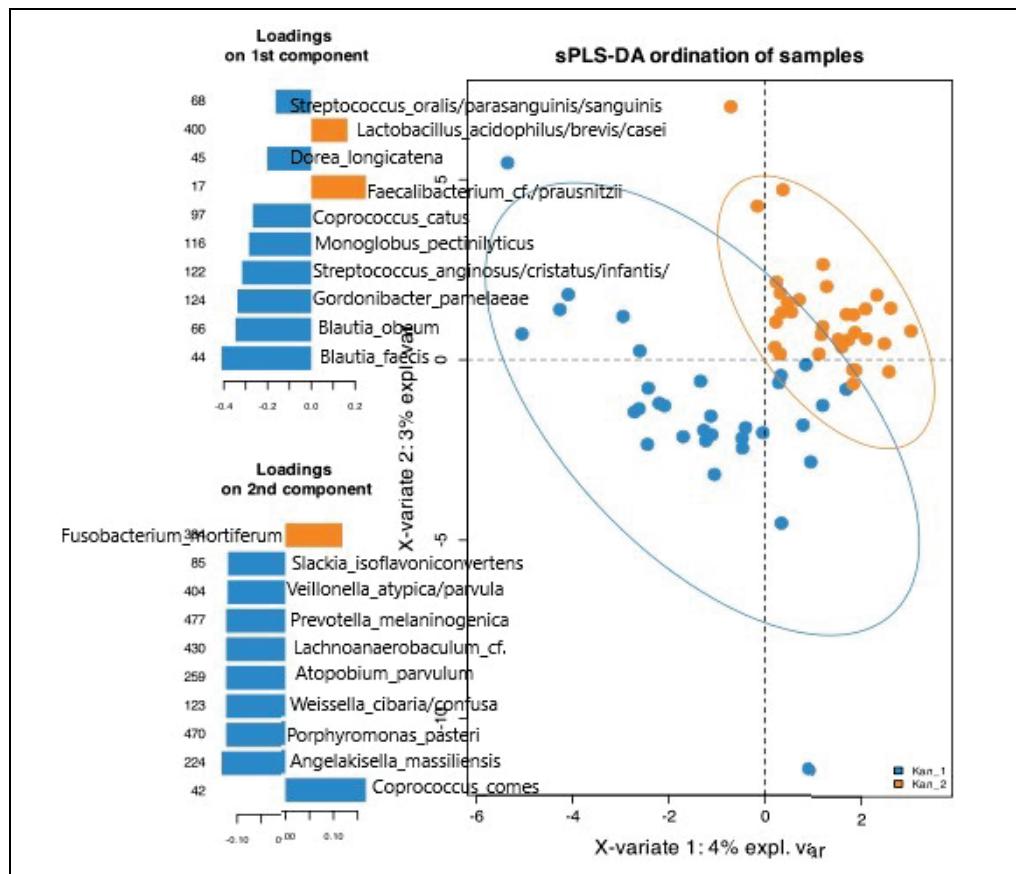


Рисунок 4.10 — Таксоны, преобладание которых характерно для каждой группы детей в начале болезни и при выздоровлении на уровне видов

В результате сравнения биоразнообразия по индексу Шеннона с использованием теста Вилкоксона также не было найдено статистически значимых различий ($p > 0,05$; рисунок 4.11).

Эти результаты объясняются тем, что ни один из пациентов не получал в процессе лечения антибиотиков, пре- и пробиотиков и других препаратов, влияющих на кишечную микробиоту.

В начале заболевания среди 44 детей боли в животе встречались у 21 (47,7%) ребенка, рвота — у 11 (3,1%), диарея — у 5 (11,3%) детей.

Сравнительный анализ микробиоты детей, имеющих боли в животе, в начале заболевания и микробиоты детей без болевого синдрома выявил различия только по одному классу микроорганизмов — *Vampirivibrionia* ($p = 0,016$), их количество было значимо выше у детей с болями в животе.

Анализ состава кишечного микробиома в зависимости от выявления вируса SARS-CoV-2 в стуле представлен на рисунке 4.12.

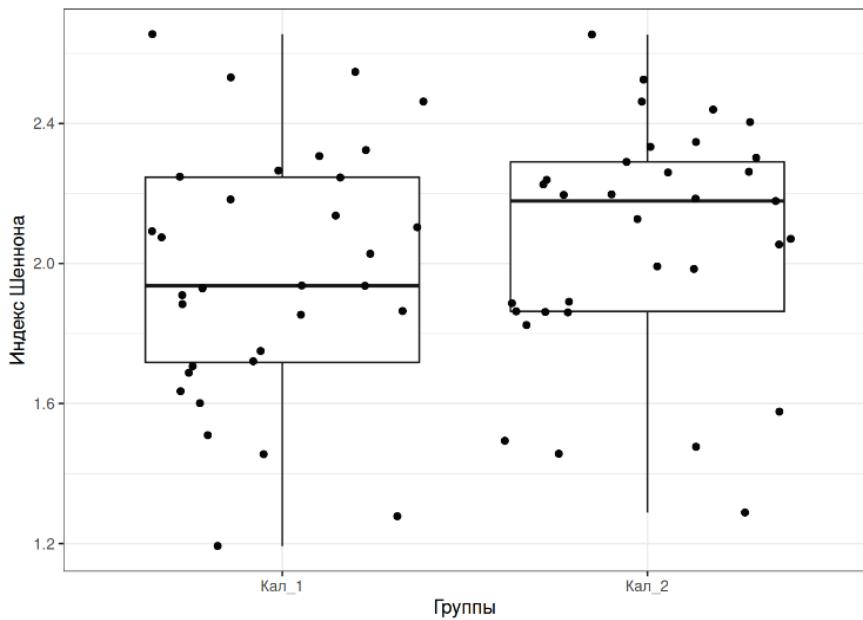


Рисунок 4.11 — Сравнение индекса биоразнообразия (Шеннона) между группами детей, переносящих острую новую коронавирусную инфекцию, в начале болезни и через 14 суток с момента заболевания

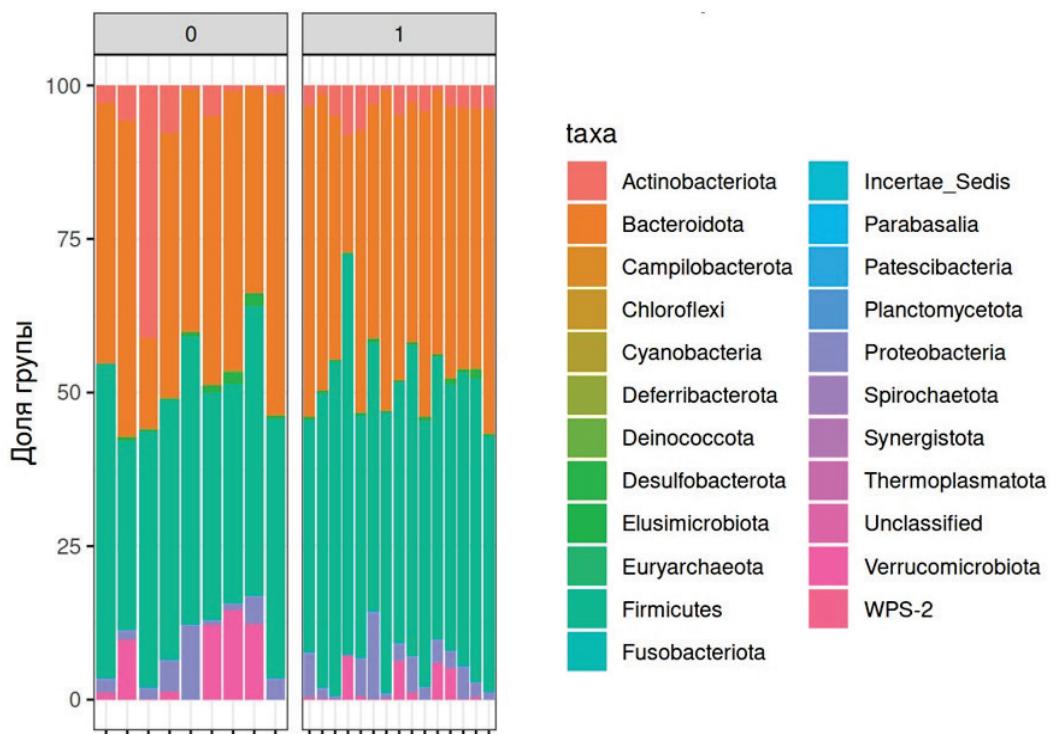


Рисунок 4.12 — Сравнение микробиома детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2 в начале заболевания с микробиомом детей без вируса в стуле в начале заболевания

Как следует из рисунка 4.12, у детей, не выделяющих вирус SARS-CoV-2 в стуле, в начале заболевания отмечается тенденция к преобладанию таких родов, как *UCG-002*, *Akkermansia*, *Family XII AD3011 group*, *Lactobacillus*, *Barnesiella*. У детей, выделяющих вирус SARS-CoV-2, в стуле в начале заболевания отмечается тенденция к преобладанию таких родов, как *Lachnospira*, *Holdemania*, *Feacalibacterium*. Однако статистически значимых различий не получено.

Сравнение таксонов на уровне родов, преобладание которых характерно для детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2 в начале заболевания и не выделяющих его, представлено на рисунке 4.13.

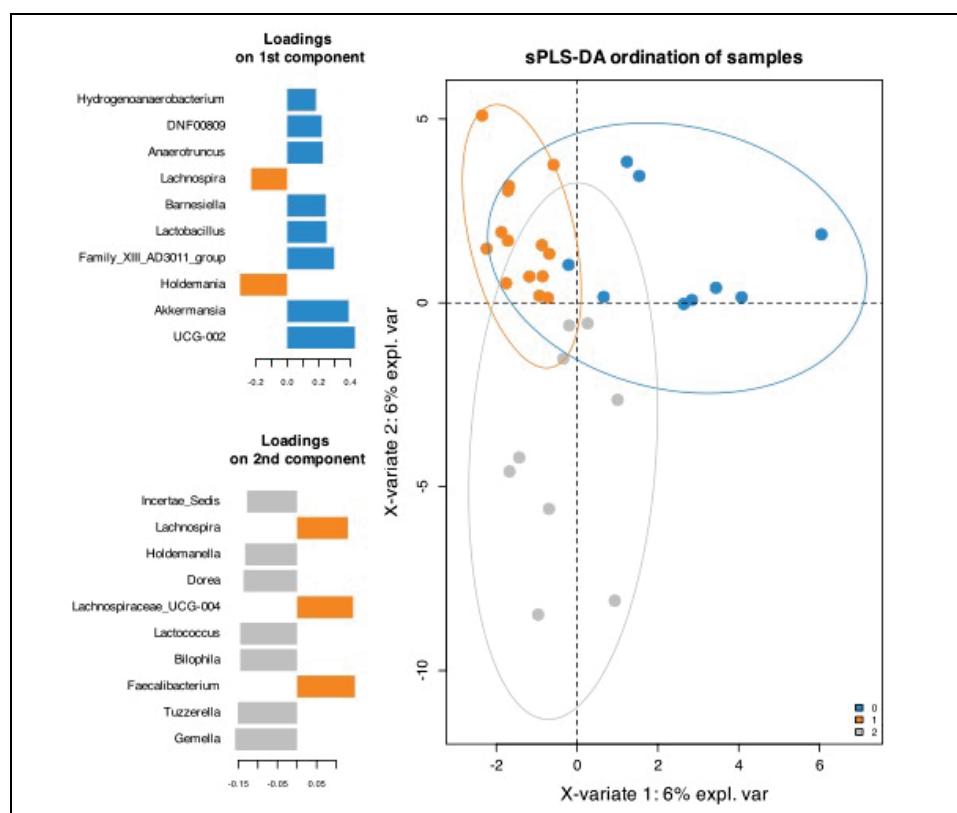


Рисунок 4.13 — Сравнение таксонов на уровне родов, преобладание которых характерно для детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2 в начале заболевания и не выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2

Статистически значимых различий микробиоты на уровне родов при выделении вируса из стула и без такого не обнаружено. В результате сравнения индекса Шеннона с использованием теста Вилкоксона у этих групп пациентов также не было найдено статистически значимых различий (рисунок 4.14).

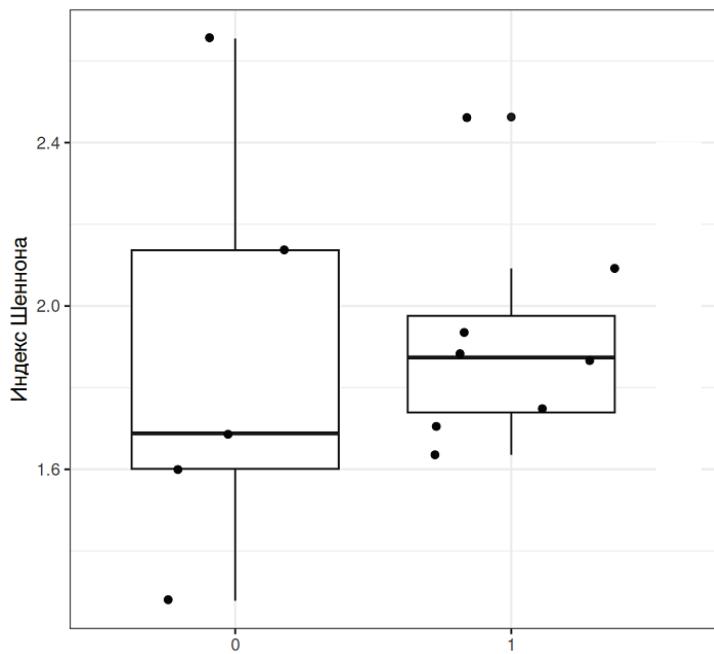


Рисунок 4.14 — Сравнение индекса разнообразия (в начале заболевания для каждой группы детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2, и детей, не выделяющих вирус). $p > 0,05$

Сравнение микробиома детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2 через 2 недели заболевания, с микробиомом детей без вируса в стуле через 2 недели заболевания представлено на рисунках 4.15 и 4.16.

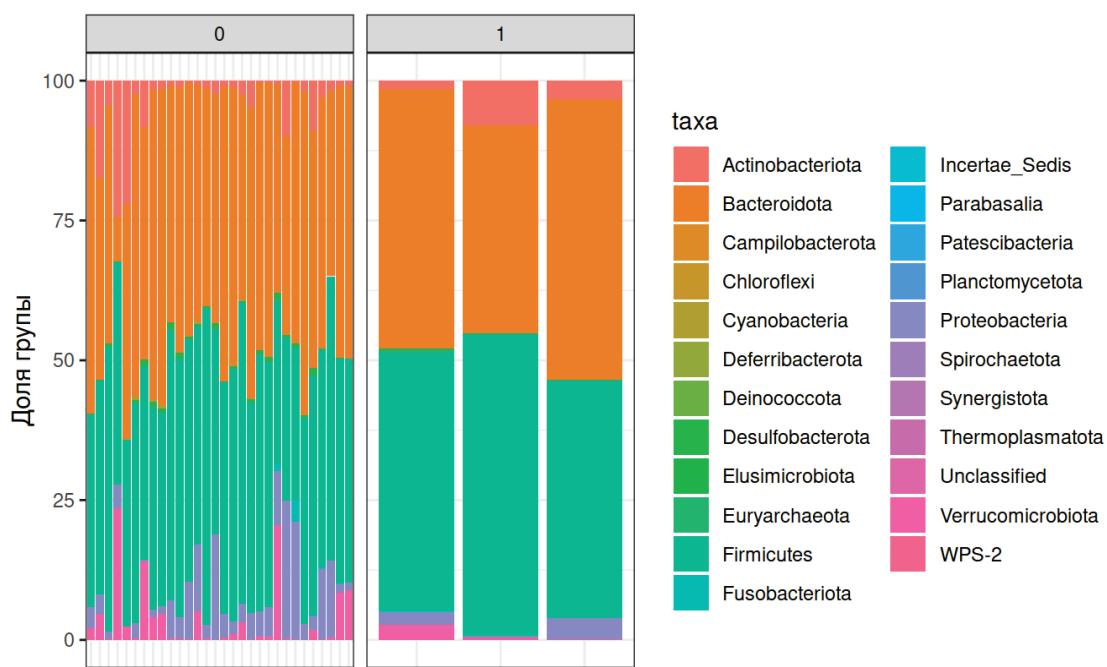


Рисунок 4.15 — Сравнение микробиома детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2 через 2 недели заболевания, с микробиомом детей без вируса в стуле

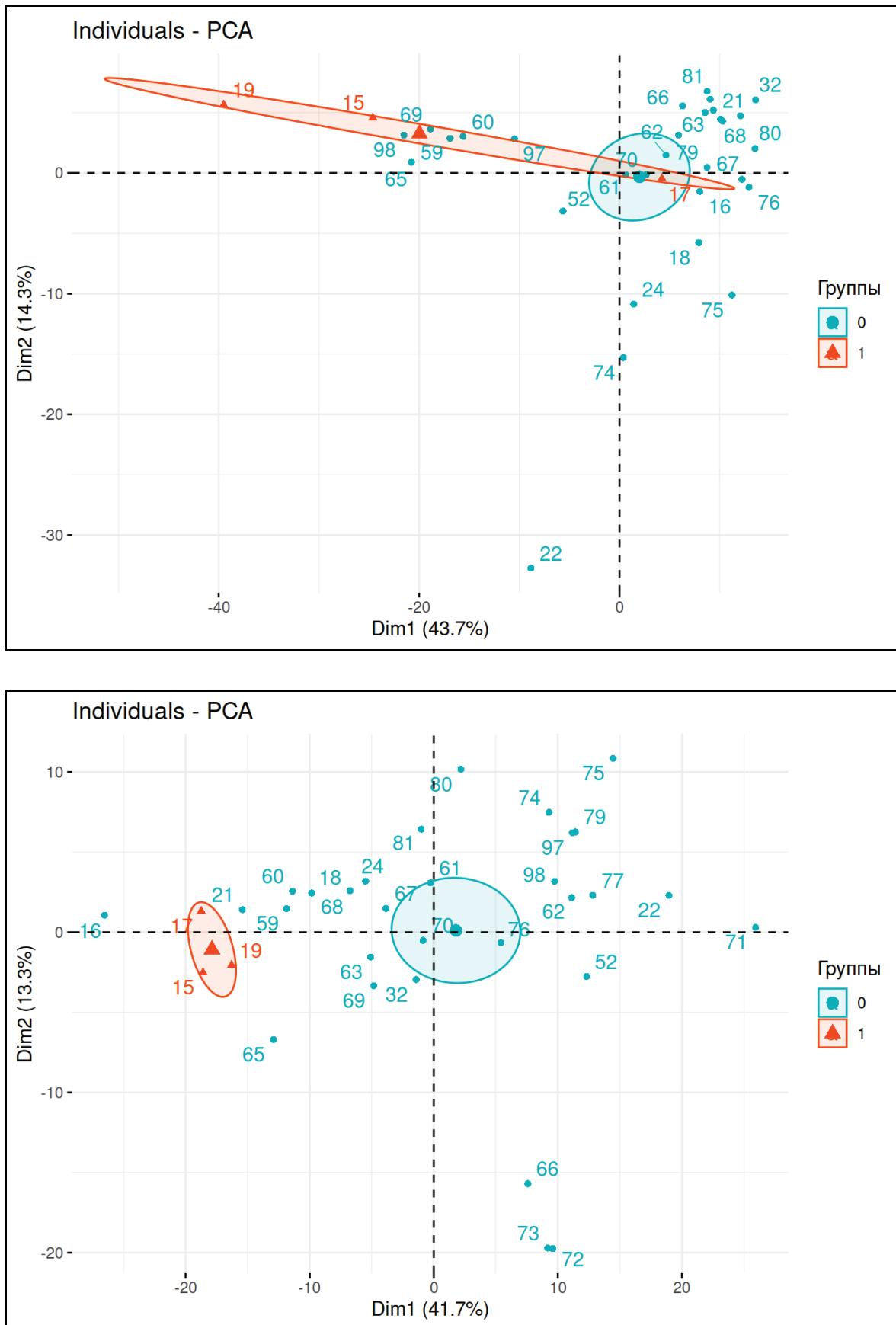


Рисунок 4.16 — Ординация образцов по родам и видам

В результате сравнения индекса Шеннона с использованием теста Вилкоксона были найдены статистически достоверные различия ($p=0,008431$). Они представлены на рисунке 4.17. Как следует из рисунка, биоразнообразие микробиоты у детей, выделяющих вирус из стула, к моменту выздоровления было значимо меньше, чем у детей, не выделяющих вирус из кишечника.

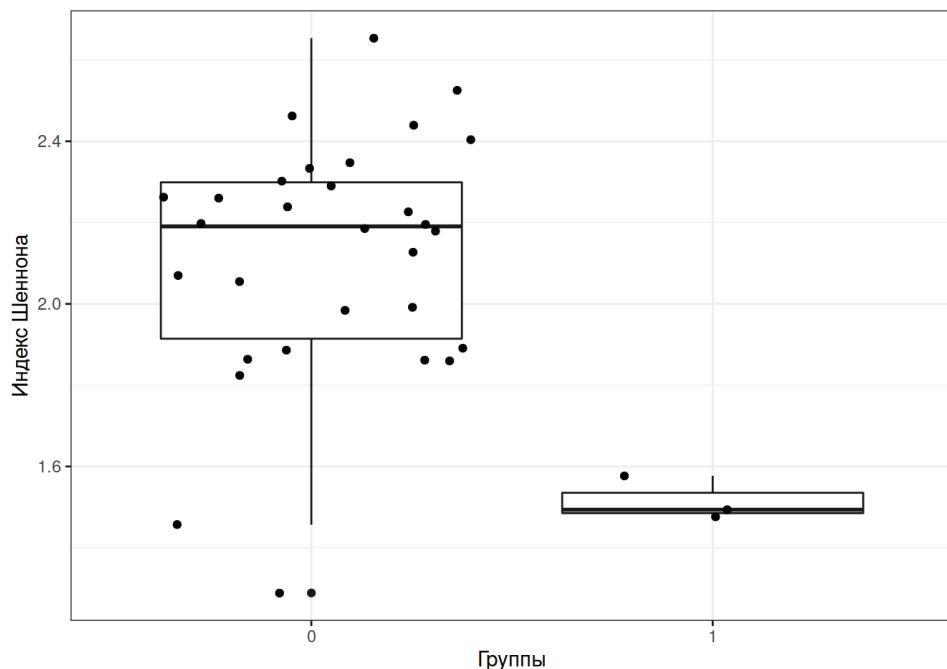


Рисунок 4.17 — Сравнение индекса биоразнообразия (Шеннона) между группами детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2, через 2 недели заболевания с микробиомом детей без вируса в стуле в то же время

Выявление таксонов на уровне родов, преобладание которых характерно для группы детей, выделяющих вирус SARS-CoV-2 в стуле, через 14 дней с момента заболевания и не выделяющих представлено на рисунке 4.18. У детей, выделяющих вирус SARS-CoV-2 в стуле, через 14 дней с момента заболевания отмечается преобладание таких родов, как *Sanguibacteroides*, *Clostridium sensu stricto 2*, *CHKCI001*, *CAG-56*, *Lactonifactor*.

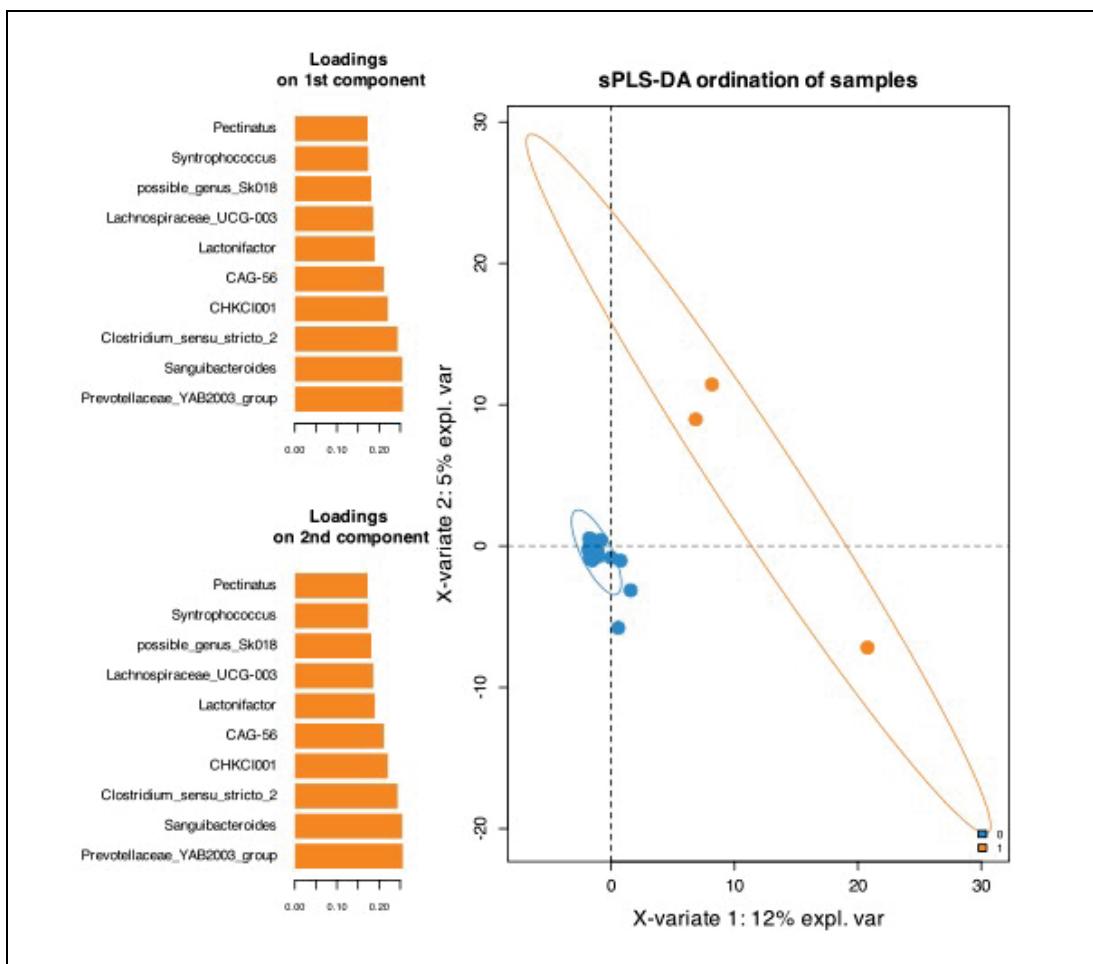


Рисунок 4.18 — Сравнение микробиома детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2, через 2 недели заболевания с микробиомом детей без вируса в стуле через 2 недели заболевания

Из всех гастросимптомов сохранялись на момент выздоровления жидкий стул у 5 пациентов (11,3%), боли в животе у 7 пациентов (15,9%), остальные симптомы — тошнота и рвота — купированы полностью. При проведении корреляционного анализа частоты болей в животе на 14-е сутки заболевания и микробного состава образцов кала у группы пациентов отмечено значимое выделение среди микробиомов таких микроорганизмов, как *Alphaproteobacteria* ($p = 0,009$), *Fusobacteriia* ($p = 0,05$), *Methanobacteriia* ($p = 0,05$) при болях в животе.

Таким образом, основные изменения связаны с выделением вируса и имеются микробные маркеры болевого синдрома в начале заболевания и на момент выздоровления.

Обращает на себя внимание, что гастроинтестинальные жалобы на 30-е сутки с момента выздоровления вновь появлялись у некоторых детей: это диарея у 6 (13,6%) пациентов, боли в животе — у 17 (38,6%) пациентов, рвота не была отмечена ни у одного из наблюдавшихся. Эти жалобы не были связаны с выделением вируса из стула, поскольку через 30 дней это выделение отмечено только у 2 детей.

Мы сравнивали микробное разнообразие детей на момент выздоровления с результатами микробного разнообразия этих же детей на 30-е сутки с момента выздоровления от новой коронавирусной инфекции (рисунок 4.19).

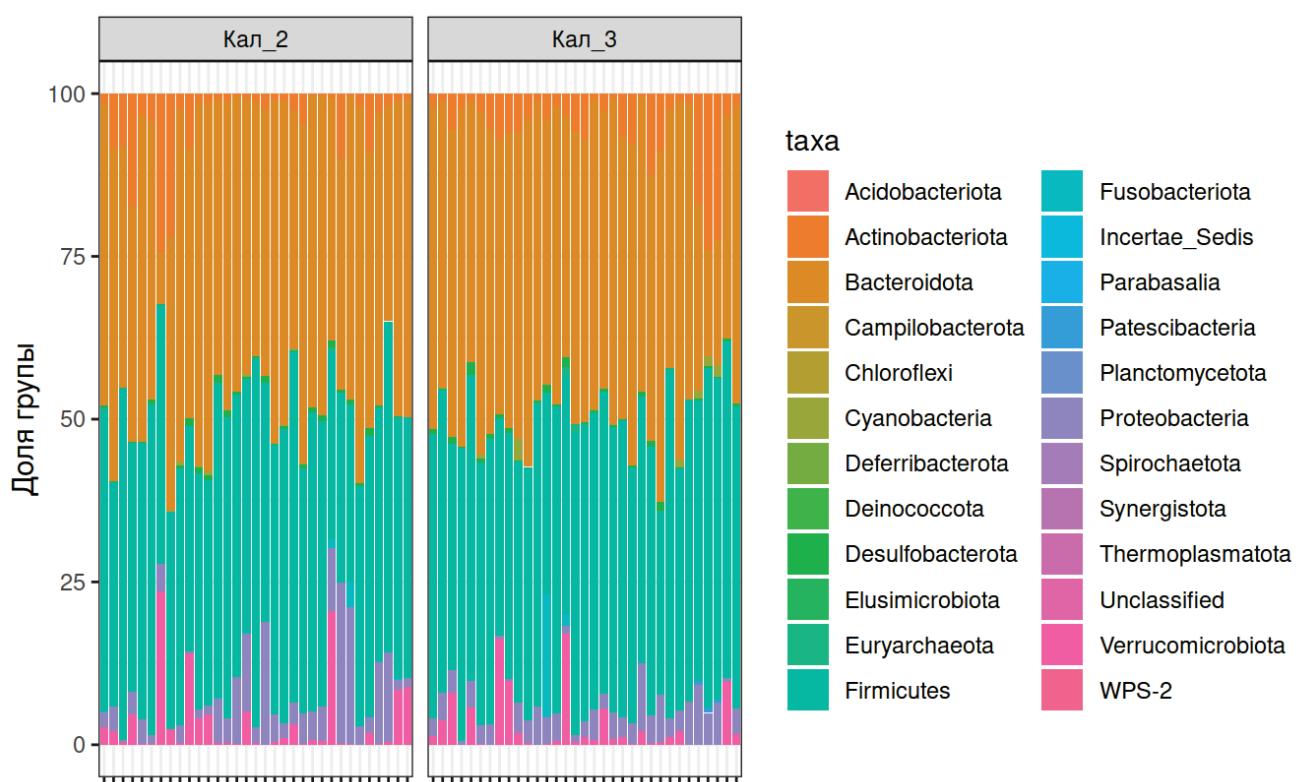


Рисунок 4.19 — Сравнение микробиома детей с учетом разделения на группы между детьми, перенесшими острую новую коронавирусную инфекцию, и через 30 суток с момента выздоровления от новой коронавирусной инфекции

Ординация образцов по родам и видам при выздоровлении от инфекции и в постковидный период представлена на рисунке 4.20.

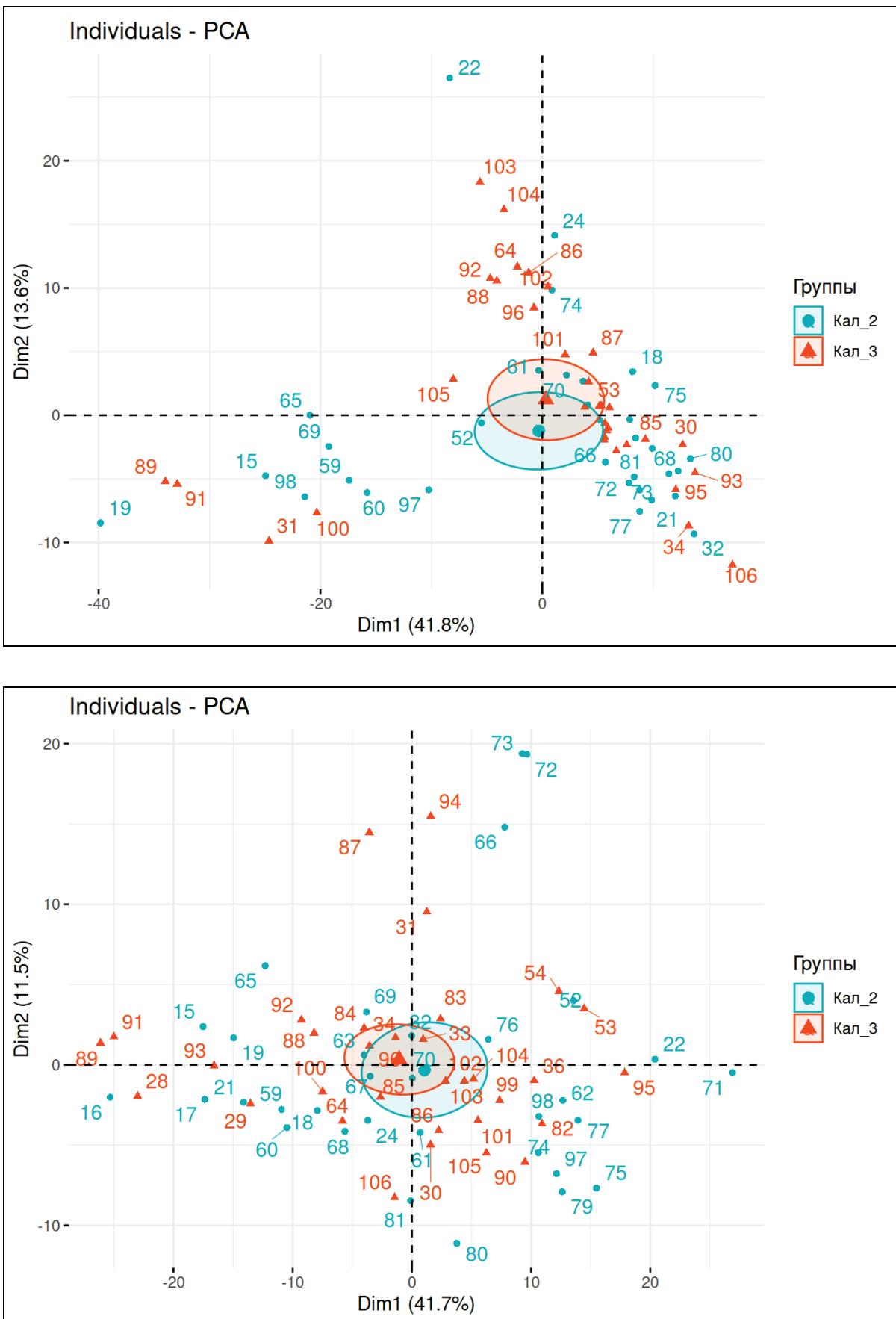


Рисунок 4.20 — Ординация образцов по родам и видам при выздоровлении от инфекции и в постковидный период

В результате сравнения индекса биоразнообразия Шеннона с использованием теста Вилкоксона не было найдено статистически достоверных различий ($p = 0,1481$; рисунок 4.21).

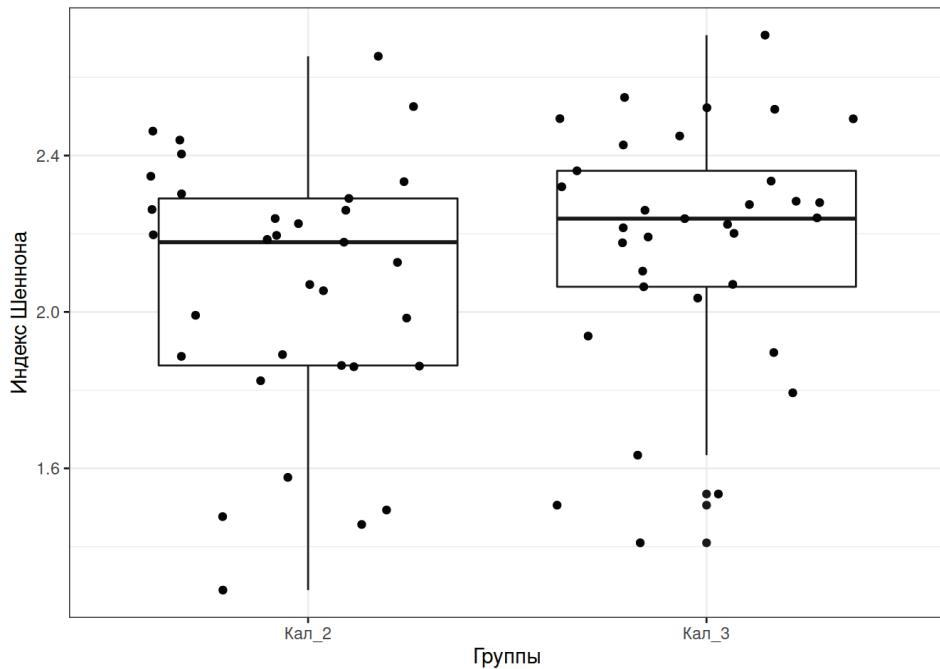


Рисунок 4.21 — Сравнение индекса биоразнообразия (Шеннона) между группами детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и через 30 суток с момента выздоровления

Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы (на 14-е сутки после начала заболевания и через 30 суток после выздоровления) на уровне родов, представлено на рисунке 4.22. Для группы детей, выздоровевших от COVID-19, характерно преобладание таких групп организмов, как *Escherichia/Shigella*, *Lactonifactor_longoviformis*. Для группы детей, наблюдаемых через месяц после выздоровления от COVID-19, характерно преобладание следующих групп организмов: *Gordonibacter_pamelaeae*, *Lachnospiraceae*, *Family XIII UCG-001*.

При выявлении таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне видов, представлено на рисунке 4.23. Для группы детей, выздоровевших от COVID-19, характерно преобладание таких групп организмов, как *Escherichia/Shigella_albertii/boydii*, *Streptococcus_lutetiensis*. Для группы детей,

наблюдаемых через месяц после выздоровления от COVID-19, характерно преобладание следующих групп организмов: *Gordonibacter_pamelaeae*, *Odoribacter_splanchnicus*.

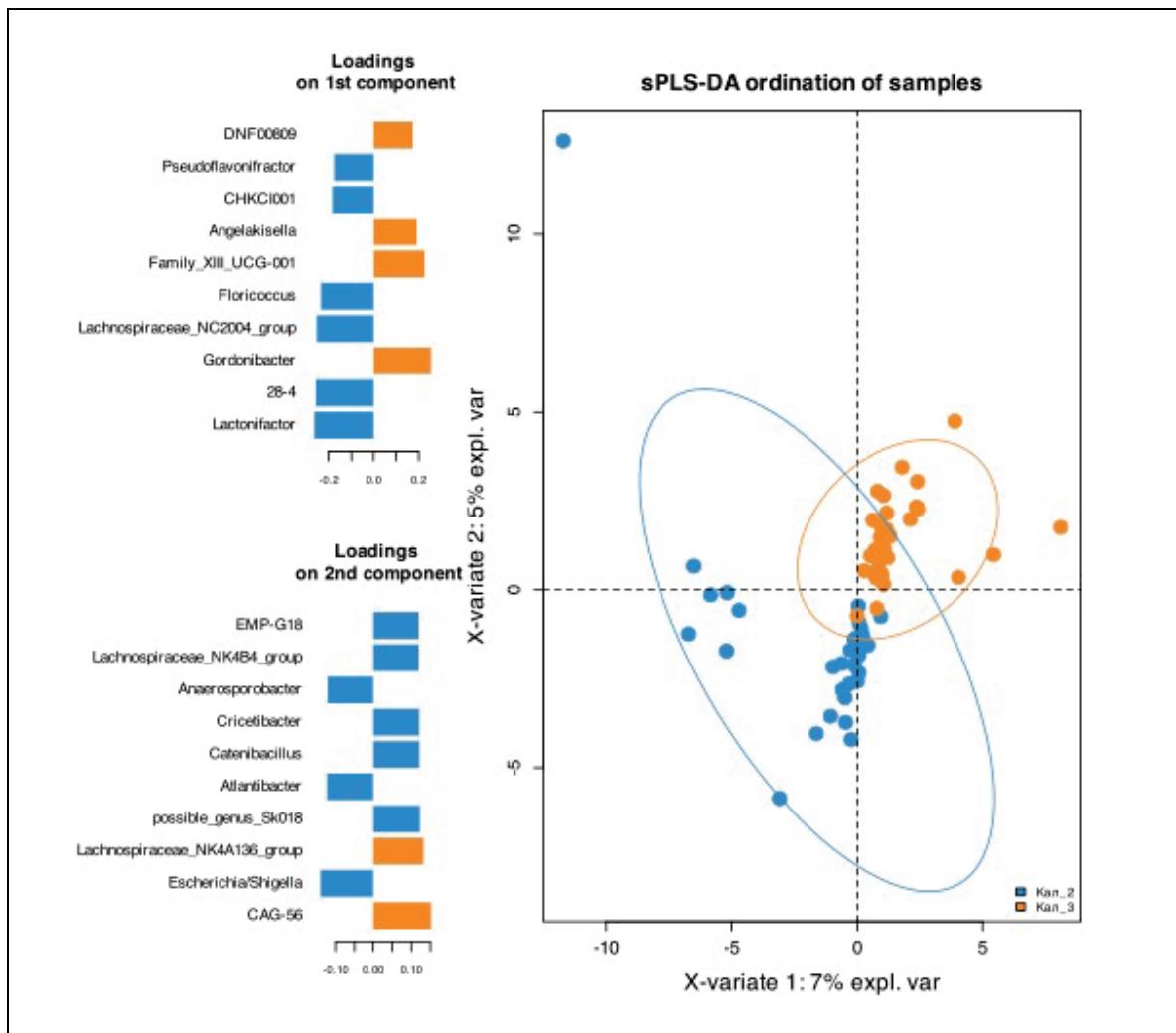


Рисунок 4.22 — Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне родов

При анализе микробного разнообразия на 30-е сутки с момента выздоровления пациенты были разделенные на 2 подгруппы — пациенты, у которых были отмечены боли в животе на 30-е сутки с момента выздоровления, и пациенты без них. В образцах кала обеих подгрупп значимо отмечено различие в виде таких микроорганизмов, как *Cyanobacteria* ($p=0,05$), *Vampirivibrionia* ($p=0,016$), *Desulfobacterota* ($p=0,029$), *Desulfovibrionia* ($p=0,029$), *Actinobacteriota* ($p=0,031$), *Actinobacteria* ($p=0,016$), *Coriobacteriia* ($p=0,056$).

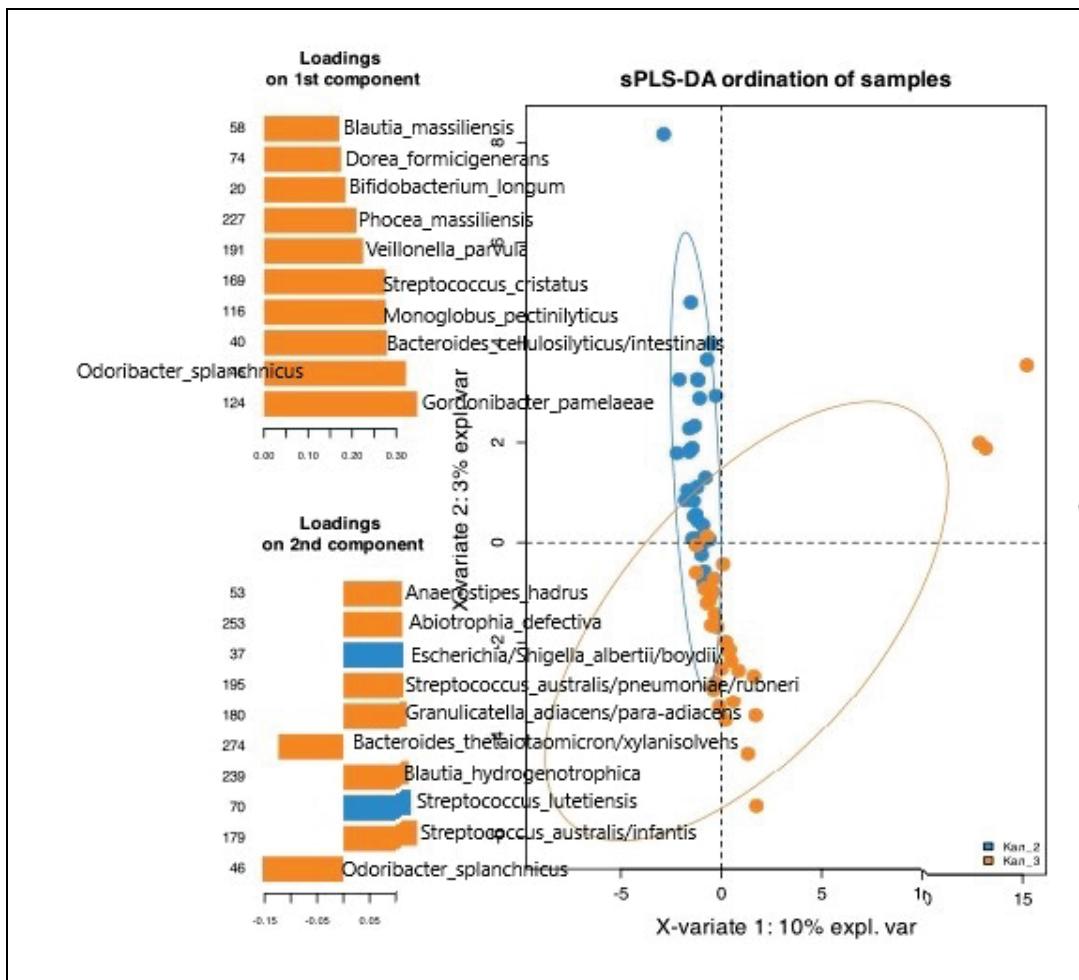


Рисунок 4.23 — Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне видов

Таким образом, микробное разнообразие детей с болями в животе, перенесших COVID-19, через 30 суток с момента выздоровления значимо отличается в виде микроорганизмов *Cyanobacteria* ($p=0,05$), *Vampirivibrionia* ($p=0,016$), *Desulfobacterota* ($p=0,029$), *Desulfovibrionia* ($p=0,029$), *Actinobacteriota* ($p=0,031$), *Actinobacteria* ($p=0,016$), *Coriobacteriia* ($p=0,056$).

4.4 Кишечная проницаемость и ее динамика у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию

Для оценки кишечной проницаемости у 44 пациентов оценивали содержание зонулина в стуле методом ИФА в динамике трижды: в начале

заболевания, к моменту выздоровления (14-е сутки), а также через 4 недели после выздоровления. Уровни зонулина в стуле в начале болезни ($77,38 \pm 12,59$ нг/мл) и через 14 дней от ее начала на момент выздоровления ($76,26 \pm 13,10$ нг/мл) не имели статистически значимых различий ($p=0,75$). Средние показатели на всем протяжении наблюдения не превышали референсных значений; в дебюте заболевания 13 (37,14%) детей, а через 14 дней 10 (28,57%) детей имели повышенную концентрацию зонулина в кале ($p > 0,05$) по сравнению с исходным показателем. Динамика уровня зонулина представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 — Динамика уровня зонулина в стуле у детей с новой коронавирусной инфекцией

Время исследования	В начале болезни (1)	Через 14 дней (2)	Через 1 мес после выздоровления (3)
Уровень зонулина, нг/мл	$77,38 \pm 12,59$	$76,26 \pm 13,10$	$82,64 \pm 11,99$
Примечание — $p_{1,2} = 0,75$; $p_{1,3} = 0,04$; $p_{2,3} = 0,04$.			

Также был проведен анализ корреляционной связи между болями в животе и уровнем фекального зонулина. Отмечена значимая взаимосвязь между уровнем зонулина и болями в животе во всех точках измерения (таблица 4.3).

Таблица 4.3 — Взаимосвязь уровня зонулина в стуле у детей с новой коронавирусной инфекцией и болей в животе

	Боли в животе/ уровень зонулина на момент заболевания	Боли в животе/ уровень зонулина на 14-е сутки от момента заболевания	Боли в животе/ уровень зонулина на 45-е сутки от момента заболевания
Точный тест Фишера	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

4.5 Значение синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей

4.5.1 Значение синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей, не получавших антибиотики

Для оценки роли синбиотика, содержащего $\geq 1 \times 10^9$ КОЕ пробиотических микроорганизмов, в т.ч. лактобактерий — $6,6 \times 10^8$ КОЕ, *Lactobacillus acidophilus* LA-14 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, *Lactobacillus rhamnosus* GG — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, *Lactobacillus casei* LC-11 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, *Lactobacillus plantarum* Lp-115 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, *Lactobacillus salivarius* Ls-33 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, в т.ч. бифидобактерии — $3,3 \times 10^8$ КОЕ, *Bifidobacterium longum* Bl-05 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* Bl-04 — $1,11 \times 10^8$ КОЕ, *Bifidobacterium bifidum* Bb-02/lactis — $1,11 \times 10^8$ КОЕ и пребиотический компонент фруктоолигосахариды — 0,538 г, именуемый далее синбиотиком, в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей были обследованы 32 ребенка, в том числе 21 мальчик и 14 девочек, средний возраст — 9,5 лет) с инфекцией COVID-19 легкой и средней степени тяжести, рандомизированные на 2 группы. Дети 1-й группы в течение 4 недель после выздоровления принимали синбиотик в возрастной дозировке. Пациенты 2-й группы после выздоровления данный синбиотик не принимали. Проводили сбор анамнеза, жалоб, оценку клинического статуса. У всех пациентов изучали структуру кишечного микробиома (методом 16S рРНК секвенирования) и оценивали содержание зонулина в стуле в динамике трижды: в начале заболевания, к моменту выздоровления (14-е сутки), а также через 4 недели после выздоровления.

В начале заболевания боли в животе и диарея встречались у 16 (50%) детей, тошнота — у 8 (25%) детей, рвота — у 1 (3,1%) ребенка. Из всех кишечных

симптомов к моменту выздоровления только у 8 (25%) детей сохранялись боли в животе. Остальные симптомы (тошнота, рвота и диарея) были купированы полностью. Различия по частоте всех симптомов статистически значимы.

При изучении микробиома детей с COVID-19 на 14-е сутки после начала заболевания и через 30 суток после лечения синбиотиком не установлено статистически значимых различий в разнообразии микроорганизмов на уровне родов. Также не получено сведений о различиях при сравнении индекса Шеннона (рисунок 4.24).

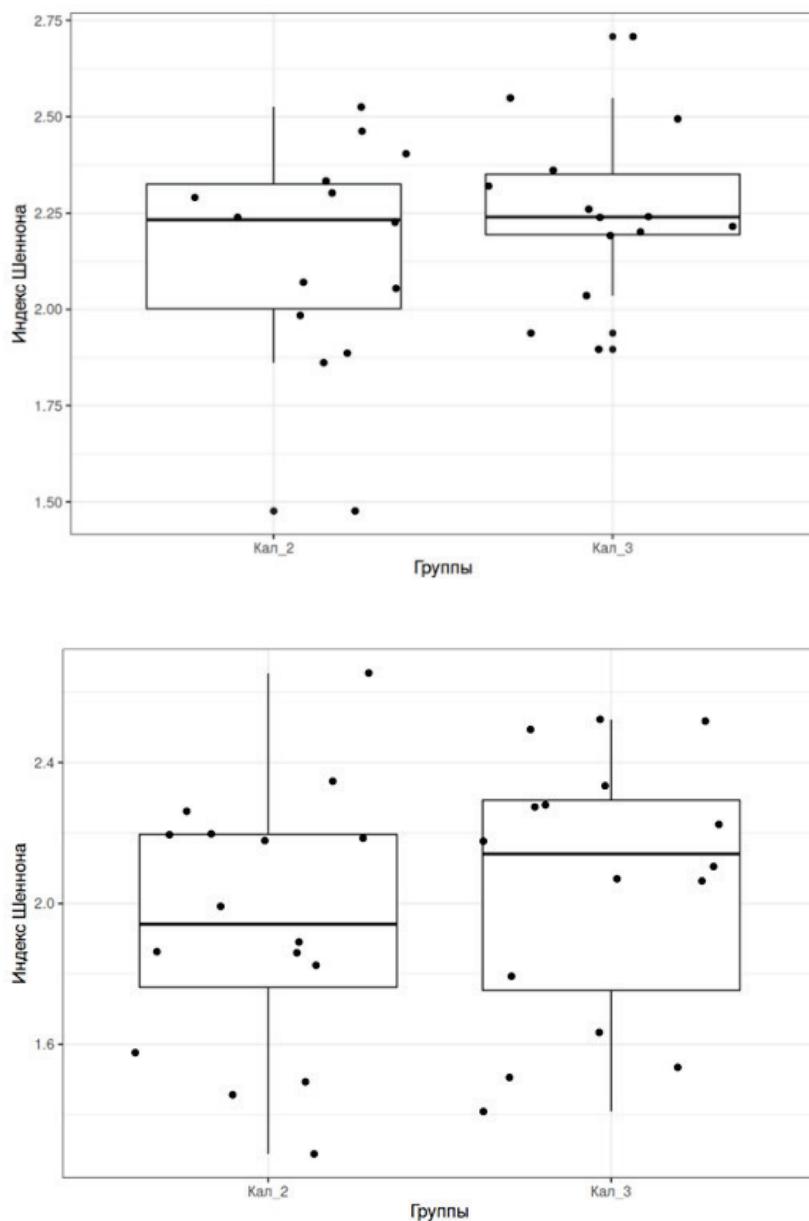


Рисунок 4.24 — Динамика индекса биоразнообразия (Шеннона): *а* — в 1-й группе, после приема синбиотика; *б* — во 2-й группе, без приема синбиотика

Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне родов, показало, что у детей из 1-й группы увеличилось количество таких микроорганизмов, как *Weissella*, *Veilonella* и *Oscillospira*, однако это увеличение не было статистически значимым. Анализ таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне вида, выявил, что после приема синбиотика в микробиоме статистически незначимо уменьшается содержание *Prevotella_stercorea*, *Veillonella_dispar/parvula* и *Bacteroides_fragilis*. У детей из 1-й группы не зарегистрировано статистически значимых повышений уровня зонулина на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки ($79,02 \pm 11,87$ нг/мл соответственно; $p=0,40$). У детей из 2-й группы выявлено увеличение разнообразия микроорганизмов, в том числе по показателю индекса Шеннона были найдены статистически значимые различия (см. рисунок 4.24, б). Увеличивалось содержание родов *Enterococcus*, *Prevotellaceae*, *GCA-900066575*, *Howardella*, *Lachnospiraceae NK4A136 group* и видов *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotomicron*, *Anaerostipes hadrus*, *Parabacteroides distasonis*, *Roseburia intestinalis*, *Mitsuokella jalaludinii*, *Weissella cibaria/confusa/koreensis/minor*, *Veillonella dispar/parvula*, *Lactobacillus curvatus/graminis/sakei*, *Succinatimonas hippei*, *Bacteroides nordii*, *Lactobacillus brevis/casei/delbrueckii/paracasei/rhamnosus*, *Leuconostoc citreum/gelidum/holzapfelii/mesenteroides*, *Oscillibacter ruminantium*, *Sneathia sanguinegens*, *Pseudomonas deceptionensis/fluorescens/fragi/lundensis/psychrophila/putida/syringae/taiwanensis/weihenstephanensis*. Во 2-й группе на фоне повышения разнообразия микроорганизмов уровень зонулина в кале повышался на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки статистически значимо ($87,95 \pm 10,96$ нг/мл; $p=0,048$). На фоне повышения разнообразия микроорганизмов и значимого повышения уровня зонулина в стуле у детей из 2-й группы отмечалось учащение болей в животе и появление диареи и тошноты, в отличие от детей из 1-й группы.

Выявленное нами повышение уровня зонулина в стуле после перенесенной инфекции COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, не требующей

антибиотикотерапии, может быть связано как с непосредственным повреждением кишечного эпителия, так и со значимыми изменениями микробного разнообразия.

4.5.2 Значение синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей, получавших антибиотики по поводу бактериальных осложнений новой коронавирусной инфекции

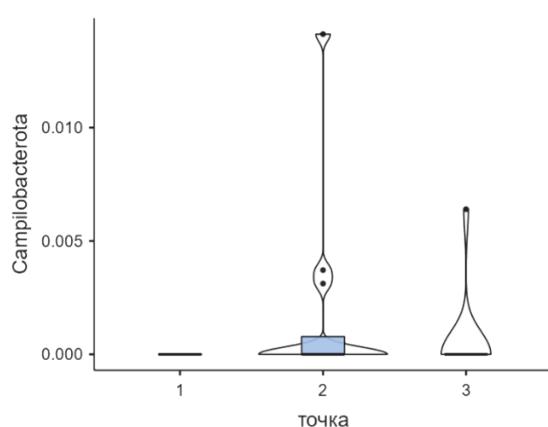
Для оценки роли синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей, получавших антибиотики по поводу бактериальных осложнений новой коронавирусной инфекции, были обследованы 12 детей с COVID-19, имеющих такие бактериальные осложнения, как пневмонии, синусит, отит. Все дети получали антибиотики и далее принимали в течение 4 недель синбиотик. Дети обследованы в динамике: в начале заболевания, после лечения от COVID-19 и через 4 недели после начала приема синбиотика. Осуществляли сбор данных пациента: жалобы, анамнез, клинический статус, исследование микробиоты методом 16S рРНК секвенирования, кала на зонулин, анализ назначения лекарственных средств.

Исследование проводили в начале заболевания, через 2 недели после терапии антибиотиком и выздоровления от COVID-19 и через месяц после лечения синбиотиком.

Различия, выявленные в микробиоте на уровне родов в процессе исследования, представлены на рисунке 4.25.

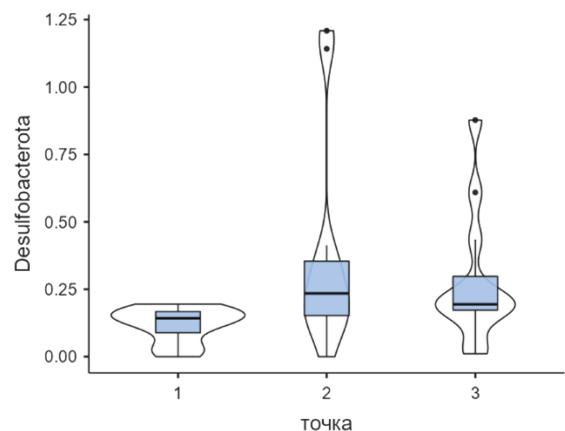
Как следует из рисунка 4.25, у детей с COVID-19 на фоне антибактериальной терапии повышается содержание бактерий родов *Campilobacterota* и *Desulfobacterota* и уменьшается содержание рода *Patescibacteria*. Через месяц после приема синбиотика содержание бактерий родов

Campilobacterota и *Patescibacteria* возвращается к исходному, а содержание рода *Desulfobacterota* остается немного выше, чем в начале болезни.



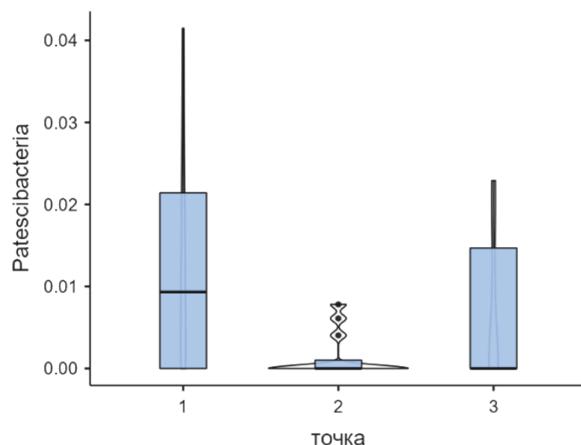
Род *Campilobacterota*.

$$p_{1,2} = 0,023$$



Род *Desulfobacterota*.

$$p_{1,2} = 0,021; p_{1,3} = 0,034$$



Род *Patescibacteria*. $p_{1,2} = 0,044$

Рисунок 4.25 — Различия, выявленные на уровне родов в микробиоте детей с COVID-19, имеющих бактериальные осложнения и получающих антибиотики (в начале заболевания (1), через 2 недели после антибиотикотерапии (2) и через месяц после лечения синбиотиком (3))

Различия в микробиоте, выявленные на уровне видов в процессе исследования, представлены на рисунке 4.26.

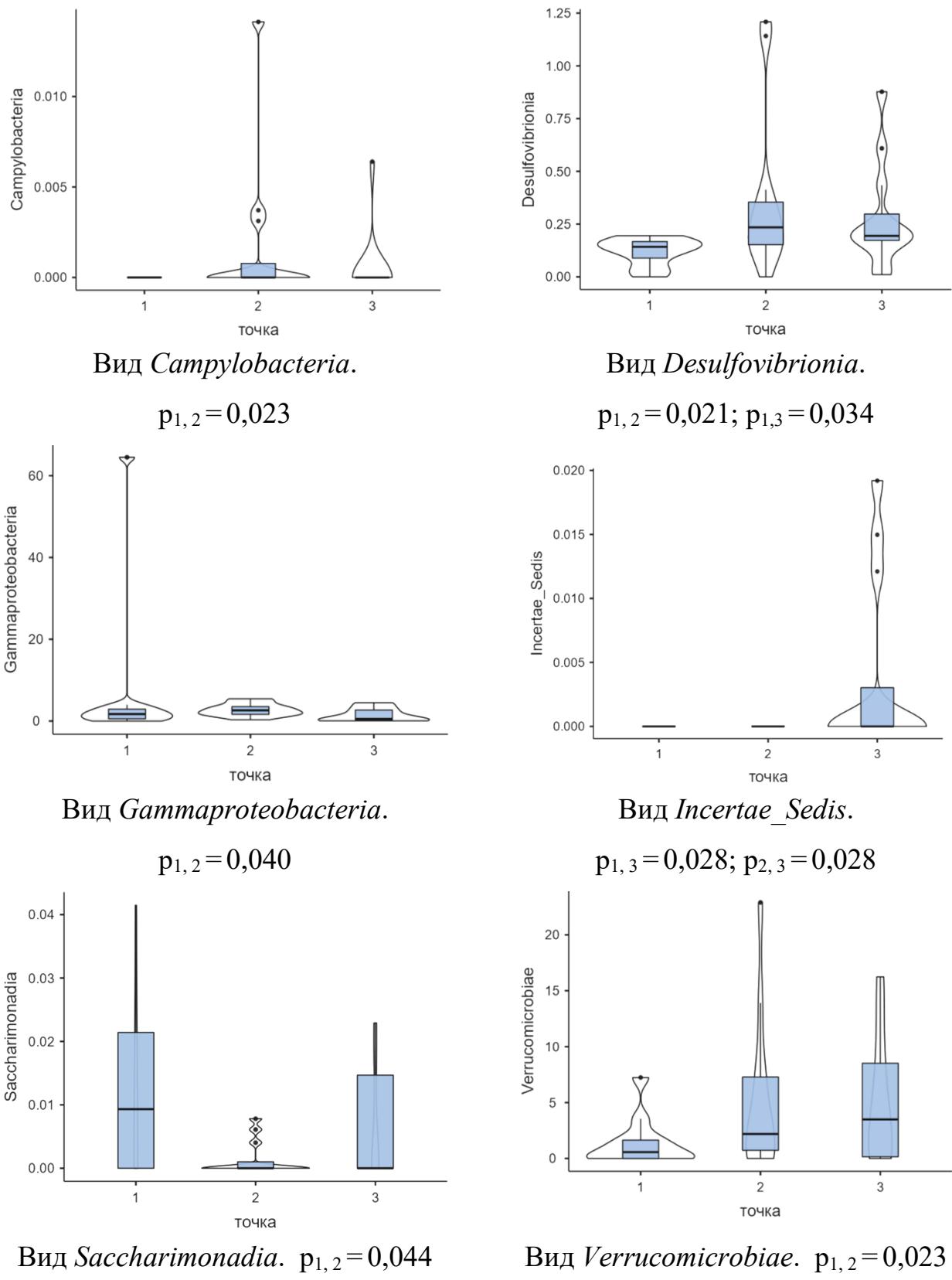


Рисунок 4.26 — Различия, выявленные на уровне видов в микробиоме детей с COVID-19, имеющих бактериальные осложнения и получающих антибиотики (в начале заболевания (1), через 2 недели после антибиотикотерапии (2) и через месяц после лечения синбиотиком (3))

Как следует из рисунка 4.26, у детей с COVID-19 на фоне антибактериальной терапии повышается содержание бактерий видов *Campylobacteria*, *Desulfovibrionia*, *Gammaproteobacteria* и *Verrucomicrobiae* и снижается содержание бактерий вида *Saccharimonadia*. Через месяц после приема содержание бактерий видов *Campylobacteria*, *Gammaproteobacteria* и *Verrucomicrobiae* уже не имеет различий с исходным уровнем, содержание бактерий вида *Desulfovibrionia* остается выше, чем в начале болезни, а бактерии вида *Incertae_Sedis* выявляются также в большем количестве, чем в начале болезни и при выздоровлении от коронавирусной инфекции.

Полученные результаты свидетельствуют о значимых изменениях в кишечной микробиоте на фоне антибактериальной терапии при осложненной новой коронавирусной инфекции и нормализующем влиянии синбиотика на микробиоту в процессе его приема в течение 30 дней.

Как следует из рисунка 4.27, после приема синбиотика у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию и получавших антибактериальную терапию, не было найдено статистически значимых различий в разнообразии при сравнении индекса Шеннона с использованием теста Вилкоксона.

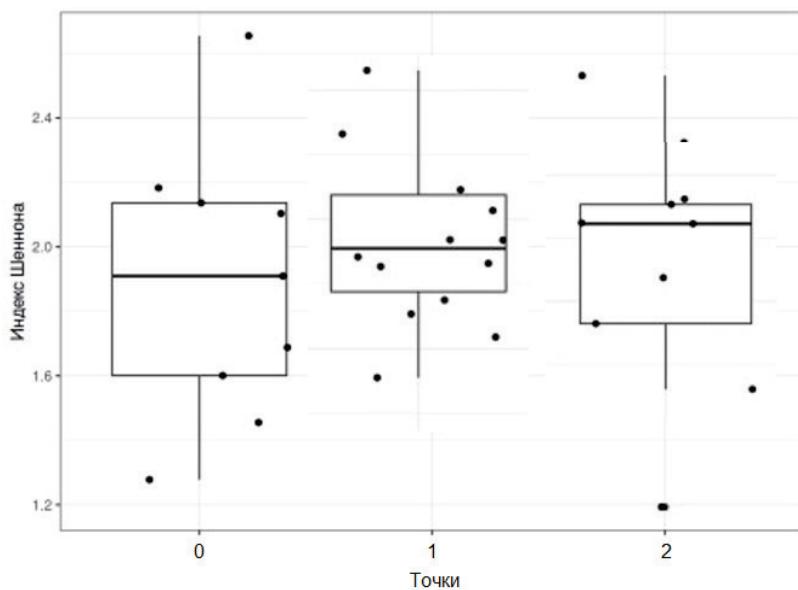


Рисунок 4.27 — Сравнение индекса биоразнообразия (Шеннона) в начале заболевания (1), при выздоровлении после антибиотикотерапии (2) и через месяц после приема синбиотика (3)

Динамика гастроэнтерологических симптомов (в начале заболевания, через 2 недели после антибиотикотерапии и через месяц после лечения синбиотиком) у детей, имеющих бактериальные осложнения и получающих антибиотики, представлена на рисунке 4.28.

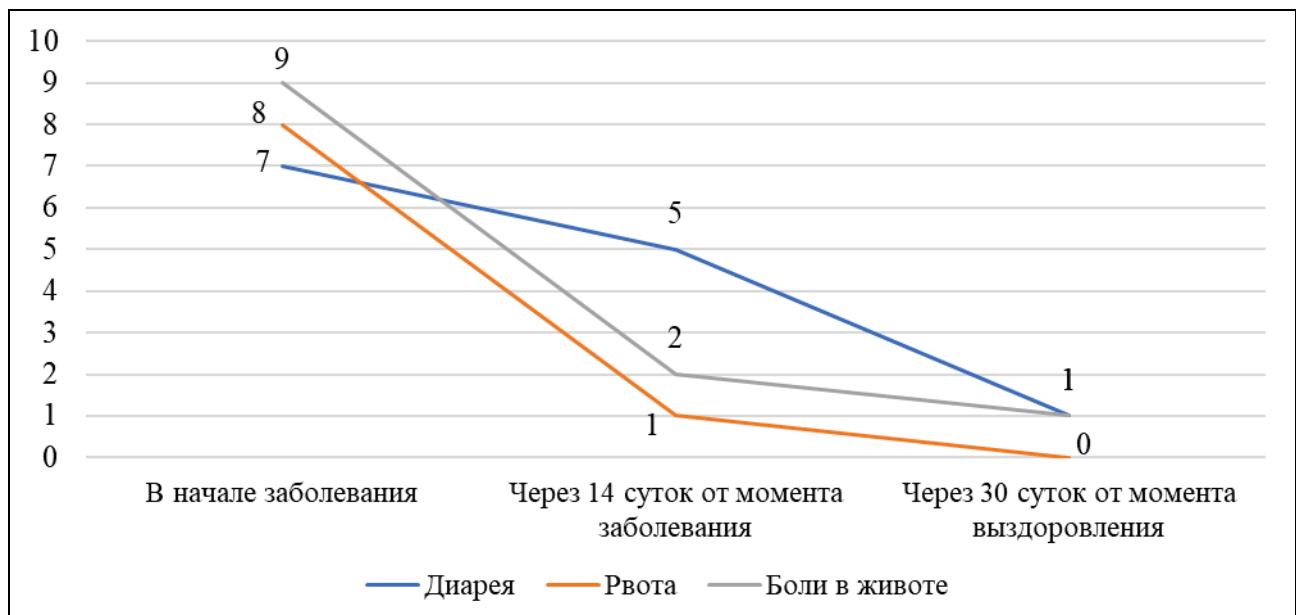


Рисунок 4.28 — Динамика гастроэнтерологических симптомов у детей, имеющих бактериальные осложнения и получающих антибиотики: в начале заболевания, через 2 недели после антибиотикотерапии и через месяц после лечения синбиотиком

Рисунок демонстрирует, что у детей с заболеванием COVID-19 к моменту выздоровления основные гастроэнтерологические симптомы уменьшались или исчезали: рвота (в начале заболевания — 8 (66,6%), через 14 суток — 1 (8,3%); $p < 0,05$); боль в животе (в начале заболевания — 9 (75%), через 14 суток — 2 (16,6%); $p < 0,05$). В то же время на фоне антибактериальной терапии частота диареи не уменьшалась (в начале заболевания — 7 (58,3%), через 14 суток — 5 (41,6%); $p > 0,05$). Мы связываем это с действием антибиотиков на кишечную микробиоту. Прием синбиотика через 30 дней, не только нормализовал микробиоту, но и практически купировал все гастроэнтерологические симптомы (рвота отсутствовала полностью, боль в животе и диарея сохранялись в 8,3% случаев).

Изучение кишечной проницаемости у пациентов, имеющих бактериальные осложнения и получающих антибиотики, показало, что уровень зонулина в начале заболевания и к моменту выздоровления был одинаковым ($81,52\pm11,20$ нг/мл и $81,80\pm11,92$ нг/мл; $p >0,05$). Однако через месяц после приема уровень зонулина в стуле значительно снижался до $72,67\pm14,30$ нг/мл ($p <0,05$). Полученные данные свидетельствуют о значимом положительном влиянии синбиотика на нормализацию кишечной проницаемости у детей с новой коронавирусной инфекцией, получавших антибактериальную терапию.

Дети с инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной инфекцией, имели в начале заболевания диарею в 58,3% случаев, боли в животе — в 75%, рвоту — в 66,6% случаев. На фоне антибактериальной терапии в 46% случаев сохранялись диарея и высокий уровень зонулина, что свидетельствует о повышенной проницаемости кишечной стенки, повышалось содержание бактерий родов *Campylobacterota* и *Desulfobacterota*, уменьшалось содержание рода *Patescibacteria*. Также происходили изменения в видовом составе бактерий, повышалось содержание бактерий видов *Campylobacteria*, *Desulfovibrionia*, *Gammaproteobacteria* и *Verrucomicrobiae* и снижалось содержание бактерий вида *Saccharimonadia*.

Таким образом, через месяц после приема синбиотика были практически купированы все гастроэнтерологические симптомы, содержание бактерий родов *Campylobacterota* и *Patescibacteria* возвращалось к исходному, содержание бактерий видов *Campylobacteria*, *Gammaproteobacteria* и *Verrucomicrobiae* нормализовалось до исходного уровня, значительно снижался уровень зонулина в стуле. Полученные результаты свидетельствуют о нормализующем влиянии синбиотика на микробиоту и кишечную проницаемость в процессе приема в течение 30 дней.

4.6 Основные патогенетические механизмы развития гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей

Анализ патогенетических механизмов развития гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей и расчет факторов риска развития гастроинтестинальных симптомов у детей после перенесенной коронавирусной инфекции базировался на результатах вышеописанных исследований. База данных пациентов включала более 400 признаков, характеризующих общие сведения, клиническую картину, лабораторные данные, наличие симптомов, в том числе гастроинтестинальных, и их динамики, степень тяжести заболевания, температурную реакцию, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, состав микробиоты по родам и видам и по индексу разнообразия, уровень зонулина в кале, наличие вируса SARS-CoV-2 в стуле, лечение антибиотиками и синбиотиком. Все изменяемые признаки оценивались трижды: в начале заболевания, через 2 недели после купирования признаков и через месяц после выздоровления.

Анализ всех признаков проводился в 2 группах пациентов: первую группу составили 24 ребенка, у которых через месяц после выздоровления появились такие симптомы, как боль в животе и диарея. Длительность этих симптомов в течение месяца не позволила диагностировать у них синдром раздраженного кишечника, поэтому мы обозначили их, как группу детей с постковидными гастроинтестинальными симптомами. Группа 2 состояла из 23 пациентов, не имевших никаких гастроэнтерологических симптомов.

С помощью нейронной сети выделены 5 признаков, сопровождающих наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции. Данные представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 — Признаки, сопровождающие наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции

Признак	Чувствительность	Ранг
Выявление рода <i>Actinobacteriota</i> в стуле методом 16S рРНК секвенирования через месяц после выздоровления	6,8	1
Выявление вида <i>Actinobacteria</i> в стуле методом 16S рРНК секвенирования через месяц после выздоровления	5,3	2
Отсутствие синбиотического лечения	3,6	3
Повышенный уровень зонулина в стуле	2,3	4
Пищевая аллергия в анамнезе	1,8	5

Чувствительность отдельных переменных в нейросетевой модели определяли как отношение ошибок нейронной сети без интересующего нас факториального признака к ошибкам сети с интересующим факториальным признаком. Чем больше чувствительность, тем большее значение играет исследуемый признак, тем меньше ошибка прогноза нейронной сети. Чувствительность нейронной сети составила 95,0%, специфичность — 87,5%, точность — 91,0%.

Таким образом полученные данные с помощью нейросети свидетельствуют о том, что ведущую роль в развитии гастроинтестинальных симптомов через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции играют нарушения кишечной микробиоты, а именно выявление рода *Actinobacteriota* и вида *Actinobacteria* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, повышенная кишечная проницаемость, пищевая аллергия и отсутствие синбиотического лечения.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пандемия COVID-19, длившаяся с декабря 2019 года по май 2023 года, продолжает изучаться в многочисленных научных исследованиях [15, 257]. По состоянию на ноябрь 2024 года в электронной библиотеке Pubmed опубликовано более 457 тыс. статей о новой коронавирусной инфекции, в отечественных электронных источниках — более 60 млн научных статей. Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют, что вирус SARS-CoV-2, возбудитель COVID-19, воздействует не только на дыхательную систему, но и на различные органы и ткани организма, содержащие рецепторы (ACE2), играющие ключевую роль в проникновении вируса в клетку [73, 94, 136, 220, 254]. Среди наиболее поражаемых систем — желудочно-кишечный тракт [43, 74, 136]. У взрослых диарея встречается с частотой 7,2–8,2%, тошнота или рвота — в 7,1–8,5% случаев, боль в животе — у 2,0–3,4% больных [13, 50, 75, 114, 116, 122]. У детей частота гастроэнтерологических симптомов при этом заболевании, по данным разных авторов, составляет от 5 до 67%; наиболее частыми симптомами являются боли в животе и диарея [14, 53, 110, 63, 115, 135, 198].

Столь разноречивые данные побудили нас провести собственное изучение состояния ЖКТ у детей с COVID-19.

Анализ жалоб у 270 детей в дебюте заболевания показал, что наиболее часто дети, больные COVID-19, жаловались на повышение температуры тела (75,2%). С высокой частотой отмечались респираторные жалобы: насморк (62,2%), кашель (48,1%); реже встречались боль в горле (17,4%) и потеря обоняния (аносmia; 11,5%), боль в грудной клетке (5,2%), потеря вкуса (агевзия; 3,7%). Частота одышки составила 1,9%. Из гастроэнтерологических жалоб: боли в животе отмечены у 13,3%, диарея — у 11,1%, рвота — у 10,7% детей и тошнота — у 5,9%. В результате объективного обследования нами обнаружено, что в дебюте заболевания большинство детей (56%) имели удовлетворительное состояние, переносили новую коронавирусную инфекцию в легкой форме. У 115 детей (44%) степень тяжести болезни расценивалась как средняя. В клиническом

анализе крови в дебюте заболевания у пациентов, переносящих новую коронавирусную инфекцию, выявлены: лейкоцитоз — 7%, лейкопения — 17%, лимфопения — 3,2%, лимфоцитоз — 5,2%, нейтропения — 4,3%, нейтрофилез — 9%, повышение СОЭ — 25%, анемический синдром — 11%. Средние значения уровня СРБ у детей с легким течением заболевания составили $7,33 \pm 1,20$ мг/л; со среднетяжелым — $21,38 \pm 3,10$ мг/л; $p < 0,05$.

Сатурация у всех детей была в норме (98–97% SaO_2).

Частота и структура симптомов, выявленных у детей при коронавирусной инфекции, и характер течения болезни в нашем исследовании полностью соответствуют данным, приведенным в Методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (утв. Минздравом России) (версия 2 от 03.07.2020).

Нами выявлены возрастные особенности гастроэнтерологических жалоб: у подростков, переносящих новую коронавирусную инфекцию, значимо чаще, чем у детей раннего возраста, отмечалась тошнота — 13,1% и 1,6% ($p = 0,043$). Мы связываем это с тем, что дети раннего возраста хуже идентифицируют тошноту. Частота остальных гастроэнтерологических жалоб не имела возрастных различий. Результаты объективного обследования органов ЖКТ у больных в дебюте COVID также не выявили возрастных различий в частоте таких симптомов, как вздутие живота, пальпаторная болезненность в эпигастральной области, по ходу кишечника, в правом подреберье и характер стула ($p > 0,05$).

Что касается остальных симптомов, то у детей разных возрастных групп не отмечено значимых различий в температурной реакции, частоте насморка, агевзии и одышки. В то же время кашель, боли в грудной клетке ($p = 0,007$), боль в горле ($p < 0,001$), anosmia ($p = 0,002$), головные боли ($p = 0,001$) значимо чаще встречались в группе подростков и реже — у детей более раннего возраста. Мы связываем это с тем, что дети более раннего возраста хуже идентифицируют и локализуют болевой синдром [196]. Кроме различий в респираторных жалобах, выявлены возрастные различия в данных клинического обследования.

У подростков реже аускультировано везикулярное дыхание ($p < 0,005$) и чаще — жесткое дыхание; у них же чаще выявлялось укорочение перкуторного тона ($p = 0,046$), что согласуется с данными о большей частоте Rg-диагностированной пневмонии в подростковом возрасте. Полученные результаты подтверждают литературные данные о более легком течении COVID-19 у детей раннего возраста, чем у подростков и взрослых [40]. Следует отметить, что преморбидный фон во всех возрастных группах не имел значимых различий. При оценке физического развития из 270 детей у 261 (96,6%) отмечался средний уровень физического развития. Неблагоприятные факторы анамнеза одинаково часто встречались во всех возрастных группах. Наиболее часто выявлены патологическая беременность (28,5%), раннее искусственное вскармливание (27%), анемия и перенесенные детские инфекции, а также глистно-паразитарные инвазии; все эти признаки играют существенную роль в снижении иммунологической резистентности детского организма [10, 41]. Ранее искусственное вскармливание способствует инициации комплекса многофакторных рисков: отставанию в уровне физического развития, отсутствию в организме работы иммунных комплексов, тем самым ребенок подвергается раннему риску инфицирования респираторными и другими инфекциями. Анемия и глистно-паразитарные инвазии опосредованно вызывают нарушение кишечной проницаемости, процессов метаболизма и гомеостаза [12].

В целом следует отметить, что ведущими клиническими проявлениями у детей с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в дебюте заболевания были респираторные симптомы, не позволяющие отличить это заболевание от banальной острой респираторной вирусной инфекции [19, 30]. Частота гастроэнтерологических жалоб имела максимальное значение, равное 16,4%.

Значимое уменьшение частоты большинства симптомов отмечено к 10-му дню наблюдения, а их исчезновение — на 14-е сутки. Наиболее длительно сохранялся кашель. Анализ гастроэнтерологических жалоб показывает, что частота тошноты (5,9% и 1,5%, $p = 0,016$), рвоты (10,7% и 2,6%, $p < 0,001$), болей в животе (13,3% и 6,7%, $p < 0,001$) и жидкого стула (11,1% и 2,6%, $p = 0,002$)

значимо уменьшается к моменту выздоровления. Полученные результаты соответствуют литературным данным [14, 104, 182].

Гастроэнтерологические жалобы оценивались также через 30 дней после выздоровления. В постковидный период рвота полностью отсутствует, тогда как частота таких гастроэнтерологических жалоб, как жидкий стул (2,6% и 16,4%, $p < 0,001$) и боли в животе (6,7% и 18,9%, $p < 0,001$) увеличивается. Дальнейшие наши исследования были направлены на выяснение причины данной динамики.

Проведенный нами анализ показал, что из всех гастроэнтерологических симптомов только диарея была взаимосвязана с маркерами воспаления.

У детей, по данным единичных научных исследований, при легком и среднем течении заболевания уровень маркеров воспаления находится в пределах референсных значений. Воспалительная реакция, опосредованная цитокинами, свойственна только постинфекционному процессу — мультисистемному воспалительному синдрому у детей, ассоциированному с COVID-19 [150, 190].

Можно предположить, что генез рвоты и диареи в дебюте заболевания является проявлением воспалительного синдрома. Полученные результаты согласуются с литературными данными [126, 190]. Остальные гастроэнтерологические симптомы не были связаны с маркерами воспаления, и их динамика требовала дополнительного анализа.

Учитывая литературные данные о выделении вируса SARS-CoV-2 из кишечника у взрослых пациентов [130, 161, 219] и наличии у этого возбудителя цитопатогенного действия [44, 158, 256], мы оценили вирусовыделение SARS-CoV-2 из стула у 44 пациента в возрасте от 3 до 14 лет: в начале заболевания, в момент выздоровления (через 14 дней) и через 1 месяц после выздоровления — методом ПЦР. В начале заболевания частота вирусовыделения из стула составила 47,7%, в момент выздоровления (через 14 дней) — 15,9%, и через 1 месяц после выздоровления — 5,7%.

В Китае и США при проведении клинических исследований у некоторых пациентов с COVID-19 РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в кале после получения отрицательного ПЦР-мазка COVID-19 из носоглотки [130, 161, 219].

Кроме того, сообщалось, что доля положительных образцов стула достигает 53,42% среди госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 [146, 221].

При проведении корреляционного анализа между гастроэнтерологическими жалобами и частотой выделения вируса SARS-CoV-2 в стуле была выявлена положительная значимая корреляционная связь между наличием болей в животе и вирусовыделением как в начале ($p < 0,001$), так и в конце заболевания ($p = 0,011$). Эти данные позволяют предположить, что желудочно-кишечная симптоматика у детей с новой коронавирусной инфекцией связана с непосредственным цитопатогенным действием на кишечный эпителий.

Однако после выздоровления, когда частота выделения вируса значительно снижалась, частота гастроэнтерологических симптомов увеличивалась. Для поиска причин этого явления нами проведена оценка кишечного микробиома детей на фоне течения новой коронавирусной инфекции и в постковидный период.

Сравнение микробиома у 44 детей в возрасте 3–14 лет, имеющих легкую или среднюю степень тяжести течения COVID-19, в начале заболевания с микробиомом 30 здоровых детей методом 16S рРНК секвенирования выявило, что у детей с COVID-19 в начале заболевания на уровне родов преобладали *Family_XI_UCG-00* и *Erysipelotrichaceae_UGC-003*, в сравнении со здоровыми детьми. Оба этих рода микробов обладают провоспалительным потенциалом. *Erysipelotrichaceae* — семейство, состоящее из анаэробных, факультативных анаэробных или аэробных бактерий порядка *Erysipelotrichales* и типа *Firmicutes* [180]. Члены семейства *Erysipelotrichaceae* связаны с нарушениями обмена веществ хозяина и воспалительными заболеваниями, в том числе с воспалительными заболеваниями кишечника. Кроме того, представители семейства *Erysipelotrichaceae* обладают высокой иммуногенностью и производят антибиотики широкого спектра действия [180]. Относительная численность *Erysipelotrichi* положительно коррелирует с уровнями а-фактора некроза опухоли при хронических ВИЧ-инфекциях. Кроме того,

Erysipelotrichaceae обладают более сильной способностью связываться с иммуноглобулином А, чем у других представителей кишечной микробиоты. Род *Family_XI_UCG-00* описан в составе микробиоты ротовоглотки у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у взрослых [55].

В это же время выявлены таксоны, преобладание которых было характерно для каждой группы на уровне вида. У здоровых детей преобладали такие таксоны, как *Lactococcus_rafinolactis*, *Lactobacillus_fermentum*. У детей в начале заболевания COVID-19 отмечается преобладание таких видов, как *Dialister_succinatiphilus*, *Parabacteroides_johnsonii*, *Klebsiella_pneumoniae/quasipneumoniae*, *Blautia_coccoides/hansenii/marasmi/producta/stercoris*. Среди этих видов присутствуют как виды с провоспалительной, так и с противоспалительной активностью. Так, *P. johnsonii* в экспериментальных работах увеличивал видовое разнообразие кишечных микробов и сохранял стабильность микробиоты кишечника, увеличивал численность *Bifidobacterium pseudolongum* и *Lactobacillus*, влиял на метаболические пути, включая деградацию аминосахара и метаболизм галактозы, синтез сфинголипидов, синтез аминокислот и пути синтеза полифенолов, при этом в качестве основного пути был затронут путь метаболизма триптофана [199].

Blautia_coccoides/hansenii/marasmi/producta/stercoris стимулирует рост слизи за счет производства короткоцепочечных жирных кислот (пропионата и ацетата) путем активации короткоцепочечного рецептора жирных кислот Ffar2. Композиция, содержащая бактериальные штаммы *Blautia_coccoides*, запатентована для снижения уровня патогенных *Enterobacteriaceae* в желудочно-кишечном тракте [89].

В то же время *Klebsiella michiganensis* является новым внутрибольничным патогеном, ответственным за распространение устойчивости к карбапенемам за пределами больниц, и до сих пор мало исследований описывают изоляты клинического происхождения в окружающей среде [181].

Таким образом, мы обнаружили, что, хотя дети действительно имеют некоторые провоспалительные микробные сигнатуры, в отличие от взрослых

пациентов, они также обладают отчетливой микробной сигнатурой защитных бактерий. К таким же выводам приходят L. Romani et al. (2022), предполагая, что кишечная микробиота у детей с COVID-19, в отличие от взрослых, своими противовоспалительными свойствами способствует уменьшению или предотвращению тяжелого заболевания [251].

Есть лишь одно исследование группы зарубежных ученых, в котором при сравнении микробиома здоровых детей и микробиома детей, переносящих инфекцию в легкой форме, у группы детей, переносящих острую новую коронавирусную инфекцию, отмечено появление *Klebsiella pneumoniae/quasipneumoniae* и *Blautia coccoides/hansenii/marasmi/producta/stercoris* [241]. В остальных исследованиях выявлены иные конкретные роды и виды [171, 175, 248, 251]. Различия результатов мы связываем с наличием множества факторов, влияющих на микробиоту: генетические особенности изучаемой популяции, экология места проживания, характер питания, возраст пациента, тяжесть заболевания, место лечения, применяемые лекарственные средства, сопутствующие заболевания, иммунный статус и др. [125, 250].

Альфа-разнообразие кишечной микробиоты (индекс биоразнообразия Шеннона) в начале заболевания COVID-19 в нашем исследовании было выше, чем у здоровых детей, $p=0,003979$. В вопросе α -разнообразия наши данные существенно отличались от результатов, полученных у взрослых. В большинстве исследований, проведенных с участием взрослых пациентов, было обнаружено значительное снижение альфа-разнообразия у пациентов с COVID-19 [79, 242, 250], в то время как другие не обнаружили существенной разницы между пациентами с COVID-19 и здоровыми [113]. В отношении детей сообщалось, что альфа-разнообразие снижается при инфицировании SARS-CoV-2 [251], и что оно не меняется значительно, хотя и с заметной тенденцией к увеличению видового богатства [175]. Эти противоречивые результаты могут быть обусловлены рядом различных факторов, таких как применяемые методы, критерии отбора здоровых лиц или учет использования антибиотиков во время анализа.

Таким образом, мы получили подтверждение того, что вирус SARS-CoV-2 оказывает влияние на состав кишечной микробиоты у детей, переносящих инфекцию.

Сравнение микробиома всех детей в начале заболевания COVID-19 ($n=44$) с микробиомом тех же детей через 2 недели после начала заболевания COVID-19 не выявило значимых изменений разнообразия на уровне родов. При выявлении таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне вида, было установлено, что к моменту выздоровления от COVID-19 в микробиоте в большей степени выявлялись *Marinibryantia*, *Anaerosporobacter*, *Clostridium sensu stricto*, *Oscillospira*, *Pseudoscardovia*.

В результате сравнения индекса биоразнообразия Шеннона с использованием теста Вилкоксона также не было найдено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Наши данные совпадают с результатами исследования L. Romani et al. (2022), наблюдавших сходные результаты между профилем кишечной микробиоты при поступлении и во время госпитализации, за исключением небольших различий для видов с низкой численностью. Эти результаты объясняются тем, что ни один из пациентов не получал в процессе лечения антибиотиков, пре- и пробиотиков и других препаратов, влияющих на кишечную микробиоту [251].

На сегодняшний день в литературе имеются единичные данные, в которых бы проводили подобное исследование в детской популяции на фоне течения новой коронавирусной инфекции. Это создает определенные сложности, так как существующие исследования, касающиеся микробиоты и новой коронавирусной инфекции, в основном сосредоточены на взрослой группе населения [79, 129, 252]. В начале заболевания из 44 детей боли в животе встречались у 21 (47,7%) ребенка, рвота — у 11 (3,1%), жидкий стул — у 5 (11,3%) детей. Сравнительный анализ микробиоты детей, имеющих боли в животе, в начале заболевания и микробиоты детей без болевого синдрома выявил различия только по одному классу микроорганизмов — *Vampirivibrionia* ($p=0,016$), их количество было значимо выше у детей с болями в животе. *Vampirivibrionia* является

воспалительным маркером рака, как продемонстрировано в одном из исследований, значит, данный микроорганизм несет провоспалительную функцию [84]. Роль его в генезе абдоминальной боли нуждается в дополнительном изучении.

Анализ микробиома, в зависимости от наличия абдоминальных болей, из стула не проводился даже у взрослой группы населения [129, 241, 252]. Идентификация определенного микроорганизма, значимо связанного с абдоминальным болевым синдромом, дает возможность предупредить развитие гастроинтестинальных осложнений на фоне течения новой коронавирусной инфекции.

У детей, не выделяющих вирус SARS-CoV-2 в стуле, в начале заболевания отмечается тенденция к преобладанию таких родов, как *UCG-002*, *Akkermansia*, *Family XII AD3011 group*, *Lactobacillus*, *Barnesiella*. У детей, выделяющих вирус SARS-CoV-2 в стуле, в начале заболевания отмечается тенденция к преобладанию таких родов, как *Lachnospira*, *Holdemania*, *Feacalibacterium*. Однако статистически значимых различий не получено.

В результате сравнения индекса Шеннона с использованием теста Вилкоксона у этих групп пациентов так же не было найдено статистически значимых различий.

Изучение микробиома в зависимости от вирусовыделения из кала проводилось у детской группы населения во время течения инфекции только в одном исследовании (наши данные совпадают с результатами работы L. Romani et al. [251]) и не проводилось ранее в постковидный период. Во взрослой популяции при обнаружении вируса SARS-CoV-2 в кале значимо отмечено преобладание таких микроорганизмов, как *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*, по сравнению с другой группой пациентов с меньшей вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в кале [129]. Показано опосредованное действие вируса на кишечный микробиоценоз: SARS-CoV-2 использует ACE2 для входа в клетку, тем самым вызывая нарушение множества функций работы ангиотензин-превращающего фермента в кишечнике

организма. Доказано, что ACE2 влияет на электрофизиологические и синаптические функции нейронов энтеральной нервной системы, изменяя моторику, чувствительность и механизмы воспаления в ЖКТ.

Сравнение микробиома детей, выделяющих из кала вирус SARS-CoV-2, через 2 недели заболевания с микробиомом детей без вируса в стуле через 2 недели заболевания показало, что у детей, выделяющих вирус SARS-CoV-2 в стуле, через 14 дней с момента заболевания отмечается преобладание таких родов, как *Sanguibacteroides*, *Clostridium sensu stricto* 2, *CHKCI001*, *CAG-56*, *Lactonifactor*. Биоразнообразие микробиоты у детей, выделяющих вирус из стула к моменту выздоровления, оцененное по индексу Шеннона, было значимо меньше, чем у детей, не выделяющих вирус из кишечника ($p=0,008431$). Отсутствие аналогичных исследований в детской и взрослой популяциях при таком инфекционном процессе дает возможность нам заявить об уникальности этого исследования. Результаты нашего исследования доказывают цитопатическое действие вируса на ЖКТ детей и опосредованное воздействие на микробный состав кишечника. Из всех гастросимптомов сохранились на момент выздоровления жидкий стул — у 5 пациентов (11,3%), боли в животе — у 7 пациентов (15,9%); остальные симптомы — тошнота и рвота — купированы полностью. При поведении корреляционного анализа частоты болей в животе на 14-е сутки заболевания и микробного состава образцов кала у пациентов отмечена значимая взаимосвязь между выделением таких микроорганизмов, как *Alphaproteobacteria* ($p=0,009$), *Fusobacteriia* ($p=0,05$), *Methanobacteria* ($p=0,05$). *Alphaproteobacteria* чрезвычайно разнообразны, некоторые их роды могут вызывать серьезные заболевания у человека. Альфапротеобактерии также являются переносчиками условно-патогенных микроорганизмов [82].

Fusobacteriia входят в состав нормальной микробиоты человека, однако некоторые виды фузобактерий являются условно-патогенными и при иммунодефицитах могут вызывать вторичные гангренозные и гнойно-гангренозные процессы. При ангине, герпетическом стоматите, гипотрофии у детей, при иммунодефицитных состояниях возможно развитие

фузоспирохетоза — некротического воспалительного процесса на миндалинах, слизистой оболочки полости рта [1].

Эти бактерии обладают выраженными воспалительными свойствами, а продуцирующие метан *Methanobacteria* играют роль в генезе СРК [64]. Таким образом, основные изменения микробиоты связаны с выделением вируса, и имеются микробные маркеры болевого синдрома в начале заболевания и на момент выздоровления.

Результаты данного исследования показывают возможность влияния вируса цитопатически и изменение состава микроорганизмов кишечник, несущих комплексную иммуномодулирующую роль [95, 129].

Обращает на себя внимание, что гастроинтестинальные жалобы на 30-е сутки с момента выздоровления вновь появлялись у некоторых детей: диарея — у 6 (13,6%) пациентов, боли в животе были у 17 (38,6%) пациентов. Эти жалобы не были связаны с выделением вируса из стула, поскольку через 30 дней вирусовыделение отмечено только у 2 детей.

Для группы детей, наблюдавшихся через месяц после выздоровления от COVID-19, характерно преобладание таких групп организмов, как *Gordonibacter_pamelaeae*, *Lachnospiraceae*, Family XIII UCG-001. Эти микроорганизмы играют роль в возникновении целого ряда воспалительных и метаболически ассоциированных заболеваний [160, 238].

В то же время для группы детей, выздоровевших от COVID-19, характерно преобладание таких групп организмов, как *Escherichia/Shigella*, *Lactonifactor_longoviformis*.

В результате сравнения индекса биоразнообразия Шеннона с использованием теста Вилкоксона не было найдено статистически достоверных различий между группой детей, наблюдавшихся через месяц после выздоровления от COVID-19, и группой детей, выздоровевших от COVID-19, на 14-й день от начала заболевания ($p=0,1481$).

По этим результатам можно сделать заключение, что нарушение гомеостаза кишечника продолжается и после завершения острого инфекционного процесса.

При анализе микробиоты на 30-е сутки с момента выздоровления у пациентов, имеющих боли в животе и без таковых, отмечено значимое преобладание при болях таких микроорганизмов, как *Cyanobacteria* ($p=0,05$), *Vampirivibrionia* ($p=0,016$), *Desulfobacterota* ($p=0,029$), *Desulfovibrionia* ($p=0,029$), *Actinobacteriota* ($p=0,031$), *Actinobacteria* ($p=0,016$) и *Coriobacteriia* ($p=0,056$).

Cyanobacteria в кишечной микрофлоре могут продуцировать нейротоксины, такие как бета-Н-метиламино-1-аланин (ВМАА), которые могут быть связаны с развитием нейродегенеративных заболеваний [91].

Desulfobacterota/Desulfovibrionia — сульфатредуцирующая бактерия из кишечника человека, ассоциированная с СРК [34].

Actinobacteriota/Actinobacteria в одном из исследований рассматривается как маркер онкологического заболевания печени, что доказывает провоспалительную функцию данного рода и вида [245].

Coriobacteriia — класс грамположительных бактерий из типа *Actinomycetota*. В нескольких исследованиях доказана провоспалительная функция данного микроорганизма [86, 166, 237].

В детской популяции исследование микробного состава в постковидный период не проводилось, однако учитывая роль микробиоты, а именно определенных видов микроорганизмов, способных оказывать противовоспалительное и иммуноопосредованное действие на кишечник, выделенные в нашем исследовании микроорганизмы можно с уверенностью обозначить как «способствующие к развитию абдоминальной боли».

Уровни зонулина в стуле в начале болезни ($77,38\pm12,59$ нг/мл) и через 14 дней от ее начала на момент выздоровления ($76,26\pm13,10$ нг/мл) не имели статистически значимых различий ($p=0,75$). Средние показатели на всем протяжении наблюдения не превышали референсных значений; в дебюте заболевания 13 (37,14%) детей, а через 14 дней 10 (28,57%) детей имели повышенную концентрацию зонулина в кале ($p>0,05$) по сравнению с исходным показателем. Через месяц после выздоровления уровень зонулина в кале

значительно увеличивался ($82,64 \pm 11,99$ нг/мл). Отмечена значимая взаимосвязь между уровнем зонулина и болями в животе во всех временных точках измерения ($p < 0,001$).

При повышении проницаемости эпителия кишечника возникает воспаление и повреждение функций эпителиоцитов, активация трансцеллюлярного транспорта осуществляется за счет цитопатического действия агента: доказано, что некоторые вирусы/бактерии способны менять состав белков плотных контактов [246]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 в ЖКТ снижает уровень доступных рецепторов. При этом значительно снижается абсорбция триптофана, уменьшается синтез antimикробных пептидов, и в итоге нарушается устойчивое состояние кишечной микробиоты [246].

Проведена оценка роли синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей с инфекцией COVID-19 легкой и средней степени тяжести. У детей, не получавших синбиотик, выявлено увеличение разнообразия микроорганизмов, в том числе по показателю индекса Шеннона были найдены статистически значимые различия ($p < 0,01$). Увеличивалось содержание родов *Enterococcus*, *Prevotellaceae*, *GCA-900066575*, *Howardella*, *Lachnospiraceae NK4A136 group* и видов *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Anaerostipes hadrus*, *Parabacteroides distasonis*, *Roseburia intestinalis*, *Mitsuokella jalaludinii*, *Weissella cibaria/confusa/koreensis/minor*, *Veillonella dispar/parvula*, *Lactobacillus curvatus/graminis/ sakei*, *Succinatimonas hippei*, *Bacteroides nordii*, *Lactobacillus brevis/casei/delbrueckii/paracasei/rhamnosus*, *Leuconostoc citreum/gelidum/holzapfelii/mesenteroides*, *Oscillibacter ruminantium*, *Sneathia sanguinegens*, *Pseudomonas deceptionensis/fluorescens/fragi/lundensis/psychrophila/putida/ syringae/taiwanensis/weihenstephanensis*. На фоне повышения разнообразия микроорганизмов уровень зонулина в кале повышался на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки статистически значимо ($87,95 \pm 10,96$ нг/мл; $p = 0,048$), и отмечалось учащение болей в животе и появление диареи и тошноты, в отличие от детей, получавших синбиотик.

При изучении микробиома детей с COVID-19 на 14-е сутки после начала заболевания и через 30 суток после лечения синбиотиком не установлено статистически значимых различий в разнообразии микроорганизмов на уровне родов. Также не получено различий при сравнении индекса Шеннона. Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне родов, показало, что у детей, получавших синбиотик, увеличилось количество таких микроорганизмов, как *Weissella*, *Veilonella* и *Oscillospira*, однако это увеличение не было статистически значимым. Поскольку микроорганизмы этих родов отсутствуют в использованном в исследовании синбиотике, это свидетельствует о модифицирующем влиянии входящих в него штаммов на микробиом, а не о внесении дополнительных пробиотических культур. Анализ таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне вида, выявил, что после приема синбиотика в микробиоме статистически незначимо уменьшается содержание *Prevotella_stercorea*, *Veillonella_dispar/parvula* и *Bacteroides_fragilis*. У детей, получивших синбиотик, не зарегистрировано статистически значимых повышений уровня зонулина на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки ($79,02 \pm 11,87$ нг/мл; $p = 0,40$).

Выявленное нами повышение уровня зонулина в стуле после перенесенной инфекции COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, не требующей антибиотикотерапии, может быть связано как с непосредственным повреждением кишечного эпителия, так и со значимыми изменениями кишечного микробиоценоза вследствие действия вируса на микробиоту. Подобные гипотезы высказывались исследователями и ранее [95, 132, 209]. Результаты, полученные у детей при применении синбиотика, демонстрируют протективную роль синбиотика в отношении кишечной проницаемости после перенесенной коронавирусной инфекции. Это может быть обусловлено тем, что синбиотик, содержащий 9 штаммов изученных лакто- и бифидобактерий в необходимой для кишечника человека концентрации — выше 1×10^9 КОЕ и пребиотики — фруктоолигосахариды, обеспечивает условия для роста и размножения нормальной микробиоты человека и предотвращает избыточный рост условно-

патогенной микробиоты. Повышение проницаемости кишечника именно после перенесенной новой коронавирусной инфекции и связанная с ней эндотоксемия также могут лежать в основе патогенеза развития постковидного синдрома; эту гипотезу подтверждают данные эффективности плазмафереза при Кавасаки-подобном мультисистемном воспалительном синдроме у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции [81].

Синбиотик оказался также эффективен для профилактики постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей, получавших антибиотики по поводу бактериальных осложнений новой коронавирусной инфекции.

Дети с инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной инфекцией, имели в начале заболевания диарею в 58,3% случаев, боли в животе — в 75%, рвоту — в 66,6% случаев. На фоне антибактериальной терапии в 46% случаев сохранялась диарея, $p > 0,05$. Мы связываем это с наличием антибиотикоассоциированной диареи и действием антибиотиков на кишечную микробиоту [28, 59]. Прием синбиотика через 30 дней купировал все гастросимптомы (рвота отсутствовала полностью, боль в животе и диарея сохранялись в 8,3% случаев). У детей с COVID-19 после антибактериальной терапии повышалось содержание бактерий родов *Campilobacterota* и *Desulfobacterota* и уменьшалось содержание рода *Patescibacteria*. Через месяц после приема синбиотика содержание бактерий родов *Campilobacterota* и *Patescibacteria* возвращалось к исходному, а содержание рода *Desulfobacterota* оставалось немного выше, чем в начале болезни. После приема синбиотика у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию и получавших антибактериальную терапию, не было найдено статистически значимых различий в разнообразии при сравнении индекса Шеннона с использованием теста Вилкоксона.

Изучение кишечной проницаемости у пациентов, имеющих бактериальные осложнения и получающих антибиотики, показало, что уровень зонулина в начале заболевания и к моменту выздоровления был одинаково повышенным

($81,52 \pm 11,20$ нг/мл и $81,80 \pm 11,92$ нг/мл; $p > 0,05$). Однако через месяц после приема уровень зонулина в стуле значимо снижался до $72,67 \pm 14,30$ нг/мл ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о значимом положительном влиянии синбиотика на нормализацию кишечной проницаемости у детей с новой коронавирусной инфекцией, получавших антибактериальную терапию.

Проведенное исследование подтвердило ранее известные данные о негативном влиянии антибиотиков на ЖКТ: их назначение при вирусной инфекции часто приводит к появлению диареи, тошноты и рвоты, что расценивается как побочное действие, в основе которого лежит дисбиоз кишечника [48]. Полученные результаты свидетельствуют о значимых изменениях в кишечной микробиоте на фоне антибактериальной терапии при осложненной новой коронавирусной инфекции и нормализующем влиянии синбиотика на микробиоту в процессе приема в течение 30 дней. О том, что данные изменения связаны именно с антибиотикотерапией, свидетельствуют опубликованные ранее исследования, в которых продемонстрировано, что хотя новая коронавирусная инфекция у детей, не требующая антибактериальной терапии, в начале заболевания у 50% сопровождается гастроэнтерологическими симптомами, они купировались в большинстве случаев к моменту выздоровления от COVID-19 [14]. Назначение пробиотиков для профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи имеет хорошую доказательную базу [42]. Полученные результаты свидетельствуют о нормализующем влиянии синбиотика на клиническую картину, микробиоту и кишечную проницаемость в процессе приема в течение 30 дней. Положительное влияние синбиотика на фоне антибактериальной терапии сходно с его влиянием у детей, не получающих антибактериальную терапию, что рассмотрено выше.

Проведенные исследования позволили провести анализ патогенетических механизмов развития гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей и расчет факторов риска развития гастроинтестинальных симптомов у детей после перенесенной коронавирусной инфекции. С помощью нейронной сети, учитывающей 400 показателей, выделены 5 признаков, сопровождающих наличие

постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции. Это выявление рода *Actinobacteriota* в стуле методом 16S рРНК секвенирования через месяц после выздоровления, выявление вида *Actinobacteria* в стуле методом 16S рРНК секвенирования через месяц после выздоровления, отсутствие синбиотического лечения, повышенный уровень зонулина в стуле и пищевая аллергия в анамнезе. Чувствительность нейронной сети составила 95,0%, специфичность — 87,5%, точность — 91,0%.

Полученные данные совпадают с несколькими исследованиями, в которых выделены значимые группы микроорганизмов, являющихся предикторами тяжести заболевания новой коронавирусной инфекцией [236, 261]. В исследовании при сравнении микробиома пациентов, переносящих H1N1-вирус, и другой группой пациентов, переносящих вирус SARS-CoV-2, были отмечены 5 групп микроорганизмов, типичных для микробиоты пациентов с COVID-19, туда были включены *Actinobacteriota* так же.

Полученные данные подтверждают необходимость синбиотического лечения для профилактики гастроинтестинальных расстройств. Существует множество публикаций и исследований об эффективности синбиотического лечения — были получены доказательства того, что при COVID-19 пробиотики рассматривались как эффективное средство для лечения вирусных инфекций [90, 189]. Например, в нашем исследовании к моменту выздоровления от COVID-19 частота рвоты снижается до 8,3%, болей в животе — 16,6%, но частота диареи остается высокой — 41,6%. Сохранялся, однако, высокий уровень зонулина, что связано с антибиотикотерапией и усугублением дисбиотических изменений в виде повышения содержания бактерий родов *Campylobacterota* и *Desulfobacterota* и уменьшения содержания рода *Patescibacteria*.

Назначение синбиотика больным, получившим антибактериальную терапию при COVID-19, купирует клиническую гастроэнтерологическую симптоматику в виде снижения частоты диареи с 41,6 до 8,3%, рвоты — с 8,3 до 0%, болей в животе — с 16,6 до 8,3%, предотвращает развитие дисбиоза и нормализует

кишечную проницаемость, снижая ее на 12,6%. Детям с COVID-19, осложненной бактериальной инфекцией, получавшим антибактериальную терапию, после выздоровления рекомендуется назначение синбиотика курсом не менее 30 дней.

Так же в недавних исследованиях показано, что пищевая аллергия в анамнезе и повышенная кишечная проницаемость патогенетически связаны между собой [5].

Влияние этих признаков (повышение кишечной проницаемости, изменение состава кишечного микробиома, цитопатическое действие вируса на клетку кишечника) на развитие гастроинтестинальных расстройств подтверждается целым рядом публикаций, посвященных функциональным нарушениям СРК. Согласно Римским критериям IV, этот синдром характеризуется наличием рецидивирующей боли в животе, в среднем не менее 1 дня в неделю в течение последних 3 месяцев, с появлением симптомов не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза, связанных с 2 или более факторами: дефекацией и/или изменением частоты стула и/или изменением формы стула [52, 230].

Длительность этих гастроинтестинальных симптомов в течение месяца не позволила диагностировать у больных синдром раздраженного кишечника, поэтому мы обозначили их, как группу детей с постковидными гастроинтестинальными симптомами.

SARS-CoV-2, вирус, вызывающий COVID-19, способен нарушать регуляцию функций, связанных с ACE2. Это может происходить через конкурентное взаимодействие с данным рецептором или путем подавления его противовоспалительной активности. ACE2 играет важную роль в регуляции воспалительных процессов, поэтому его блокировка вирусом может приводить к различным патологиям, включая воспаление и повреждение тканей.

Желудочно-кишечные проявления COVID-19 могут объясняться несколькими механизмами. Во-первых, вирус может оказывать прямое цитопатическое воздействие на слизистую оболочку кишечника. Это приводит к повреждению энтероцитов и, в свою очередь, может вызывать нарушения всасывания. Воспалительная реакция, возникающая в ответ на инфекцию, может

приводить к инфильтрации плазматических клеток и лимфоцитов в собственную пластинку кишечника. Это состояние может проявляться как микроскопическим воспалением, так и повышением кишечной проницаемости.

В заключение следует отметить, что SARS-CoV-2 оказывает многогранное влияние на организм, включая ЖКТ. Понимание механизмов, через которые вирус вызывает эти проявления, важно для разработки эффективных стратегий лечения и управления течением COVID-19.

Таким образом, ведущую роль в патогенезе постковидных гастроинтестинальных расстройств играют нарушение кишечной микробиоты, повышенная кишечная проницаемость, пищевая аллергия и отсутствие синбиотического лечения.

ВЫВОДЫ

1. Новая коронавирусная инфекция протекает в легкой форме у 56% детей, у 44% детей инфекция имеет среднюю степень тяжести. COVID-19 у детей сопровождается симптомами, характерными для острой респираторной вирусной инфекции, такими как насморк (62,2%), кашель (48,1%), боль в горле (17,4%) ($p >0,05$). При этом у подростков кашель (60,7%), боли в грудной клетке (13,1%) и боли в горле (29,5%) встречаются чаще, чем у детей раннего возраста, у них же чаще диагностируется пневмония (41%, $p=0,013$).

2. В дебюте новой коронавирусной инфекции у детей гастроинтестинальные жалобы проявляются в виде болей в животе, диареи, рвоты, тошноты, причем тошнота значимо чаще отмечается у подростков (13,1%, $p <0,05$). Частота тошноты (5,9% и 1,5%, $p=0,016$), рвоты (10,7% и 2,6%, $p <0,001$), болей в животе (13,3% и 6,7%, $p <0,001$) и диареи (11,1% и 2,6%, $p=0,002$) значимо уменьшается к моменту выздоровления. Диарея взаимосвязана с маркером воспаления. Уровень С-реактивного белка у детей с диареей ($19,42\pm1,80$ мг/л) выше, чем при ее отсутствии ($7,33\pm1,20$ мг/л, $p <0,05$).

3. Выявлены значимые изменения микробиоты у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию, в сравнении с группой здоровых детей ($p=0,003$) и динамические ее изменения от начала заболевания к выздоровлению и в постковидный период. Сравнительный анализ микробиоты детей, имеющих боли в животе, в начале заболевания и микробиоты детей без болевого синдрома выявил различия только по одному классу микроорганизмов — *Vampirivibrionia* ($p=0,016$), их количество значимо выше у детей с болями в животе. На 14-е сутки найдены значимые корреляционные связи между выделением микроорганизмов, таких как *Alphaproteobacteria* ($p=0,009$), *Fusobacteriia* ($p=0,05$), *Methanobacteria* ($p=0,05$), и болями в животе. Через месяц после выздоровления боли в животе взаимосвязаны с наличием *Actinobacteria* ($p=0,016$), *Actinobacteriota* ($p=0,031$), *Desulfovibrionia* ($p=0,029$), *Desulfobacterota* ($p=0,029$), *Vampirivibrionia* ($p=0,016$).

4. Уровень зонулина в кале в начале заболевания ($77,38\pm12,59$, $p >0,05$) и на момент выздоровления ($77,38\pm12,59$, $p >0,05$) не превышает референсных значений, однако в постковидный период, через 1 месяц после выздоровления, уровень фекального зонулина значительно повышается ($82,64\pm11,99$, $p <0,05$), что свидетельствует о нарушении кишечной проницаемости. Также отмечается корреляционная взаимосвязь между болями в животе и уровнем зонулина на всем протяжении болезни и в постковидный период.

5. Выделение вируса SARS-CoV-2 из стула на момент острого заболевания наблюдается в 47,7% случаев, на момент выздоровления — в 15,9%, через месяц от момента выздоровления — только в 5,7% ($p >0,05$), при этом выявлена положительная значимая корреляционная связь между наличием болей в животе и вирусовыделением SARS-CoV-2 в стуле как в начале ($p <0,001$), так и в конце заболевания ($p=0,011$). В постковидный период боли в животе не связаны с вирусовыделением SARS-CoV-2 в стуле.

6. Назначение синбиотика, содержащего комплекс из 9 пробиотических штаммов в концентрации 4,5 млрд КОЕ и пребиотика (фруктоолигосахарида), после перенесенной новой коронавирусной инфекции на 30 дней в возрастной дозировке значительно снижает частоту гастроинтестинальных проявлений (боли в животе, диарея), препятствует нарушению кишечной проницаемости и нарушениям кишечной микробиоты даже после приема антибактериальной терапии.

7. Анализ, проведенный с помощью нейросети, установил, что ведущую роль в патогенезе постковидных гастроинтестинальных расстройств играет нарушение кишечной микробиоты, а именно выявление рода *Actinobacteriota* и вида *Actinobacteria* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, повышенная кишечная проницаемость (высокий уровень зонулина в стуле), пищевая аллергия и отсутствие синбиотического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики постковидных гастроинтестинальных расстройств всем перенесшим новую коронавирусную инфекцию, независимо от использования антибиотиков в лечении осложнений, предложено использование синбиотика, содержащего комплекс из 9 пробиотических штаммов в концентрации 4,5 млрд КОЕ и пребиотика (фруктоолигосахарида), в возрастной дозировке на 30 дней после выздоровления.
2. Все дети, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, должны пройти диспансерный осмотр через 30 дней после выздоровления для своевременного выявления гастроинтестинальных постковидных расстройств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	— аланинаминотрансфераза
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГП	— городская поликлиника
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПО	— детское поликлиническое отделение
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	— задержка внутриутробного развития
КТ ОГК	— компьютерная томография органов грудной клетки
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНК	— рибонуклеиновая кислота
pРНК	— рибосомная рибонуклеиновая кислота
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СРБ	— С-реактивный белок
СРК	— синдром раздраженного кишечника
ACE2	— angiotensin-converting enzyme 2 (ангиотензин-превращающий фермент 2)
COVID-19	— CoronaVirus Infectious Disease-19
IFN	— interferon (интерферон)
Ig	— immunoglobulin (иммуноглобулин)
MIS-C	— multisystem inflammatory syndrome in children (мультисистемный воспалительный синдром у детей)
SARS-CoV-2	— Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 (коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом-2)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардатская, М.Д. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. — 2006. — № 2. — С. 4–17. — EDN UHKVMT.
2. Ахмедов, В.А. Пандемия COVID-19 и синдром раздраженного кишечника — есть ли связь? / В.А. Ахмедов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2022. — Т. 32 (2). — С. 85–92. — DOI 10.22416/1382-4376-2022-32-2-85-92.
3. Башняк, В.С. Внелегочные проявления и коагуляционный статус у пациентов с постковидным синдромом / В.С. Башняк, С.А. Бернс // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № S6. — С. 6.
4. Бельмер, С.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (международные и отечественные рекомендации) / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, Д.В. Печкуров. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 224 с.
5. Биомаркер синдрома повышенной кишечной проницаемости зонулин у детей с атопическим дерматитом и хроническим гастродуоденитом / А.П. Листопадова, В.П. Новикова, Ю.Е. Замятина [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. — 2024. — Т. 1 (90). — С. 33–36.
6. Взаимодействие SARS-CoV-2 с кишечной микробиотой / О.В. Солдатова, И.Я. Горянская, Л.Э. Намазова, К.И. Абрамова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2023. — Т. 220 (12). — С. 59–67. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-59-67.
7. Воробьевая, Ю.Д. Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения / Ю.Д. Воробьевая, А.Б. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121 (4). — С. 113–120.

8. Временные методические рекомендации по организации проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации в условиях сохранения рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 1 (06.07.2020) (утв. Минздравом России 06.07.2020) // КонсультантПлюс : сайт. — URL: <https://clck.ru/3G664t> (дата обращения: 30.01.2025). — Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
9. Гаус, О.В. Про- и синбиотики в лечении заболеваний кишечника: на какие эффекты мы можем рассчитывать? / О.В. Гаус, М.А. Ливзан // Consilium Medicum. — 2020. — Т. 22, № 12. — С. 37–43.
10. Гончарова, Т.А. Особенности перинатального анамнеза у детей первых лет жизни с внебольничной пневмонией / Т.А. Гончарова // Медико-социальные проблемы семьи. — 2017. — Т. 22, № 1. — С. 77–81.
11. Григорьев, К.И. О поражении органов системы пищеварения при Covid-19 у детей / К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2022. — Т. 67, № 5. — С. 6–17.
12. Грицинская, В. Л. Рекуррентные инфекции у детей : руководство для врачей / В.Л. Грицинская, В.П. Новикова, М.М. Гурова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2025. — 136 с. — ISBN 978-5-9704-8754-9. — DOI 10.33029/9704-8754-9-RCH-2025-1-136. — EDN HFBXJN.
13. Диарея при Covid-19: причины и подходы к терапии / П.В. Чухляев, Ж.Ж. Жанибеков, Д.А. Хавкина, Т.А. Руженцова // Медицинский алфавит. — 2023. — № 34. — С. 24–28.
14. Ермоленко, К.Д. Поражение органов желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции у детей / К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар, Н.В. Скрипченко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 6. — С. 135–140. — DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-6-135-140. — EDN AIIGKE.
15. Заболевание COVID-19 у детей и подростков: научная справка. 29 сентября 2021 г. — Электрон. версия печ. изд. — URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345575/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Children-and-adolescents-2021.1-rus.pdf> (дата обращения: 31.01.2025).

16. Изменения микробиоты кишечника и их связь с тяжестью заболевания и некоторыми показателями цитокинового профиля у пациентов с Covid-19 / Л.Н. Гуменюк, М.В. Голод, Н.В. Силаева [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2022. — № 1. — с. 23–30. — DOI 10.24075/vrgmu.2022.006.
17. Клинико-лабораторные особенности Covid-19 у детей, госпитализированных в инфекционное отделение в период доминирования различных геновариантов SARS-COV-2 / А.Д. Музыка, Т.В. Шалбарова, О.О. Погорелова [и др.] // Медицинский оппонент. — 2022. — Т. 3 (19). — С. 22–30.
18. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей г. Красноярска / Г.П. Мартынова, М.А. Строганова, Я.А. Богвилене [и др.] // Лечение и профилактика. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 5–12.
19. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей первого года жизни / Ю.С. Абрамова, В.В. Мусатова, М.И. Цурова, Д.В. Ждан // Молодежный инновационный вестник. — 2022. — Т. 11, № S1. — С. 183–186.
20. Клинические особенности течения COVID-19 у детей / А.Д. Ломтадзе, А.А. Аблаева, М.В. Цимбал, К.Р. Шуклина // Молодежный инновационный вестник. — 2022. — Т. 11, № S1. — С. 204–208.
21. Клинические проявления последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей / И.В. Сидорова, А.С. Симаходский, И.А. Леонова, Д.Г. Пеньков // Профилактическая и клиническая медицина. — 2021. — Т. 4 (81). — С. 41–47.
22. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Б.М. Анциферов, Л.С. Аронов, И.И. Анфуков [и др.]. — Москва : Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-

исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2022. — 92 с. — ISBN 978-5-907404-96-0. — EDN UMNXBP.

23. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных) / Н.П. Митьковская, И.А. Карпов, Г.П. Арутюнов [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2020. — Т. 4 (1). — С. 784–815.
24. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19 в режиме дистанционного дневного стационара с использованием цифровых технологий : Временное методическое руководство. Том 71. — Москва : Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2020. — 65 с. — EDN DHEUMF.
25. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) : сайт. — URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 05.05.2021).
26. Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы / А.А. Якупова, С.Р. Абдулхаков, Р.К. Залялов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2021. — Т. 31, № 1. — С. 20–30.
27. Механизм инфицирования клеток дыхательных путей Sars-CoVid-II / И.С. Сесорова, Г.В. Безнусенко, Е.В. Карасева [и др.] // Научное обозрение. Биологические науки. — 2023. — № 4. — С. 25–33.
28. Налетов, А.В. Распространенность синдрома избыточного роста тонкой кишки у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, перенесших COVID-19 / А.В. Налетов, Н.П. Гуз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2022. — Т. 32, № 3. — С. 35–39.
29. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей / Р.В. Попова, Т.А. Руженцова, Д.А. Хавкина [и др.] // Проблемы особо

опасных инфекций. — 2020. — № 3. — С. 154–157. — DOI 10.21055/0370-1069-2020-3-154-157.

30. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра / А.Л. Заплатников, И.М. Османов, В.В. Горев [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т. 65 (3). — С. 11–17.
31. Новая коронавирусная инфекция у детей: эпидемиология, клиника / В.Н. Перегоедова, И.К. Богомолова, А.Н. Емельянова [и др.] // Вятский медицинский вестник. — 2023. — Т. 1 (77). — С. 24–29.
32. Оптимизация лечения синдрома раздраженного кишечника у пациентов, перенесших COVID-19 / А.В. Налетов, Д.В. Каспир, Н.П. Гуз, Т.Т. Бораева // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2021. — Т. 30, № 4. — С. 314–316.
33. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5 (28.12.2021) : методические рекомендации (утв. Минздравом России). — Электрон. версия печ. публ. — URL: <https://clck.ru/3G65rU> (дата обращения: 30.01.2025).
34. Особенности влияния пробиотика, содержащего *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, на микробиоту кишечника и клинические симптомы синдрома раздраженного кишечника / К.Н. Халаиджева, Н.В. Никитина, О.В. Астрашкова [и др.] // Терапевтический архив. — 2024. — Т. 96 (4). — С. 356–363. — DOI 10.26442/00403660.2024.04.202690.
35. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 : методические рекомендации (утв. Министерством здравоохранения РФ, июль 2020 г.) // Гарант.ру : информационно-правовой портал. — URL: <https://clck.ru/3G63im> (дата обращения: 30.01.2025). Режим доступа: свободный.

36. 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.
37. Особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп / Е.И. Краснова, Г.С. Карпович, Т.В. Комиссарова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 6. — С. 141–147.
38. Особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей / Н.А. Белых, Н.А. Аникеева, А.Ю. Панферухина [и др.] // РМЖ. — 2022. — № 2. — С. 6–10.
39. Парfenov, A.I. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Особенности патогенеза, диагностики и лечения / A.I. Парfenов, I.N. Ручкина, P.I. Атауллаханов // РМЖ. — 2009. — № 2. — С. 66.
40. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве / Д.С. Русинова, Е.Л. Никонов, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2020. — Т. 17 (2). — С. 95–102. — DOI 10.15690/pf.v17i2.2095.
41. Печкуров, Д.В. Глистные инвазии у детей: клиническое значение, диагностика и лечение / Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева // РМЖ. — 2014. — № 3. — С. 242–246.
42. Плоскирева, А.А. Антибиотикоассоциированный синдром в клинической практике / А.А. Плоскирева, Л.Б. Голден // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). — 2018. — № 2. — С. 58–61. — DOI 10.26442/2413-8460_2018.2.58-61.
43. Поражения органов пищеварения при COVID-19 у детей / Л.А. Харитонова, И.М. Османов, А.А. Плоскирева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — Т. 185 (1). — С. 53–66. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66.
44. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации / В.Б. Гриневич, Л.Б. Лазебник, Ю.А. Кравчук [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. —

№ 12 (208). — С. 4–68. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68. — EDN FARMYK.

45. Последствия острого Covid-19 у детей: спектр проблем / О.А. Савватеева, А.В. Горелов, Д.В. Печкуров [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2023. — Т. 18, № 4. — С. 80–86.
46. Постковидные состояния у детей / Т.С. Сабинина, А.Д. Музыка, Т.В. Шалбарова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2023. — Т. 18 (4). — С. 34–42. — DOI 10.20953/1817-7646-2023-4-34-42.
47. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023) : Временные методические рекомендации (утв. Минздравом России) (вместе с «Рекомендациями по описанию данных РГ и КТ ОГК», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот», «Инструкцией по проведению диагностики COVID-19 с применением иммунохимических методов», «Рекомендованными схемами лечения в амбулаторных условиях», «Рекомендованными схемами лечения в условиях стационара», «Инструкцией по соблюдению мер инфекционной безопасности для выездных бригад скорой медицинской помощи») // КонсультантПлюс : сайт. — URL: <https://clck.ru/3G64jt> (дата обращения: 30.01.2025). — Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
48. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков» / А.В. Горелов, И.Н. Захарова, А.И. Хавкин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т. 17, № 1. — С. 213–221. — DOI 10.20953/1817-7646-2022-1-213-221.
49. Рзянкина, М.Ф. Сравнительный анализ течения этиологически подтвержденных НКИ COVID-19 и гриппа у детей / М.Ф. Рзянкина, К.Э. Потапова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2023. — № 3. — С. 55–59. — DOI 10.35177/1994-5191-2022-3-9.

50. Сарсенбаева, А.С. Диарея при COVID-19 у взрослых / А.С. Сарсенбаева, Л.Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — № 6. — С. 42–54. — URL: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54> (дата обращения: 30.01.2025).
51. Сафина, Д.Д. Коронавирусная инфекция и микробиота кишечника / Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков // Казанский медицинский журнал. — 2021. — Т. 102 (4). — С. 518–527. — DOI 10.17816/KMJ2021-518.
52. Синдром раздраженного кишечника: клинические рекомендации // Минздрав России. Рубрикатор клинических рекомендаций : офиц. сайт. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/892_1 (дата обращения: 31.01.2025). — Режим доступа: свободный.
53. Смирнов, В.С. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции / В.С. Смирнов, А. Тотолян Арг // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 259–268. — DOI 10.15789/2220-7619-III-1440.
54. Соколовская, В.В. Влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы / В.В. Соколовская, А.А. Литвинова // Педиатрия. Восточная Европа. — 2024. — Т. 12, № 1. — С. 64–77.
55. Состав микробиоты ротовой полости у пациентов с пневмонией различной степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / Е.В. Старикова, Ю.С. Галеева, Д.Н. Андреев [и др.] // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94 (8). — С. 963–972. — DOI 10.26442/00403660.2022.08.201780.
56. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, Л.В. Рычкова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2021. — Т. 6 (2). — С. 58–62.
57. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор / А.А. Карасева, А.Д. Худякова, Е.В. Гарбузова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2023. — Т. 13, № 6 (74). — С. 422–435. — DOI 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. — EDN RLJOEE.
58. Тихонова, Р.З. Клинические особенности COVID-19 и оценка состояния здоровья детей г. уфа, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в

условиях амбулаторно-поликлинического наблюдения / Р.З. Тихонова, Е.С. Кучина, Л.В. Яковлева // Мать и дитя в Кузбассе. — 2024. — Т. 2 (96). — С. 88–95.

59. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей школьного возраста, перенесших COVID-19 / А.В. Налетов, Н.А. Свистунова, Н.И. Мацынина, Д.А. Сердюкова // Forcipe. — 2022. — Т. 5 (S2). — С. 370. — EDN HQBQXQ.
60. Хавкин, А.И. *Lactobacillus rhamnosus* GG и кишечная микробиота / А.И. Хавкин // Вопросы детской диетологии. — 2018. — Т. 16 (2). — С. 42–51. — DOI 10.20953/1727-5784-2018-2-42-5139.
61. Хавкин, А.И. Опыт применения пробиотического штамма *L. rhamnosus* GG в педиатрии / А.И. Хавкин // Вопросы практической педиатрии. — 2014. — Т. 9 (4). — С. 58–65.
62. Хавкин, А.И. Пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) — опыт и перспективы применения в клинической практике / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова // Вопросы практической педиатрии. — 2017. — Т. 12 (5). — С. 25–34. — DOI 10.20953/1817-7646-2017-5-25-3440.
63. COVID у детей и пищеварительная система: клинопатогенетические корреляции / Д.В Печкуров., А.А. Романова, А.А. Тяжева, Г.Ю. Порецкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — Т. 202 (6). — С. 41–49. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg202-6-41-49.
64. *Methanobrevibacter smithii* при синдроме раздраженного кишечника: клинико-молекулярное исследование / А.В. Власова, В.А. Исаков, В.И. Пилипенко [и др.] // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91 (8). — С. 47–51. — DOI 10.26442/00403660.2019.08.000383.
65. [Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China] / D. Wang, X.L. Ju, F. Xie [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2020. — Vol. 58 (4). — P. 269–274.
66. [Clinical features and chest CT findings of coronavirus disease 2019 in infants and young children] / Y. Zhou, G.D. Yang, K. Feng [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. — 2020. — Vol. 22 (3). — P. 215–220.

67. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // Lancet. — 2021. — Vol. 397 (10270). — P. 220–232. — DOI 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
68. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J.B. Soriano, S. Murthy, J.C. Marshall [et al.] // Lancet Infect. Dis. — 2022. — Vol. 22 (4). — P. e102–e107. — DOI 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
69. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // Nature. — 2020. — Vol. 579 (7798). — P. 265–269. — DOI 10.1038/s41586-020-2008-3.
70. A Pro-Inflammatory Gut Microbiome Characterizes SARS-CoV-2 Infected Patients and a Reduction in the Connectivity of an Anti-Inflammatory Bacterial Network Associates With Severe COVID-19 / J. Reinold, F. Farahpour, C. Fehring [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. — 2021. — № 11. — Art. 747816. — DOI 10.3389/fcimb.2021.747816.
71. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS) / B. Oronskey, C. Larson, T.C. Hammond [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. — 2023. — Vol. 64 (1). — P. 66–74. — DOI 10.1007/s12016-021-08848-3.
72. Abdoor Karim, S.S. New SARS-CoV-2 Variants - Clinical, Public Health, and Vaccine Implications / S.S. Abdoor Karim, T. de Oliveira // N. Engl. J. Med. — 2021. — Vol. 384 (19). — P. 1866–1868. — DOI 10.1056/NEJMc2100362.
73. 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.] // J. Nephrol. — 2010. — Vol. 23 (4). — P. 472–477. — PMID: 20349406.
74. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation / T. Hashimoto, T. Perlot, A. Rehman [et al.] // Nature. — 2012. — Vol. 487 (7408). — P. 477–481. — DOI 10.1038/nature11228.
75. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19 / S. Sultan, O. Altayar,

- S.M. Siddique [et al.] // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 159 (1). — P. 320–334. — Art. e27. — DOI 10.1053/j.gastro.2020.05.001.
76. AgeRelated Diff erences in the Expression of Most Relevant Mediators of SARS-CoV-2 Infection in Human Respiratory and Gastrointestinal Tract / R. Berni Canani, M. Comegna, L. Paparo [et al.] // Front. Pediatr. — 2021. — Vol. 9. — Art. 697390. — DOI 10.3389/fped.2021.697390.
77. 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 (4). — P. 1302–1310.e5. — DOI 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
78. 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 (3). — P. 944–955.e8. — DOI 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
79. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza / S. Gu, Y. Chen, Z. Wu [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2020. — Vol. 71 (10). — P. 2669–2678. — DOI 10.1093/cid/ciaa709.
80. Altered gut microbiota in infants is associated with respiratory syncytial virus disease severity / J.N. Harding, D. Siefker, L. Vu [et al.] // BMC Microbiol. — 2020. — Vol. 20 (1). — Art. 140. — DOI 10.1186/s12866-020-01816-5.
81. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / L. Verdoni, A. Mazza, A. Gervasoni // Lancet. — 2020. — Vol. 395 (10239). — P. 1771–1778. — DOI 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
82. Analysis of 1,000+ Type-Strain Genomes Substantially Improves Taxonomic Classification of Alphaproteobacteria / A. Hördt, M.G. López, J.P. Meier-Kolthoff [et al.] // Front. Microbiol. — 2020. — № 11. — Art. 468. — DOI 10.3389/fmicb.2020.00468.
83. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18 / W. Tao, G. Zhang, X. Wang [et al.] // Med. Microecol. — 2020. — № 5. — Art. 100023. — DOI 10.1016/j.medmic.2020.100023.

84. Association of blood cell-based inflammatory markers with gut microbiota and cancer incidence in the Rotterdam study / S. Najjary, J.M. Kros, B.H. Stricker [et al.] // *Cancer Med.* — 2024. — Vol. 13 (3). — Art. e6860. — DOI 10.1002/cam4.6860.
85. Association of SARS-CoV-2 and Polypharmacy with Gut-Lung Axis: From Pathogenesis to Treatment / J.A. Malik, S. Ahmed, Z. Yaseen [et al.] // *ACS Omega.* — 2022. — Vol. 7 (38). — P. 33651–33665. — DOI 10.1021/acsomega.2c02524.
86. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota / A. Svensson, L. Brunkwall, B. Roth [et al.] // *Reprod. Sci.* — 2021. — Vol. 28 (8). — P. 2367–2377. — DOI 10.1007/s43032-021-00506-5.
87. Beyerstedt, S. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection / S. Beyerstedt, E.B. Casaro, É.B. Rangel // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 40 (5). — P. 905–919. — DOI 10.1007/s10096-020-04138-6.
88. Bioinformatics and systems biology approach to identify the pathogenetic link of Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome / Y. Lv, T. Zhang, J. Cai [et al.] // *Front. Immunol.* — 2022. — Vol. 13. — Art. 952987. — DOI 10.3389/fimmu.2022.952987.
89. Blautia Coccoides is a Newly Identified Bacterium Increased by Leucine Deprivation and has a Novel Function in Improving Metabolic Disorders / Y. Niu, X. Hu, Y. Song [et al.] // *Adv. Sci. (Weinh).* — 2024. — Vol. 11 (18). — Art. e2309255. — DOI 10.1002/advs.202309255.
90. Bottari, B. Probiotics and Covid-19 / B. Bottari, V. Castellone, E. Neviani // *Int. J. Food Sci. Nutr.* — 2021. — Vol. 72 (3). — P. 293–299. — DOI 10.1080/09637486.2020.1807475.
91. Brenner, S.R. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron

- Disease in horses / S.R. Brenner // Med. Hypotheses. — 2013. — Vol. 80 (1). — Art. 103. — DOI 10.1016/j.mehy.2012.10.010.
92. Brodin, P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity / P. Brodin // Nat. Med. — 2021. — Vol. 27 (1). — 28–33. — DOI 10.1038/s41591-020-01202-8.
93. Chan, W.W. The COVID-19 Pandemic and Post-Infection Irritable Bowel Syndrome: What Lies Ahead for Gastroenterologists / W.W. Chan, M. Grover // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2022. — Vol. 20 (10). — P. 2195–2197. — DOI 10.1016/j.cgh.2022.05.044.
94. 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 (1). — Art. 1620. — DOI 10.1038/s41467-021-22614-1.
95. Characterizing microbiota-independent effects of oligosaccharides on intestinal epithelial cells: insight into the role of structure and size: structure–activity relationships of non-digestible oligosaccharides / P. Akbari, J. Fink-Gremmels, R.H.A.M. Willems [et al.] // Eur. J. Nutr. — 2017. — Vol. 56. — P. 1919–1930.
96. Children and COVID-19: State Data Report 16.04.20–11.05.23 // American Academy of Pediatrics. — Electronic ver. printed ed. — URL: <https://clck.ru/3G6hbA> (date of access: 28.02.2024).
97. Clinical and epidemiological characteristics of children with SARS-CoV-2 infection: a case series in Sinaloa / G. Pérez-Gaxiola, R. Flores-Rocha, J.C. Valadez-Vidarte [et al.] // Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. — 2021. — Vol. 78 (1). — P. 18–23. — DOI 10.24875/BMHIM.200002021.
98. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infections in China: a multicenter case series / C. Zhang, J. Gu, Q. Chen [et al.] // PLoS Med. — 2020. — Vol. 17 (6). — Art. e1003130. — DOI 10.1371/journal.pmed.1003130.
99. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // J. Clin. Invest. — 2020. — Vol. 130 (5). — P. 2620–2629. — DOI 10.1172/JCI137244.

100. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / Z. Lv, S. Cheng, J. Le [et al.] // *Microbes Infect.* — 2020. — Vol. 22 (4–5). — P. 195–199. — DOI 10.1016/j.micinf.2020.05.007.
101. 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 (11). — P. 1061–1069. — DOI 10.1001/jama.2020.1585.
102. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: a report of 164 cases / H. Zhang, Y.S. Liao, J. Gong [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2020. — Vol. 52 (10). — P. 1076–1079. — DOI 10.1016/j.dld.2020.04.034.
103. Clinical characteristics of COVID-19 in children: a systematic review / J. Yasuhara, T. Kuno, H. Takagi, N. Sumitomo // *Pediatr. Pulmonol.* — 2020. — Vol. 55 (10). — P. 2565–2575. — DOI: 10.1002/ppul.24991.
104. Clinical features of 2019 novel coronavirus pneumonia presented gastrointestinal symptoms but without fever onset / P. An, H. Chen, X. Jiang [et al.] // *Preprints with The Lancet*. — URL: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3532530> (published: 06.02.2020).
105. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395 (10223). — P. 497–506. — DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
106. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series / X.W. Xu, X.X. Wu, X.G. Jiang [et al.] // *BMJ*. — 2020. — № 368. — Art. m606. — DOI 10.1136/bmj.m606.
107. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review / T.H. de Souza, J.A. Nadal, R.J.N. Nogueira [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* — 2020. — Vol. 55 (8). — P. 1892–1899. — DOI 10.1002/ppul.24885.
108. Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity / L. Tang, S. Gu, Y. Gong [et al.] //

Engineering (Beijing). — 2020. — Vol. 6 (10). — P. 1178–1184. — DOI 10.1016/j.eng.2020.05.013.

109. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / C.R. Jutzeler, L. Bourguignon, C.V. Weis [et al.] // Travel Med. Infect. Dis. — 2020. — № 37. — Art. 101825. — DOI 10.1016/j.tmaid.2020.101825.
110. 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 (2). — P. 436–438.
111. 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 (5). — Art. e004558.
112. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report - 183 // World Health Organization. — Electronic ver. — URL: <https://www.who.int/docs/default-source/wha-70-and-phe/20200721-covid-19-sitrep-183.pdf> (date of access: 28.02.2024).
113. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization / T. Mizutani, A. Ishizaka, M. Koga [et al.] // Microbiol. Spectr. — 2022. — Vol. 10 (2). — Art. e0168921. — DOI 10.1128/spectrum.01689-21.
114. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management / R.T. Juthi, S.A. Sazed, M. Sarmin [et al.] // Int. J. Infect. Dis. — 2023. — Vol. 126. — P. 125–131.
115. COVID-19 and digestive system in children: a retrospective study / M. Esmaeili Dooki, S. Mehrabani, H. Sorkhi [et al.] // Arch. Iranian Med. — 2020. — Vol. 23 (11). — P. 782–786.
116. COVID-19 and Gastrointestinal Tract: From Pathophysiology to Clinical Manifestations / F. Vernia, H. Ashktorab, N. Cesaro [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2023. — Vol. 59 (10). — Art. 1709.

117. COVID-19 and the Human Gut Microbiome: An Under-Recognized Association / A.F. Abbasi, A. Marinkovic, S. Prakash [et al.] // Chonnam. Med. J. — 2022. — Vol. 58 (3). — P. 96–101. — DOI 10.4068/cmj.2022.58.3.96.
118. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: a review of potential mechanisms / C.R. Settanni, G. Ianiro, F.R. Ponziani [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2021. — № 27. — P. 7433–7445. — DOI 10.3748/wjg.v27.i43.7433.
119. COVID-19 Coronavirus Pandemic // Worldometers : website. — URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (date of access: 31.01.2025).
120. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management / A.R. Howard-Jones, D.P. Burgner, N.W. Crawford [et al.] // J. Paediatr. Child Health. — 2022. — Vol. 58 (1). — P. 46–53. — DOI 10.1111/jpc.15811.
121. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts / A.R. Howard-Jones, A.C. Bowen, M. Danchin [et al.] // J. Paediatr. Child Health. — 2022. — Vol. 58 (1). — P. 39–45. — DOI: 10.1111/jpc.15791.
122. COVID-19 pandemic: pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract / M. Galanopoulos, F. Gkeros, A. Doukatas [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2020. — Vol. 26 (31). — P. 4579–4588.
123. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 / National Institute for Health and Care Excellence : website. — URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (published: 18 December 2020 ; last updated: 25 January 2024).
124. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective / C. Vellas, P. Delobel, P. de Souto Barreto, J. Izopet // J. Nutr. Health Aging. — 2020. — Vol. 24 (7). — P. 685–691. — DOI 10.1007/s12603-020-1416-2.
125. Current drug targets for gut microbiota biocorrection during the SARS-CoV-2 pandemic: a systematic review / M.V. Sankova, V.N. Nikolenko, M.V. Oganesyan [et al.] // Curr. Drug. Targets. — 2022. — Vol. 23 (11). — P. 1099–1125. — DOI 10.2174/1389450123666220418094853.

126. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy / C. Zanza, T. Romenskaya, A.C. Manetti [et al.] // Medicina (Kaunas). — 2022. — Vol. 58 (2). — Art. 144. — DOI 10.3390/medicina58020144.
127. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey / M. Cattalini, S. Della Paolera, F. Zunica [et al.] // Pediatr. Rheumatol. Online J. — 2021. — Vol. 19 (1). — Art. 29. — DOI 10.1186/s12969-021-00511-7.
128. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification / C. Fernández-de-Las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2021. — Vol. 18 (5). — Art. 2621. — DOI 10.3390/ijerph18052621.
129. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 / T. Zuo, Q. Liu, F. Zhang [et al.] // Gut. — 2021. — Vol. 70 (2). — P. 276–284. — DOI 10.1136/gutjnl-2020-322294.
130. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao [et al.] // JAMA. — 2020. — Vol. 323 (18). — P. 1843–1844. — DOI 10.1001/jama.2020.3786.
131. 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.] // Endosc. Int. Open. — 2021. — Vol. 9 (8). — P. E1276–E1282.
132. Diet, probiotics and their impact on the gut microbiota during the COVID-19 pandemic / M. Jabczyk, J. Nowak, B. Hudzik, B. Zubelewicz-Szkodzińska // Nutrients. — 2021. — Vol. 13 (9). — Art. 3172.
133. Digestive manifestations of Covid-19 in children: a retrospective study / A. Jallouli, K.E. Fakiri, H. Nassih [et al.] // Afr. Health Sci. — 2023. — Vol. 23 (3). — P. 181–185. — DOI 10.4314/ahs.v23i3.22.

134. Digestive symptoms of COVID-19 and expression of ACE2 in digestive tract organs / J. Xu, M. Chu, F. Zhong [et al.] // Cell. Death Discov. — 2020. — № 6. — Art. 76. — DOI 10.1038/s41420-020-00307-w.
135. Direct Evidence of Active SARS-CoV-2 Replication in the Intestine / Q. Qian, L. Fan, W. Liu [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2021. — Vol. 73 (3). — P. 361–366.
136. Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses / J.K. Files, S. Sarkar, T.R. Fram [et al.] // JCI Insight. — 2021. — Vol. 6 (15). — Art. e151544. — DOI 10.1172/jci.insight.151544.
137. Dynamic Viral Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Shedding in Children: Preliminary Data and Clinical Consideration From a Italian Regional Center / M.A. De Ioris, A. Scarselli, M.L. Ciofi Degli Atti [et al.] // J. Pediatr. Infect. Dis. Soc. — 2020. — Vol. 9 (3). — P. 366–369. — DOI 10.1093/jpids/piaa065.
138. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2020. — Vol. 71 (15). — P. 762–768. — DOI 10.1093/cid/ciaa248.
139. Effectiveness of BBIBP-CorV, BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines against hospitalisations among children and adolescents during the omicron outbreak in Argentina: a retrospective cohort study / S. González, S. Olszevicki, A. Gaiano [et al.] // Lancet Reg. Health Am. — 2022. — № 13. — Art. 100316. — DOI 10.1016/j.lana.2022.100316.
140. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron in children 5 to 11 years of age / S.H.X. Tan, A.R. Cook, D. Heng [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2022. — Vol. 387 (6). — P. 525–532. — DOI 10.1056/NEJMoa2203209.
141. Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States / N.L. Washington, K. Gangavarapu, M. Zeller [et al.] // Cell. — 2021. — Vol. 184 (10). — P. 2587–2594.e7. — DOI 10.1016/j.cell.2021.03.052.
142. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou,

- X. Dong [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 395 (10223). — P. 507–513. — DOI 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
143. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: a systematic review and meta-analysis / M.U. Bhuiyan, E. Stiboy, M.Z. Hassan [et al.] // Vaccine. — 2021. — Vol. 39 (4). — P. 667–677. — DOI 10.1016/j.vaccine.2020.11.078.
144. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up / K.M. Antoniou, E. Vasarmidi, A.M. Russell [et al.] // Eur. Respir J. — 2022. — Vol. 60 (2). — Art. 2102174. — DOI 10.1183/13993003.02174-2021.
145. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two-center propensity score matched study / K. Al Sulaiman, O. Aljuhani, M. Al Dossari [et al.] // Crit. Care. — 2021. — Vol. 25 (1). — Art. 223. — DOI 10.1186/s13054-021-03648-9.
146. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng [et al.] // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 158 (6). — P. 1831–1833.e3. — DOI 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
147. Factors Associated With Chronic De Novo Post-Coronavirus Disease Gastrointestinal Disorders in a Metropolitan US County / C. Vélez, M. Paz, C. Silvernale [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2022. — Vol. 20 (6). — P. e1488–e1492. — DOI 10.1016/j.cgh.2021.10.020.
148. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 / M. Effenberger, F. Grabherr, L. Mayr [et al.] // Gut. — 2020. — Vol. 69 (8). — P. 1543–1544. — DOI 10.1136/gutjnl-2020-321388.
149. Fang, D. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study / D. Fang, J. Ma, J. Guan // Chin. J. Dig. Dis. — 2020. — Vol. 12. — P. 151–156.
150. Filippatos, F. Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome after COVID-19 in Children: A Review of the Current Evidence / F. Filippatos, E.B. Tatsi, A. Michos // Int. J. Mol. Sci. — 2023. — Vol. 24 (6). — Art. 5711. — DOI 10.3390/ijms24065711.

151. Forchette, L. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics / L. Forchette, W. Sebastian, T. Liu // Curr. Med. Sci. — 2021. — Vol. 41 (6). — P. 1037–1051. — DOI 10.1007/s11596-021-2395-1.
152. Freitas, R.S. SARS-CoV-2 Spike Antagonizes Innate Antiviral Immunity by Targeting Interferon Regulatory Factor 3 / R.S. Freitas, T.F. Crum, K. Parvatiyar // Front. Cell. Infect. Microbiol. — 2022. — Vol. 11. — Art. 789462. — DOI 10.3389/fcimb.2021.789462.
153. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study / D. Noviello, A. Costantino, A. Muscatello // Neurogastroenterol. Motil. — 2022. — Vol. 34 (2). — Art. e14187. — DOI 10.1111/nmo.14187.
154. Gastrointestinal Manifestations Are Associated with Severe COVID-19 in Children / E.B. Akkoyun, B. Ashraf, N. Hanners [et al.] // Healthcare (Basel). — 2023. — Vol. 12 (1). — Art. 81. — DOI 10.3390/healthcare12010081.
155. 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 (1). — P. 81–95. — DOI 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
156. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019 / A. Rizvi, Z. Patel, Y. Liu [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2021. — Vol. 19 (11). — P. 2438–2440.e1. — DOI 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
157. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19 / J. Weng, Y. Li, J. Li [et al.] // Lancet Gastroenterol. Hepatol. — 2021. — Vol. 6 (5). — P. 344–346. — DOI 10.1016/S2468-1253(21)00076-5.
158. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19 / K.P. Patel, P.A. Patel, R.R. Vunnam [et al.] // J. Clin. Virol. — 2020. — Vol. 128. — Art. 104386. — DOI 10.1016/j.jcv.2020.104386.

159. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 395 (10224). — P. 565–574.
160. Gordonibacter pamelaeae gen. nov., sp. nov., a new member of the Coriobacteriaceae isolated from a patient with Crohn's disease, and reclassification of Eggerthella hongkongensis Lau et al. 2006 as Paraeggerthella hongkongensis gen. nov., comb. nov / D. Würdemann, B.J. Tindall, R. Pukall [et al.] // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2009. — Vol. 59 (Pt 6). — P. 1405–1415. — DOI 10.1099/ijss.0.005900-0.
161. Gu, J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission / J. Gu, B. Han, J. Wang // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 158 (6). — 1518–1519. — DOI 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
162. Gupta, S. Analysis of SARS-CoV-2 genome evolutionary patterns / S. Gupta, D. Gupta, S. Bhatnagar // Microbiol. Spectr. — 2024. — Vol. 12 (2). — Art. e0265423. — DOI 10.1128/spectrum.02654-23.
163. Gut and airway microbiota and their role in COVID-19 infection and pathogenesis: a scoping review / T.F.D. Liu, E. Philippou, O. Kolokotroni [et al.] // Infection. — 2022. — Vol. 50 (4). — P. 815–847. — DOI 10.1007/s15010-021-01715-5.
164. Gut bacterial dysbiosis and instability is associated with the onset of complications and mortality in COVID-19 / D. Schult, S. Reitmeier, P. Koyumdzheva [et al.] // Gut Microbes. — 2022. — Vol. 14 (1). — Art. 2031840. — DOI 10.1080/19490976.2022.2031840.
165. Gut Dysbiosis and IL-21 Response in Patients with Severe COVID-19 / M. Khan, B.J. Mathew, P. Gupta [et al.] // Microorganisms. — 2021. — Vol. 9 (6). — Art. 1292. — DOI 10.3390/microorganisms9061292.
166. Gut Microbiota and Biomarkers of Intestinal Barrier Damage in Cirrhosis / I. Efremova, R. Maslennikov, O. Medvedev [et al.] // Microorganisms. — 2024. — Vol. 12 (3). — Art. 463. — DOI 10.3390/microorganisms12030463.
167. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / Y.K. Yeoh, T. Zuo, G.C. Lui [et al.] //

Gut. — 2021. — Vol. 70 (4). — P. 698–706. — DOI 10.1136/gutjnl-2020-323020.

168. Gut Microbiota Diversity and C-Reactive Protein Are Predictors of Disease Severity in COVID-19 Patients / A. Moreira-Rosário, C. Marques, H. Pinheiro [et al.] // Front. Microbiol. — 2021. — № 12. — Art. 705020. — DOI 10.3389/fmicb.2021.705020.
169. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? / S. Donati Zeppa, D. Agostini, G. Piccoli [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. — 2020. — № 10. — Art. 576551. — DOI 10.3389/fcimb.2020.576551.
170. Human microbiota dysbiosis after SARS-CoV-2 infection have the potential to predict disease prognosis / J. Zhou, X. Yang, Y. Yang [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2023. — Vol. 23 (1). — Art. 841. — DOI 10.1186/s12879-023-08784-x.
171. Impact of COVID-19 on the intestinal microbiome / C. Venegas-Borsellino, S. Sankararaman, K. Roche [et al.] // Curr. Nutr. Rep. — 2021. — Vol. 10 (4). — P. 300–306. — DOI 10.1007/s13668-021-00375-z.
172. Incidence and predisposing factors for de novo post-COVID-19 irritable bowel syndrome / M. Siyal, Z. Abbas, J. Ashraf [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2023. — Vol. 35 (1). — P. 59–63. — DOI 10.1097/MEG.0000000000002475.
173. Integrated Gut Virome and Bacteriome Dynamics in COVID-19 Patients / J. Cao, C. Wang, Y. Zhang [et al.] // Gut Microbes. — 2021. — Vol. 13 (1). — P. 1–21. — DOI 10.1080/19490976.2021.1887722.
174. Interventions for post-infectious irritable bowel syndrome: a systematic review of treatment efficacy / E. Torbicki, J. Oh, S. Mishra [et al.] // Trop. Dis. Travel. Med. Vaccines. — 2015. — № 1. — Art. 1. — DOI 10.1186/s40794-015-0002-9.
175. Intestinal microbiota composition of children with infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) / C. Suskun, O. Kilic, D. Yilmaz Ciftdogan [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2022. — Vol. 181 (8). — P. 3175–3191. — DOI 10.1007/s00431-022-04494-9.

176. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges / S. Su, J. Shen, L. Zhu [et al.] // Therap. Adv. Gastroenterol. — 2020. — № 13. — Art. 1756284820934626. — DOI 10.1177/1756284820934626.
177. Involvement of SARS-CoV-2 accessory proteins in immunopathogenesis / H. Ito, T. Tamura, L. Wang [et al.] // Microbiol. Immunol. — 2024. — Vol. 68 (7). — P. 237–247. — DOI 10.1111/1348-0421.13157.
178. Irritable bowel syndrome following COVID-19 an underestimated consequence of SARS-CoV-2 infection / A. Nazarewska, K. Lewandowski, M. Kaniewska [et al.] // Pol. Arch. Intern. Med. — 2022. — Vol. 132 (11). — P. 16323–16323. — DOI 10.20452/PAMW.16323.
179. Is probiotic and synbiotic supplementation effective on immune cells? A systematic review and meta-analysis of clinical trials / A. Kazemi, S. Soltani, S. Ghorabi [et al.] // Food Rev. Int. — 2020. — Vol. 37 (5). — P. 491–537. — DOI 10.1080/87559129.2019.1710748.
180. Isolation and genomic characterization of five novel strains of Erysipelotrichaceae from commercial pigs / J. Wu, M. Liu, M. Zhou [et al.] // BMC Microbiol. — 2021. — Vol. 21 (1). — Art. 125. — DOI 10.1186/s12866-021-02193-3.
181. Klebsiella quasipneumoniae Provides a Window into Carbapenemase Gene Transfer, Plasmid Rearrangements, and Patient Interactions with the Hospital Environment / A.J. Mathers, D. Crook, A. Vaughan [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2019. — Vol. 63 (6). — Art. e02513-18. — DOI 10.1128/AAC.02513-18.
182. Kotfis, K. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of SARS-CoV-2 transmission / K. Kotfis, K. Skonieczna-Żydecka // Anaesthesiol. Intensive Ther. — 2020. — Vol. 52 (2). — P. 171–172. — DOI 10.5114/ait.2020.93867.
183. Long COVID in pediatrics—epidemiology, diagnosis, and management / N. Toepfner, F. Brinkmann, S. Augustin [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2024. — Vol. 183 (4). — P. 1543–1553. — DOI 10.1007/s00431-023-05360-y.

184. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, N.C. Ayuso Del Valle [et al.] // Sci. Rep. — 2022. — Vol. 12 (1). — Art. 9950. — DOI 10.1038/s41598-022-13495-5.
185. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China / R. Chen, L. Sang, M. Jiang [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2020. — Vol. 146 (1). — P. 89–100. — DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.003.
186. Long-term gastrointestinal sequelae following COVID-19: a prospective follow-up cohort study / R. Golla, S. Vuyyuru, B. Kante [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2023. — Vol. 21 (3). — P. 789–796. — DOI 10.1016/j.cgh.2022.10.015.
187. Lynch, S.V. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease / S.V. Lynch, O. Pedersen // N. Engl. J. Med. — 2016. — Vol. 375 (24). — P. 2369–2379. — DOI 10.1056/NEJMra1600266.
188. Martins, M.M. Update on SARS-CoV-2 infection in children / M.M. Martins, A. Prata-Barbosa, A.J.L.A. da Cunha // Paediatr. Int. Child Health. — 2021. — Vol. 41 (1). — P. 56–64. — DOI 10.1080/20469047.2021.1888026.
189. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19 / G.L.V. de Oliveira, C.N.S Oliveira, C.F. Pinzan [et al.] // Front. Immunol. — 2021. — № 12. — Art. 635471. — DOI 10.3389/fimmu.2021.635471.
190. MultiInflammatory Syndrome in Children: A View into Immune Pathogenesis from a Laboratory Perspective / M.K. Bohn, P. Yousef, S. Steele [et al.] // J. Appl. Lab. Med. — 2022. — Vol. 7 (1). — P. 311–321. — DOI 10.1093/jalm/jfab114.
191. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean / Y. Ozsurekci, S. Gürlevik, S. Kesici [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2021. — Vol. 40 (8). — P. 3227–3237. — DOI 10.1007/s10067-021-05631-9.

192. 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.] // J. Clin. Invest. — 2021. — Vol. 131 (14). — Art. e149633. — DOI 10.1172/JCI149633.
193. 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.] // J. Clin. Invest. — 2021. — Vol. 131 (14). — Art. e149633. — DOI 10.1172/JCI149633.
194. Neu, U. Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance / U. Neu, B.A. Mainou // PLoS Pathog. — 2020. — Vol. 16 (2). — Art. e1008234. — DOI 10.1371/journal.ppat.1008234.
195. Neurological symptoms of COVID-19: the zonulin hypothesis / S. Llorens, E. Nava, M. Muñoz-López [et al.] // Front. Immunol. — 2021. — № 12. — Art. 665300. — DOI 10.3389/fimmu.2021.665300.
196. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain / R.R. Pillai Riddell, O. Bucsea, I. Shiff [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2023. — Jun 14. — Vol. 6 (6). — Art. CD006275. — DOI 10.1002/14651858.CD006275.pub4.
197. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines / Y. Araf, F. Akter, Y.D. Tang [et al.] // J. Med. Virol. — 2022. — Vol. 94 (5). — P. 1825–1832. — DOI 10.1002/jmv.27588.
198. Paediatric COVID-19 and the GUT / R. Gupta, S. Beg, A. Jain, S. Bhatnagar // Indian J. Med. Microbiol. — 2020. — Vol. 38 (3 & 4). — P. 261–264. — DOI 10.4103/ijmm.IJMM_20_331.
199. Parabacteroides johnsonii Inhibits the Onset and Progression of Colorectal Cancer by Modulating the Gut Microbiota / J. Liu, Y. Zhang, Q. Xu [et al.]. — URL: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4941888>.
200. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective / G.E. Batiha, H.M. Al-Kuraishy, A.I. Al-Gareeb, N.N. Welson // Virol. J. — 2022. — Vol. 19 (1). — Art. 158. — DOI 10.1186/s12985-022-01891-2.
201. Peptide derivatives of the zonulin inhibitor larazotide (AT1001) as potential anti SARS-CoV-2: molecular modelling, synthesis and bioactivity evaluation /

- S. Di Micco, S. Musella, M. Sala [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2021. — Vol. 22 (17). — Art. 9427. — DOI 10.3390/ijms22179427.
202. Persisting gastrointestinal symptoms and post-infectious irritable bowel syndrome following SARS-CoV-2 infection results from the Arizona CoVHORT / E. Austhof, M.L. Bell, M.S. Riddle [et al.] // Epidemiol. Infect. — 2022. — № 150. — Art. e136. — DOI 10.1017/S0950268822001200.
203. Post COVID-19 irritable bowel syndrome / G. Marasco, C. Cremon, M.R. Barbaro [et al.] // Gut. — 2022. — Dec 9. — Art. gutjnl-2022-328483. — DOI 10.1136/gutjnl-2022-328483.
204. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review / J.M. Anaya, M. Rojas, M.L. Salinas [et al.] // Autoimmun. Rev. 2021. — Vol. 20 (11). — Art. 102947. — DOI 10.1016/j.autrev.2021.102947.
205. Post-COVID-19 enterocolitis - a cause of rebellious diarrhea, acute abdomen and liver failure / C.V. Obleagă, R.A.M. Ahmet, D.N. Florescu [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. — 2023. — Vol. 64 (4). — P. 527–533. — DOI 10.47162/RJME.64.4.09.
206. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: a case-control study / U.C. Ghoshal, U. Ghoshal, M.M. Rahman [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2022. — Vol. 37 (3). — P. 489–498. — DOI 10.1111/jgh.15717.
207. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review / R. Pellegrino, E. Chiappini, A. Licari [et al.] // Eur. J. Pediatr. 2022. — Vol. 181 (12). — P. 3995–4009. — DOI 10.1007/s00431-022-04600-x.
208. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial / P. Gutiérrez-Castrellón, T. Gandara-Martí, A.T. Abreu Y. Abreu // Gut Microbes. — 2022. — Vol. 14 (1). — Art. 2018899. — DOI 10.1080/19490976.2021.2018899.
209. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture? / S.K. Tiwari, L.M.T. Dicks, I.V. Popov [et al.] // Front. Microbiol. — 2020. — 11. — Art. 1877. — DOI 10.3389/fmicb.2020.01877.

210. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections / Q. Hao, Z. Lu, B.R. Dong [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2011. — Sep 7. — № 9. — Art. CD006895. — DOI 10.1002/14651858.CD006895.pub2.
211. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea / Q. Guo, J.Z. Goldenberg, C. Humphrey [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2019. — Vol. 4 (4). — Art. CD004827. — DOI 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
212. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H.J. Zheng, J. Guo, Q. Wang [et al.] // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2021. — Vol. 61 (4). — P. 577–598. — DOI 10.1080/10408398.2020.1740645.
213. 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 (2). — P. 548–561.e4. — DOI 10.1053/j.gastro.2021.10.013.
214. Prospective characterisation of SARS-CoV-2 infections among children presenting to tertiary paediatric hospitals across Australia in 2020: a national cohort study / D. Wurzel, A. McMinn, M. Hoq [et al.] // BMJ Open. — 2021. — Vol. 11 (11). — Art. e054510. — DOI 10.1136/bmjopen-2021-054510.
215. Respiratory Disease following Viral Lung Infection Alters the Murine Gut Microbiota / H.T. Groves, L. Cuthbertson, P. James [et al.] // Front. Immunol. — 2018. — № 9. — Art. 182. — 12 p. — DOI 10.3389/fimmu.2018.00182.
216. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia / S. Hanada, M. Pirzadeh, K.Y. Carver, J.C. Deng // Front. Immunol. — 2018. — № 9. — Art. 2640. — DOI 10.3389/fimmu.2018.02640.
217. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission / Y. Tian, L. Rong, W. Nian, Y. He // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2020. — Vol. 51 (9). — P. 843–851. — DOI 10.1111/apt.15731.
218. Risk factors for postCOVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study /

- I.M. Osmanov, E. Spiridonova, P. Bobkova [et al.] // Eur. Respir. J. — 2022. — Vol. 59 (2). — Art. 2101341. — DOI 10.1183/13993003.01341-2021.
219. Rokkas, Te. Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / T. Rokkas // Ann. Gastroenterol. — 2020. — Vol. 33 (4). — P. 355–365. — DOI 10.20524/aog.2020.0506.
220. 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 (2). — P. 271–280.e8. — DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052.
221. SARS-CoV-2 excretion kinetics in nasopharyngeal and stool samples from the pediatric population / H. Khemiri, M. Gdoura, S. Ben Halima [et al.] // Front. Med. (Lausanne). — 2023. — № 10. — Art. :1226207. — DOI 10.3389/fmed.2023.1226207.
222. SARS-CoV-2 infection in children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 382 (17). — P. 1663–1665.
223. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics / Q. Cao, Y.C. Chen, C.L. Chen, C.H. Chiu // J. Formos Med. Assoc. — 2020. — Vol. 119 (3). — P. 670–673. — DOI 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
224. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes / M.M. Lamers, J. Beumer, J. van der Vaart [et al.] // Science. — 2020. — Vol. 369 (6499). — P. 50–54. — DOI 10.1126/science.abc1669.
225. SARS-CoV-2 spike spurs intestinal inflammation via VEGF production in enterocytes / FM Zeng, YW Li, ZH Deng [et al.] // EMBO Mol. Med. — 2022. — Vol. 14 (5). — Art. e14844. — DOI 10.15252/emmm.202114844.
226. SARS-CoV-2 triggered oxidative stress and abnormal energy metabolism in gut microbiota / T. Zhou, J. Wu, Y. Zeng [et al.] // MedComm (2020). — 2022. — Vol. 3(1). — Art. e112. — DOI 10.1002/mco2.112.
227. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India / J. Singh, S.A. Rahman, N.Z. Ehtesham [et al.] // Nat. Med. — 2021. — Vol. 27 (7). — P. 1131–1133. — DOI 10.1038/s41591-021-01397-4.

228. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain / A. Tagarro, C. Epalza, M. Santos [et al.] // JAMA Pediatr. — 2020. — Apr 8. — Art. e201346. — DOI 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
229. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea / S. Ha, B. Jin, B. Clemmensen [et al.] // Gut. — 2021. — Vol. 70 (10). — P. 2015–2017. — DOI 10.1136/gutjnl-2020-323542.
230. Silva, J.T.C. Post-COVID-19 irritable bowel syndrome: an integrative review / J.T.C. Silva, O.C.L.D. Fonseca Neto // Rev. Col. Bras. Cir. — 2023. — № 50. — Art. e20233618. — DOI 10.1590/0100-6991e-20233618-en.
231. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness / J.A. Plante, Y. Liu, J. Liu [et al.] // Nature. — 2021. — Vol. 592 (7852). — P. 116–121. — DOI 10.1038/s41586-020-2895-3.
232. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant / L. Yurkovetskiy, X. Wang, K.E. Pascal [et al.] // Cell. — 2020. — Vol. 183 (3). — P. 739–751.e8. — DOI 10.1016/j.cell.2020.09.032.
233. Takeshita, H. Tryptophan Metabolism and COVID-19-Induced Skeletal Muscle Damage: Is ACE2 a Key Regulator? / H. Takeshita, K. Yamamoto // Front. Nutr. — 2022. — № 9. — Art. 868845. — DOI 10.3389/fnut.2022.868845.
234. Targeting the Complement-Sphingolipid System in COVID-19 and Gaucher Diseases: Evidence for a New Treatment Strategy / V.S. Trivedi, A.F. Magnusen, R. Rani [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2022. — Vol. 23 (22). — Art. 14340. — DOI 10.3390/ijms232214340.
235. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study / C.J. Stewart, N.J. Ajami, J.L. O'Brien [et al.] // Nature. — 2018. — Vol. 562 (7728). — P. 583–588. — DOI 10.1038/s41586-018-0617-x.
236. The causal links between gut microbiota and COVID-19: a Mendelian randomization study / J. Song, Y. Wu, X. Yin [et al.] // J. Med. Virol. — 2023. — Vol. 95 (5). — Art. e28784. — DOI 10.1002/jmv.28784.
237. The causality between intestinal flora and allergic diseases: Insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis / Q. Jin, F. Ren, D. Dai

- [et al.] // *Front. Immunol.* — 2023. — № 14. — Art. 1121273. — DOI 10.3389/fimmu.2023.1121273.
238. The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae / M. Vacca, G. Celano, F.M. Calabrese [et al.] // *Microorganisms*. — 2020. — Vol. 8 (4). — Art. 573. — DOI 10.3390/microorganisms8040573.
239. The Epidemiological and Clinical Characteristics of 81 Children with COVID-19 in a Pandemic Hospital in Turkey: an Observational Cohort Study / M.F. Korkmaz, E. Türe, B.A. Dorum [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* — 2020. — Vol. 35 (25). — Art. e236. — DOI 10.3346/jkms.2020.35.e236.
240. The evidence of indirect transmission of SARS-CoV-2 reported in Guangzhou, China / C. Xie, H. Zhao, K. Li [et al.] // *BMC Public Health*. — 2020. — Vol. 20 (1). — Art. 1202. — DOI 10.1186/s12889-020-09296-y.
241. The Gut Microbiome of Children during the COVID-19 Pandemic / M. Bacorn, H.N. Romero-Soto, S. Levy [et al.] // *Microorganisms*. — 2022. — Vol. 10 (12). — Art. 2460. — DOI 10.3390/microorganisms10122460.
242. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19 / P. Gaibani, F. D'Amico, M. Bartoletti [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2021. — № 11. — Art. 670424. — DOI 10.3389/fcimb.2021.670424.
243. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood / L. Putignani, F. Del Chierico, A. Petrucca [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2014. — Vol. 76 (1). — P. 2–10. — DOI 10.1038/pr.2014.49.
244. The Incidence of Post-infectious Irritable Bowel Syndrome, Anxiety, and Depression in Iranian Patients with Coronavirus Disease 2019 Pandemic A Cross-Sectional Study / F. Farsi, S.R. Zonooz, Z. Ebrahimi [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2022. — Vol. 33 (12). — P. 1033–1042. — DOI 10.5152/tjg.2022.21651.
245. The Intratumoral Bacterial Metataxonomic Signature of Hepatocellular Carcinoma / J.H. Huang, J. Wang, X.Q. Chai [et al.] // *Microbiol. Spectr.* — 2022. — Vol. 10 (5). — Art. e0098322. — DOI 10.1128/spectrum.00983-22.

246. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, T. Zhang [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2020. — Vol. 319 (2). — P. G245–G252. — DOI 10.1152/ajpgi.00148.2020.
247. The neonatal microbiome in utero and beyond: perinatal influences and long-term impacts / L. Hill, R. Sharma, L. Hart [et al.] // J. Lab. Med. — 2021. — Vol. 45 (6). — P. 275–291. — DOI 10.1515/labmed-2021-0131.
248. The pediatric gut bacteriome and virome in response to SARS-CoV-2 infection / A. Piazzesi, S. Pane, F. Del Chierico [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. — 2024. — № 14. — Art. 1335450. — DOI 10.3389/fcimb.2024.1335450.
249. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K.G. Andersen, A. Rambaut, W.I. Lipkin [et al.] // Nat. Med. — 2020. — Vol. 26 (4). — P. 450–452. — DOI 10.1038/s41591-020-0820-9.
250. The relationship between gut microbiota and COVID-19 progression: new insights into immunopathogenesis and treatment / M. Wang, Y. Zhang, C. Li [et al.] // Front. Immunol. — Vol. 14. — Art. 1180336. — DOI 10.3389/fimmu.2023.1180336.
251. The relationship between pediatric gut microbiota and SARS-CoV-2 infection / L. Romani, F. Del Chierico, G. Macari [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. — № 12. — Art. 908492. — DOI 10.3389/fcimb.2022.908492.
252. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases / A. Dumas, L. Bernard, Y. Poquet [et al.] // Cell. Microbiol. — 2018. — Vol. 20 (12). — Art. e12966. — DOI 10.1111/cmi.12966.
253. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations / S.M. Camargo, D. Singer, V. Makrides [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136 (3). — P. 872–82. — DOI 10.1053/j.gastro.2008.10.055.
254. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes / R. Zang, M.F. Gomez Castro, B.T. McCune [et al.] // Sci. Immunol. — 2020. — Vol. 5 (47). — Art. eabc3582. — DOI 10.1126/sciimmunol.abc3582.

255. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics / A. Harper, V. Vijayakumar, A.C. Ouwehand [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2021. — № 10. — Art. 596166. — DOI 10.3389/fcimb.2020.596166.
256. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations / I.F. Hung, V.C. Cheng, A.K. Wu [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 10 (9). — P. 1550–1557. — DOI 10.3201/eid1009.040058.
257. WHO Child growth standards: Methods and development. Geneva : World Health Organization, 2007.
258. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma / L. Cristiani, E. Mancino, L. Matera [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2020. — Vol. 55 (4). — Art. 2000749. — DOI 10.1183/13993003.00749-2020.
259. Wong, T.L. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology / T.L. Wong, D.J. Weitzer // *Medicina (Kaunas)*. — 2021. — Vol. 57 (5). — Art. 418. — DOI 10.3390/medicina57050418.
260. Yong, S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments / S.J. Yong // *Infect. Dis. (Lond)*. — 2021. — Vol. 53 (10). — P. 737–754. — DOI 10.1080/23744235.2021.1924397.
261. Zhang, H. Association of gut microbiota and dietary component intake with COVID-19: a mendelian randomization study / H. Zhang, Z. Zhou // *Clin. Nutr.* — 2023. — Vol. 42 (8). — P. 1308–1313. — DOI 10.1016/j.clnu.2023.06.017.
262. Zheng, D. Interaction between microbiota and immunity in health and disease / D. Zheng, T. Liwinski, E. Elinav // *Cell. Res.* — 2020. — Vol. 30 (6). — P. 492–506. — DOI 10.1038/s41422-020-0332-7.
263. Zimmermann, P. The challenge of studying long COVID: an updated review / P. Zimmermann, L.F. Pittet, N. Curtis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2022. — Vol. 41 (5). — P. 424–426. — DOI 10.1097/INF.0000000000003502.

264. Zimmermann, P. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 / P. Zimmermann, N. Curtis // Infection. Pediatr. Infect. Dis. — J. — 2022. — Vol. 41 (2). — P. e36–e45. — DOI 10.1097/INF.0000000000003413.
265. Zimmermann, P. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections / P. Zimmermann, N. Curtis // Arch. Dis. Child. — 2021. — Vol. 106 (5). — P. 429–439. — DOI 10.1136/archdischild-2020-320338.
266. Zolnikova, O. Application of probiotics for acute respiratory tract infections / O. Zolnikova, I. Komkova, N. Potskherashvili [et al.] // Italian J. Med. — 2018. — № 12. — P. 32–38. — DOI 10.4081/itjm.2018.931.