

УДК 616.34-008.314.4

С.В. ХАЛИУЛЛИНА¹, В.А. АНОХИН¹, В.А. ПОЗДНЯК¹, Ю.А. РАИМОВА¹, Х.С. ХАЕРТЫНОВ¹, А.М. ЗАКИРОВА¹, З.Т. МУХАМЕРДИЕВА²¹Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань²Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова МЗ РТ, г. Казань

Диарейный синдром у детей в период пандемии коронавирусной инфекции

Контактная информация:

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7-917-860-92-46, **e-mail:** svekhal@mail.ru

Диарейный синдром при COVID-19 регистрируют у 12–30% больных. Известно, что он ассоциирован с тяжестью и прогнозом заболевания.

Цель исследования — описать клинические особенности моно- и микстинфекций у детей, протекающих с поражением ЖКТ в период пандемии COVID-19.

Материал и методы. На базе РКИБ г. Казани проведено наблюдательное ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за 160 детьми, госпитализированными в стационар с клиникой инфекционного заболевания, включавшего поражение ЖКТ. Для подтверждения диагноза COVID-19 использовали стандартные методики (ПЦР, ИХА, ИФА), для ОКИ — бактериологическое исследование, определение антигенов в фекалиях методом ИХА.

В рамках статистической обработки данных (<https://medstatistic.ru/calculators.html>) рассчитывали медиану, межквартильный размах, относительную частоту (долю), достоверность различий между группами (критерий Манна — Уитни, хи-квадрат, Фишера), наличие связи между признаками (ранговая корреляция по Спирмену).

Результаты. Моноинфекцию диагностировали у 50,6% (81/160), в сочетании с рота- и норовирусами — у 39,4% (63/160), с бактериальными возбудителями — у 3,1% (5/160). Тяжелых форм заболевания выявлено не было, признаки дыхательной недостаточности наблюдали у 1,9% (3/160) пациентов. Гастритический вариант поражения ЖКТ чаще регистрировали при моноинфекции ($p < 0,05$), в сочетании с ротавирусной инфекцией преобладал гастроэнтерит (55,9%, 33/59). Интересно, что в этих же группах высокой была доля детей с колитическим синдромом (23,5%, 19/81 и 40,7%, 24/59 соответственно).

Выводы. Педиатрические пациенты с «диарейным вариантом» COVID-19 — это дети преимущественно до года или старше семи лет, с острым, но не «бурным» развитием клинической симптоматики, не требующие неотложной госпитализации, которые переносят инфекцию в легкой или среднетяжелой форме. Из «кишечных» симптомов преобладают гастрит или энтерит, непродолжительный период диареи, менее выраженный, чем при классических ОКИ (по частоте и длительности) синдром рвоты.

Ключевые слова: COVID-19, инфекционная диарея, дети.

(Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Поздняк В.А., Раимова Ю.А., Хаертынов Х.С., Закирова А.М., Мухамердиева З.Т. Диарейный синдром у детей в период пандемии коронавирусной инфекции. Практическая медицина. 2022. Т. 20, № 5, С. 48–55)

DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-48-55

S.V. KHALIULLINA¹, V.A. ANOKHIN¹, V.A. POZDNYAK¹, YU.A. RAIMOVA¹, KH.S. KHAERTYNOV¹, A.M. ZAKIROVA¹, Z.T. MUKHAMERDIEVA²¹Kazan State Medical University, Kazan²Republic Clinical Infectious Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

Diarrheal syndrome in children during the COVID-19 pandemic

Contact details:

Khaliullina S.V. — MD, Associate Professor of the Department of Children's Infections**Address:** 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012, **tel.:** +7-917-860-92-46, **e-mail:** svekhal@mail.ru



Diarrheal syndrome in COVID-19 is registered in 12–30% of patients. It is known to be associated with the severity and prognosis of the disease.

The purpose is to describe the clinical features of mono- and mixed infections in children with gastrointestinal lesions during the COVID-19 pandemic.

Material and methods. An observational retrospective study was conducted on the basis of Kazan Republican Clinical Hospital, which included observation of 160 children hospitalized with an infectious disease clinic that included gastrointestinal lesions. To confirm the COVID-19 diagnosis, standard methods were used (PCR, ICA, ELISA), for acute intestinal infection — bacteriological examination, determination of antigens in feces by LFIA.

As part of statistical data processing (<https://medstatistic.ru/calculators.html>), we calculated the median, interquartile range, relative frequency (proportion), significance of differences between groups (Mann — Whitney test, chi-square, Fisher), the presence of a relationship between signs (rank correlation by Spearman).

Results. Monoinfection was diagnosed in 50.6% of patients (81/160), in combination with rota- and noroviruses — in 39.4% (63/160), with bacterial pathogens — in 3.1% (5/160) of patients. Severe forms of the disease were not identified, signs of respiratory failure were observed in 1.9% (3/160) of patients. The gastritis variant of the gastrointestinal tract lesion was more often recorded with monoinfection ($p < 0.05$), gastroenteritis prevailed in combination with rotavirus infection (55.9%, 33/59). Interestingly, in the same groups, the proportion of children with colitis syndrome was high (23.5%, 19/81 and 40.7%, 24/59, respectively).

Conclusion. Pediatric patients with the «diarrheal variant» of COVID-19 are the children, mostly younger one y. o. or older than seven y. o., with acute, but not «rapid» development of clinical symptoms, not requiring emergency hospitalization, who carry the infection in a mild or moderate form. Among the «intestinal» symptoms, gastritis or enteritis predominate, a short period of diarrhea, less pronounced than with classic AII (in frequency and duration) vomiting syndrome.

Key words: COVID-19, infectious diarrhea, children.

(For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Pozdnyak V.A., Raimova Yu.A., Khaertynov Kh.S., Zakirova A.M., Mukhamerdieva Z.T. Diarrheal syndrome in children during the COVID-19 pandemic. Practical medicine. 2022. Vol. 20, № 5, P. 48–55)

SARS-CoV-2 стал седьмым из семейства коронавирусов, вызывающим острое инфекционное заболевание у человека [1]. Инфицирование любым из описанных ранее сезонных коронавирусов формирует болезненное состояние с катаральным и респираторным синдромами нередко в сочетании с поражением ЖКТ. Тем не менее первый опыт работы с больными новой коронавирусной инфекцией не показал значимого распространения «диарейного варианта» заболевания. Действительно, начало пандемии COVID-19 характеризовалось массовой заболеваемостью с хорошо известной симптоматикой поражении нижних отделов респираторного тракта. Внимание исследователей, описывавших проявления вирусного заболевания в тот период, было в основном сосредоточено на прогнозе для тяжелых больных, то есть тех, кто подвергался риску развития критических форм с высокой вероятностью неблагоприятного исхода [2]. В расчет бралась и симптоматика изменений со стороны кишечника. Было показано, что наличие такого рода проявлений увеличивает как общий риск ОРДС, так и необходимость искусственной вентиляции легких [3].

С течением времени, однако, стало понятно, что диарейный синдром при COVID-19 — явление распространенное. Его регистрируют и у больных со среднетяжелыми, и даже с легкими формами заболевания. Более того, появились описания случаев, когда изменения со стороны ЖКТ были единственным проявлением болезни [4]. И таких больных становится все больше. Чем это можно объяснить? Вполне вероятно, что это результат наблюдения за все более растущей и «многоликой» когортой больных. Возможно, что существует связь наблюдаемого явления с мутацией и последующей сменой вируса в ходе пандемии, с его массовым распространением в детской популяции, наконец, с ростом числа вакцинированных и т. п.

Патогенез инфекции предполагает активное участие ЖКТ: уровень экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) в тканях кишечника

очень высокий. Он почти в 100 раз выше, чем в верхних и нижних дыхательных путях [4]. Вирус находят в кале [4], что может определять (и, видимо, определяет) широту спектра путей передачи инфекции. Более того, длительное сохранение вируса в организме ребенка — потенциально возможный фактор развития хорошо известного сегодня педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 (MIS-C).

Несмотря на предпринятые беспрецедентные карантинные меры по ограничению распространения SARS-CoV-2, случаи респираторных, кишечных и прочих инфекций продолжали (и продолжают) регистрироваться [5]. Более того, случаи эти (что и следовало ожидать) формировались и у пациентов с различной по форме тяжести новой коронавирусной инфекцией. В связи с этим мы сочли полезным проанализировать сложившуюся ситуацию и попытаться оценить варианты сочетанного течения COVID-19 с другой инфекционной патологией.

Цель исследования — описать клинические особенности моно- и микстинфекций у детей, протекающих с поражением ЖКТ в период пандемии COVID-19.

Материал и методы

В период с декабря 2021 по апрель 2022 гг. на базе РКИБ г. Казани проведено наблюдательное ретроспективное исследование, включавшее наблюдение за 160 детьми, госпитализированными в стационар с клиникой инфекционного заболевания, включавшего поражение ЖКТ. Использовали сплошную выборку. Данные выбирались из медицинских карт стационарных больных (ф/003у). У всех детей диагноз COVID-19 был подтвержден выделением РНК вируса в мазках из носоглотки, что и послужило главным критерием отбора пациентов в исследование. Всех госпитализированных обследовали на наличие основных возбудителей острых кишечных инфекций с использованием стандартных

методик: бактериологического исследования фекалий на патогенные энтеробактерии (шигеллы, сальмонеллы, диареогенные эшерихии), иммунохроматографического анализа на выявление антигена рота- и норовирусов, кампилобактеров в фекалиях. Кроме того, с учетом сезона и характерной клинической симптоматики части пациентов провели молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) для определения РНК гриппа в смыве из носоглотки. Верификацию возбудителя проводили однократно при поступлении больного в стационар. Срок наблюдения за каждым пациентом был ограничен периодом госпитализации. Выписывались пациенты при клиническом выздоровлении или улучшении состояния без дополнительного обследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием online-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью теста Шапиро — Уилка. Нормальное распределение констатировали при $p > 0,05$. В ином случае использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличного от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (МКР, значения 25 и 75-го процентилей). Относительные частоты признаков представляли в процентах (%), рядом указывали абсолютное число пациентов с наблюдаемым значением признака и общее количество пациентов в группе (n/N). Статистическая значимость различий между сравниваемыми группами рассчитывали по U-критерию Манна — Уитни и критерию хи-квадрат. При сравнении групп с малым числом участников использовали точный критерий Фишера. Анализ связи двух признаков проводили с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Используя таблицы сопряженности, вычисляли показатель отношения шансов (OR), рядом в квадратных скобках указывали 95% ДИ.

Результаты

Проведенное при поступлении в стационар лабораторное обследование пациентов позволило распределить всех участников на 5 групп. В первую вошли 81 из 160 (50,6%) детей с моноинфекцией COVID-19. В другие группы мы свели пациентов с различными вариантами смешанных форм инфекций. В частности, вторую составили дети с COVID-19 и ротавирусной инфекцией (59 пациентов, 36,9%), третью — пациенты с COVID-19 и норовирусной инфекцией (4 ребенка, 2,5%). В четвертую вошло 5 детей (3,1%), здесь мы объединили пациентов с новой коронавирусной инфекцией и бактериальными кишечными диареями: сальмонеллезом и кампилобактериозом. Пятая группа — дети с гриппом и COVID-19 (7 госпитализированных, 4,4%). У четверых были обнаружены три и более возбудителя: SARS-CoV-2с рота- и норовирусами, ротавирусами и сальмонеллами / кампилобактерами. Их из последующего анализа исключили. С учетом небольшого числа наблюдений в группах с сочетанием COVID-19 и норовирусами, бактериальными возбудителями и гриппом обсуждать особенности таких вариантов инфицирования не имеет особого смысла, но мы намеренно решили показать полученные данные, поскольку в условиях распространения совершенно новой инфекции любой опыт может быть полезным. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Число мальчиков и девочек во всех группах было примерно равным, статистически значимых различий по этому показателю мы не выявили. В группе «моноинфекция COVID-19» (МИ) преобладали дети в возрасте от рождения до 3 лет (79,1%, 64/81), $p < 0,05$, в группе «COVID-19 + РВИ» — 3–7 лет, $p < 0,05$. Дети первых 3 лет жизни госпитализировались чаще других (50%, 78/156), соотношение больных МИ и микст- («COVID-19 + РВИ») было примерно равным — 36 и 33 ребенка соответственно, $p > 0,05$. Тем не менее в группе детей до года преобладали пациенты с моноинфекцией (28 против 9), $p < 0,001$.

Интересно, что на наличие контакта с больным COVID-19 указывала только четверть госпитализированных, а наиболее информативным он был в группе детей с сочетанием COVID-19 и вирусными диареями. Анамнез жизни пациентов разных групп практически не имел различий, за исключением особенностей вакцинации (речь об иммунизации в рамках Национального календаря). Около четверти детей из группы МИ имели нарушенный график иммунизации (23,5%, 19/81), $p_{1-2} = 0,043$.

Медиана продолжительности «догоспитального периода» варьировала в зависимости от причин: минимальной она была при моноинфекции SARS-CoV-2 и в сочетании с сальмонеллезом / кампилобактериозом, максимальной при гриппе, но статистически значимых различий между группами по этому признаку мы не выявили. Клинику кишечной инфекции наблюдали в начале заболевания у 37,2%, 58/156 госпитализируемых.

Средняя продолжительность госпитализации составила в среднем 5 дней. Данные представлены в табл. 2.

Больные с сочетанным инфицированием SARS-CoV-2 с энтеропатогенными вирусами или с гриппом значимо чаще, чем пациенты с моноинфекцией ($p < 0,001$), госпитализировались каретой скорой медицинской помощи. Направительный диагноз ОРВИ чаще устанавливали при МИ и при сочетании с гриппом, ОКИ — при сочетанном течении с НВИ. Всего 13,5%, 21/156 детей в направительном диагнозе имели указание на COVID-19, чаще в группе с МИ, чем в сочетании с РВИ, $p = 0,002$.

Более чем у половины госпитализированных (59%, 92/156) регистрировали среднетяжелую форму болезни. Ее значимо чаще наблюдали в первой группе, чем во второй, $p_{1-2} = 0,048$. При сочетании COVID-19 с гриппом легких форм не наблюдали вовсе.

Проявления дыхательной недостаточности «отягощали» течение COVID-19 у 9,6%, 15/156 госпитализированных, при этом в респираторной поддержке нуждались только три пациента, которые вошли в группу с МИ и гриппом. Клинически значимое поражение респираторного тракта при COVID-19 в нашем исследовании наблюдали у 21%, 17/81 детей с моноинфекцией. У 4,9%, 4/81 диагностировали катар верхних дыхательных путей, у стольких же — ларинготрахеит, 8,6%, 7/81 имели признаки поражения нижних отделов респираторного тракта (7,4%, 6/81 — бронхит, причем в трех случаях с обструктивным компонентом, у 1,2%, 1/81 — бронхиолит). Рентгенологически подтвержденную пневмонию выявили всего у четырех пациентов, причем статистически значимо чаще в группе больных с сочетанной с гриппом инфекцией, чем с МИ ($p_{1-5} = 0,026$). Кашель также чаще регистрировали именно в этих группах (100%, 7/7 и 50,6%, 41/81).

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, N = 156
Table 1. General characteristics of the patients included into the study, N=156

Показатели	COVID-19 моно	Смешанные с COVID-19 варианты инфекций				p ²
		РВИ ¹	НВИ	КБ, СЛ	Грипп	
	1	2	3	4	5	
	абс. значение / доля в %					
Всего в группе	81/100	59/100	4/100	5/100	7/100	
мальчики	38/46,9	29/49,2	3/75	3/60	3/42,9	
до года (n = 40)	28/34,6	9/15,3	-	2/40	1/14,3	p ₁₋₂ = 0,011
1-3 года (n = 78)	36/44,5	33/55,9	4/100	2/40	3/42,9	p ₁₋₃ = 0,030
4-6 лет (n = 20)	4/4,9	14/23,7	-	1/20	1/14,3	p ₁₋₂ = 0,002
> 7 лет (n = 18)	13/16	3/5,1	-	-	2/28,5	p ₁₋₂ = 0,045
Положительный эпиданамнез COVID-19	16/19,8	19/32,2	-	1/20	2/28,6	
Положительный эпиданамнез ОРВИ	13/16	6/10,2	-	1/20	3/42,9	
Положительный эпиданамнез ОКИ	7/8,6	21/35,6	2/50	1/20	1/14,3	p ₁₋₂ < 0,001
Недоношенность	5/6,2	3/5,1	1/25	1/20	1/14,3	
ЗВУР	9/11,1	4/6,8	-	1/20	-	
Искусственное вскармливание с рождения	10/12,3	4/6,8	-	1/20	-	
Мед. отвод, отказ родителей от вакцинации	19/23,5	6/10,2	-	2/40	1/14,3	p ₁₋₂ = 0,043
БЭН 1 ст.	10/12,3	4/6,8	2/50	-	-	p ₂₋₃ = 0,049
БЭН 2 ст.	3/3,7	1/1,7	-	-	-	

Примечание: РВИ1 — ротавирусная инфекция, НВИ — норовирусная инфекция, КБ — кампилобактериоз, СЛ — сальмонеллез, ЗВУР — задержка внутриутробного развития, БЭН — белково-энергетическая недостаточность, p² — уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые результаты.

Note: РВИ1 — rotavirus infection, НВИ — norovirus infection, КБ — campylobacteriosis, СЛ — salmonellosis, ЗВУР — intrauterine growth retardation, БЭН — protein-energy deficiency, p² — level of statistical significance of differences. Only statistically significant results are shown.

Выраженность лихорадки практически не различалась в сравниваемых группах. И при моноинфекции, и в сочетании с РВИ чаще регистрировали фебрильную лихорадку (32%, 26/81 и 40,7%, 24/59 соответственно), но p > 0,05. При гриппе в сочетании с COVID-19 у всех больных максимальные значения температуры тела превышали 39° С (100%, 7/7), p < 0,05.

Гастритический вариант поражения ЖКТ регистрировали значимо чаще при МИ (p₁₋₂ < 0,001) и в сочетании с гриппом (p₂₋₅ = 0,024). При РВИ +

COVID-19 такой вариант кишечного синдрома наблюдали лишь у одного пациента. Частота случаев выявления гастроэнтерита (ГЭ) в этой группе была несколько ниже, чем при классической РВИ [6], но все же более чем у половины больных (55,9%, 33/59). Этот показатель статистически значимо отличался в сравнении с группой МИ (p₁₋₂ = 0,004). Клинические варианты поражения дистальных отделов кишечника регистрировали у 100%, 5/5 пациентов в группе сочетанных форм COVID-19 с бактериальной инфекцией.

Таблица 2. Клинические проявления моно- и сочетанных вариантов инфекции (симптомы поражения ЖКТ рассматриваются отдельно), N = 156

Table 2. Clinical manifestations of mono- and combined variants of the infection (symptoms of gastrointestinal tract lesions are shown separately), N = 156

Показатели	COVID-19 моно	Смешанные с COVID-19 варианты инфекций				p ²
		РВИ ¹	НВИ	КБ, СЛ	Грипп	
Группа	1	2	3	4	5	
День болезни на момент госпитализации, Ме; МКРЗ	2; 2-3	3; 2-4	3; 1-3	2; 2-3,5	4; 2-5	
Длительность госпитализации, Ме; МКР	5; 4-7	5; 4-6	4; 4-8	4,5; 4-7	5; 4-7	
Ед. измерения	абс. значение / доля в %					
Общее кол-во в группе	81/100	59/100	4/100	5/100	7/100	
Направлен: – СМП	12/14,8	33/55,9	3/75	2/40	6/85,7	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₃ < 0,016, p ₁₋₅ < 0,001
– другим стационаром	24/29,6	18/30,5	–	1/20	–	
Обратились самостоятельно	45/55,6	8/13,6	1/25	2/40	1/14,3	p ₁₋₂ < 0,001
Направительный диагноз: – COVID	18/22,2	2/3,4	–	1/20	–	p ₁₋₂ = 0,002
– ОРВИ	23/28,4	8/13,6	–	–	3/42,9	p ₁₋₂ = 0,037
– ОКИ	29/35,8	21/35,6	3/75	2/40	3/42,9	
Форма тяжести: – легкая	30/37	30/50,8	1/25	3/60	–	
– среднетяжелая	51/63	29/49,2	3/75	2/40	7/100	p ₁₋₂ = 0,048, p ₂₋₅ = 0,011
Sp < 96%	2/2,5	–	–	–	1/14,3	
Одышка	11/13,6	1/1,7	–	–	3/42,9	p ₁₋₂ = 0,014, p ₂₋₅ < 0,001
Клиника: – тонзиллофарингит	4/4,9	2/3,4	–	–	–	
– МНП синдром	2/2,5	3/5,1	–	–	–	
– ларинготрахеит (круп)	4 (3)/4,9	–	–	–	–	
– бронхит (БОС)	6 (3)/7,4	4/6,8	–	–	3/42,9	p ₁₋₅ = 0,003, p ₂₋₅ = 0,004
– бронхиолит	1/1,2	–	–	–	–	
– гепатит (синдром цитолиза)	1/1,2	1/1,7	–	–	1/14,3	
– пневмония	2/2,5	–	–	–	2/28,6	p ₁₋₅ = 0,026
– кашель	41/50,6	15/25,4	1/25	1/20	7/100	p ₁₋₂ < 0,001, p ₁₋₅ = 0,048, p ₂₋₅ < 0,001
– конъюнктивит	–	–	–	–	3/42,9	
– сыпь	5/6,2	6/10,2	–	–	–	

Примечание: РВИ1 — ротавирусная инфекция, НВИ — норовирусная инфекция, КБ — кампилобактериоз, СЛ — сальмонеллез, СМП — станция скорой медицинской помощи, МНП — мононуклеозоподобный синдром, БОС — бронхообструктивный синдром, p^2 — уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые результаты. Ме; МКР3 — медиана, межквартильный размах (25–75%).

Note: РВИ1 — rotavirus infection, НВИ — norovirus infection, КБ — campylobacteriosis, СЛ — salmonellosis, СМП — emergency station, МНП — mononucleosis-like syndrome, БОС — broncho-obstructive syndrome. p^2 — level of statistical significance of differences. Only statistically significant results are shown. Me; МКР3 — median, interquartile range (25–75%).

Таблица 3. Симптомы поражения ЖКТ у больных разных групп, N = 156
Table 3. Symptoms of gastrointestinal tract lesions in patients of various groups, N = 156

Показатели	COVID-19 моно	Смешанные с COVID-19 варианты инфекций				p^2
		РВИ ¹	НВИ	КБ, СЛ	Грипп	
Группа	1	2	3	4	5	
Ед. измерения	абс. значение / доля в %					
Длительность госпитализации, Ме; МКР	5; 4–7	5; 4–6	4; 4–8	4,5; 4–7	5; 4–7	
Общее кол-во в группе	81/100	59/100	4/100	5/100	7/100	
Уровень поражения ЖКТ: – гастрит	22/27,2	1/1,7	–	–	2/28,5	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-5} = 0,024$
– энтерит	16/19,8	1/1,7	–	–	2/28,6	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-5} = 0,024$
– гастроэнтерит	24/29,6	33/55,9	1/25	–	3/42,9	$p_{1-2} = 0,004$
– энтероколит	4/4,9	–	–	1/20	–	
– гастроэнтероколит	12/14,8	23/39	3/75	2/40	–	$p_{1-2} = 0,002$, $p_{1-3} = 0,016$
– гемоколит	3/3,7	1/1,7	–	2/40	–	$p_{1-4} = 0,018$, $p_{2-4} = 0,006$
Обезвоживание 1 ст.	60/74,1	50/84,7	4/100	4/80	1/14,3	$p_{1-5} < 0,001$, $p_{2-5} < 0,001$, $p_{3-5} = 0,035$
Обезвоживание 2 ст.	4/4,9	2/3,4	–	–	–	
Кетоацидоз	39/48,1	45/76,3	1/25	1/20	5/71,4	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,031$
Частота стула (раз за сут.), Ме; МКР	3; 1–5	4; 3–7	5; 3–20	7,5; 3,5–12,5	3; 1–3	$p_{1-4} = 0,012$
Длительность диареи, дн., Ме; МКР	5; 0–6	6; 5–7	5; 2,5–7,5	6; 4–7	5; 0–8	$p_{1-2} = 0,007$
Частота рвоты (раз за сут.), Ме; МКР	3; 0–6	7; 3–10	5; 2,5–9,5	0; 0–2	1; 0–4	$p_{1-2} = 0,002$
Длительность рвоты, Ме; МКР	1; 0–2	3; 2–3	2; 1,5–3	0; 0–1	1; 0–1	$p_{1-2} < 0,001$
Рвота 1 день	33/40,7	50/84,7	4/100	2/40	3/42,9	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} = 0,020$, $p_{2-4} = 0,014$, $p_{2-5} = 0,033$
Рвота 2 день	13/16	22/37,3	2/50	1/20	1/14,3	$p_{1-2} < 0,001$
Рвота 3 день	5/6,2	20/33,9	–	–	1 14,3	$p_{1-2} < 0,001$
Метеоризм	16/19,8	24/40,7	3/75	2/40	–	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} = 0,049$
Абдоминальный синдром	32/39,5	33/55,9	2/50	1/20	1/14,3	

Примечание: РВИ1 — ротавирусная инфекция, НВИ — норовирусная инфекция, КБ — кампилобактериоз, СЛ — сальмонеллез, СМП — станция скорой медицинской помощи, МНП — мононуклеозоподобный синдром, БОС — бронхообструктивный синдром, p^2 — уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые результаты. Ме; МКР3 — медиана, межквартильный размах (25–75%).

Note: РВИ1 — rotavirus infection, НВИ — norovirus infection, КБ — campylobacteriosis, СЛ — salmonellosis, СМП — emergency station, МНП — mononucleosis-like syndrome, БОС — broncho-obstructive syndrome. p^2 — level of statistical significance of differences. Only statistically significant results are shown. Me; МКР3 — median, interquartile range (25–75%).

Обезвоживание легкой степени диагностировали у 76,3%, 119/156 обследованных. Дегидратация 2 ст. наблюдали в единичных случаях, только при моноинфекции и при сочетанном течении с РВИ. Число больных с кетоацидозом было максимальным именно в последнем случае ($p < 0,05$), что, в принципе, характерно для ротавирусной инфекции [6, 7]. Выявлена корреляция частоты рвоты ($r = 0,457$, $p < 0,05$), ее длительности ($r = 0,358$, $p < 0,05$) с частотой случаев кетоацидоза.

Медиана частоты эпизодов стула за сутки была минимальной при МИ (Ме 3, МКР 1–5) и при сочетанном течении с гриппом (Ме 3, МКР 1–3), максимальной — при одновременном инфицировании с бактериальными возбудителями (Ме 7,5, МКР 3,5–12,5). Длительность диареи статистически значительно различалась между первой и второй группами, $p_{1-2} = 0,007$ (Ме 5 и 6 дней соответственно). Частота эпизодов стула ($r = 0,389$, $p < 0,05$) и его продолжительность ($r = 0,621$, $p < 0,05$) коррелировали с уровнем поражения ЖКТ. Повторная рвота, характерная для классических вирусных диарей, действительно чаще регистрировалась в группе смешанных с ротавирусной инфекцией ($p_{1-2} < 0,001$ по сравнению с МИ). Избыточное газообразование, как и следовало ожидать, было характерно для вирусных диарей, $p_{1-2} < 0,001$.

Выводы

В начале 2022 г. произошли изменения в структуре причин госпитализации детей в отделение кишечных инфекций РКИБ г. Казани. К классическим возбудителям острых кишечных инфекций добавился SARS-CoV-2. Мы наблюдали пациентов как с моноинфекцией COVID-19, так и в сочетании с рота-, норовирусными гастроэнтеритами, сальмонеллезом и кампилобактериозом. Отдельную, сравнительно небольшую группу составили дети с гриппом и новой коронавирусной инфекцией. Необходимо пояснить, что в этот период в городе только наш стационар принимал больных со рвотой и диареей, в том числе инфицированных SARS-CoV-2. При развитии состояний, прямо угрожающих жизни детей (ОРДС, сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности и пр.), их переводили в многопрофильный стационар. Таков был порядок. Этим отчасти мы объясняем отсутствие в нашем исследовании пациентов с тяжелыми формами заболевания. К тому же в описываемый период в России стал превалировать штамм коронавируса Omicron, для которого характерно сравнительно нетяжелый вариант течения болезни. Никаких осложнений, описанных в литературе (аппендицит, псевдоаппендицит, инвагинация кишечника, мезаденит и пр.), у наших больных мы не встречали. MIS-C также за время проведения исследования зарегистрирован не был [8].

Клинически значимое поражение респираторного тракта при COVID-19 в нашем исследовании наблюдали лишь у каждого пятого пациента с моноинфекцией. Таким образом, среди причин, послуживших поводом для госпитализации, преобладали общеин-

фекционный синдром и поражение ЖКТ. Среди внекишечных проявлений мы регистрировали бронхиты, ларинготрахеиты, реже — тонзиллофарингиты. У четырех детей были выявлены клинко-рентгенологические признаки пневмонии (по два случая при МИ и в сочетании с гриппом). На кашель в основном также жаловались только пациенты из этих групп: около половины с моноинфекцией и все дети в случае COVID-19 с гриппом. При условии сочетанного инфицирования SARS-CoV-2 с классическими возбудителями ОКИ кашель к основным жалобам не относился. Лишь около 10% госпитализированных демонстрировали признаки умеренно выраженной дыхательной недостаточности, и только два ребенка нуждались в оксигенотерапии.

Клинический симптом «лихорадка» оказался мало информативным для ранней, в том числе дифференциальной диагностики, поскольку статистически значимых различий по этому признаку между группами моно- и сочетанной инфекцией не выявили. Пиретическую лихорадку наблюдали нередко, причем, что нехарактерно для РВИ, примерно у трети (28,8%, 17/59) госпитализированных с таким диагнозом. Очевидно, что SARS-CoV-2 в данном случае оказывает влияние на выраженность инфекционно-токсического синдрома у детей с классическими вирусными диареями. Грипп в сочетании с COVID-19 давал наиболее тяжелые проявления интоксикации, которые объективно характеризовались пиретической лихорадкой, выявленной у всех пациентов этой группы (100%, 7/7).

Самую большую группу в нашем исследовании составили пациенты с моноинфекцией COVID-19 (50,6%, 81/160). Мы условно отнесли таких больных к группе «чистого ковида», поскольку стандартное обследование, рекомендованное больным с ОКИ, дало отрицательные результаты. Мы вполне допускаем, что в эту группу могли попасть пациенты и с другими, реже встречающимися причинами диарей. Тем не менее анамнез жизни, клиническая картина, эпиданамнез и лабораторное обследование точно указывали на диагноз COVID-19 при отсутствии прочих причин диареи. Сочетанное инфицирование SARS-CoV-2 с ротавирусами послужило поводом для госпитализации 36,9%, 59/160 обследованных. Преобладание ротавирусных гастроэнтеритов у детей в отделении ОКИ нашего стационара было характерно до пандемии [6]. Интересно, что по сравнению с 2019 г., когда общее число детей, госпитализированных в инфекционную больницу с диагнозом ОКИ, составило 7122 человека (из них 77,4% с ротавирусной инфекцией), 2020 и 2021 гг. демонстрировали снижение количества госпитализаций (4262 и 5374 ребенка, из них с РВИ 79,74 и 86,83% соответственно). Эта ситуация вполне объяснима эффективностью противоэпидемических мероприятий, организованных для предупреждения распространения SARS-CoV-2, которые безусловно оказали влияние на эпидемиологию других возбудителей инфекционных болезней.

Поражение ЖКТ по типу гастроэнтерита преобладало в проведенном исследовании. Такой вариант регистрировали у 39,1%, 61/156 пациентов и статистически значимо чаще в группе с РВИ, $p_{1-2} = 0,004$. Результаты нашего наблюдения демонстрируют сравнительную нередкость клиники дистального колита как у больных моноинфекцией COVID-19 (23,5%, 19/81), так и в случае ее сочетания с РВИ (40,7%, 24/59), $p = 0,030$. Известно, что инвазивный характер диареи не характерен для заболеваний, вызванных энтеропатогенными вирусами. Вероятно, какие-то дополнительные механизмы могут быть причиной этого явления. Уже известно о цитопатическом действии SARS-CoV-2, в том числе и на колоноциты. Есть сообщения о нарушении регуляции кишечного метаболизма триптофана — аминокислоты, ответственной за высвобождение антимикробных пептидов (дефензинов), снижение уровня которых формирует нарушения микробиоценоза кишечника при COVID-19 и пр. [9, 10]. Гемоколит регистрировали у 4 пациентов с вирусной природой диареи (3 — в первой, 1 — во второй группах). Возможно, это связано с указанными выше причинами, но не исключено, что микротромбообразование и/или нарушение гемокоагуляции могут приводить к появлению крови в стуле. Гастритический синдром, проявляющийся у детей рвотой без диареи, статистически значимо преобладал в группах с моноинфекцией и в сочетании с гриппом, что, по видимому, носило вторичный характер и было обусловлено развитием ацетонемического синдрома, а не поражением желудка. Мы просчитали вероятность моноинфекции при наличии гастритического варианта поражения ЖКТ (клинического варианта «без жидкого стула»). Она была почти в 22 раза выше, чем в группе, сочетанной с ротавирусами инфекцией, OR 21,6 [2,8–165,7]. Частота случаев абдоминального синдрома статистически значимо не различалась между группами, а вот синдром избыточного газообразования и кетоацидоз были более характерны для пациентов 2 группы, $p_{1-2} < 0,001$.

Показательно, что день болезни в момент госпитализации и продолжительность пребывания в стационаре не различались между группами.

Дифференциальный диагноз моноинфекции и сочетания COVID-19 с ротавирусной инфекцией важен, особенно в детской популяции. Очевидно, что сочетанное инфицирование должно оказывать негативное влияние на особенности эпидемиологии, клиники и исходов. Наше исследование — начало изучения этой проблемы. Нам пока не удалось выявить каких-то патогномичных симптомов COVID-19 у детей с диареями, или однозначных, «базовых» различий между моно- и сочетанной с ротавирусами вариантами инфекции, но уже сейчас можно дать примерную характеристику педиатрического пациента с «диарейным вариантом» COVID-19. Чаще это дети в возрасте до года или старше семи лет, с острым, но не «бурным» развитием клинической симптоматики, не требующие неотложной госпитализации, с указанием на контакт с больным ОРВИ в анамнезе, которые переносят инфекцию в легкой или среднетяжелой форме. Наличие респираторных симптомов, в первую очередь кашля и одышки, увеличивает вероятность диагноза моноинфекции COVID-19. Из «кишечных» симптомов на моноинфекцию указывают наличие

изолированных вариантов гастрита или энтерита, менее продолжительный период диареи, менее выраженный (по частоте и длительности) синдром рвоты на фоне жидкого стула.

Пока трудно сказать, влияет ли сочетанное инфицирование на длительность пребывания возбудителей в организме ребенка, на вероятность постковидных состояний. Кроме того, исследование показало более частые, нежели при обычных кишечных инфекциях, случаи поражения дистальных отделов толстого кишечника. Этот феномен требует дальнейшего изучения.

Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Поздняк В.А.

<https://orcid.org/0000-0002-7853-3312>

Раимова Ю.А.

<https://orcid.org/0000-0002-1348-728X>

Хаертынов Х.С.

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Закирова А.М.

<https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ (Грант № 2/22-1 от 1.08.2022).

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

- Jin X., Lian J. S., Hu J. H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut*. — 2020. — Vol. 69 (6). — P. 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. — 2020. — Vol. 395 (10223). — P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Ghimire S., Sharma S., Patel A. et al. Diarrhea Is Associated with Increased Severity of Disease in COVID-19: Systemic Review and Metaanalysis // *SN Compr Clin Med*. — 2021. — Vol. 3 (1). — P. 28–35. doi: 10.1007/s42399-020-00662-w
- Han Ch., Duan C., Zhang Sh. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 115 (6). — P. 916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.». — URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=21796
- Анохин В.А., Халиуллина С.В., Биккинина О.И., Сушников К.В. Ротавирусная инфекция у детей: современные аспекты диагностики и лечения // *Практическая медицина*. — 2009. — № 7 (39). — С. 41–45.
- Анохин В.А., Халиуллина С.В., Гутор И.А. Ацетонемический синдром при острых кишечных инфекциях у детей // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 6–12.
- Lo Vecchio A., Garazzino S., Smarrazzo A. et al. Factors associated with severe gastrointestinal diagnoses in children with SARS-CoV-2 infection or multisystem inflammatory syndrome // *JAMA Netw Open*. — 2021. — Vol. 4 (12). — P. e2139974. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.39974
- Sahbudak B.Z., Ozkul A., Bilen M. et al. The longest infectious virus shedding in a child infected with the G614 strain of SARS-CoV-2 // *Pediatr Infect Dis J*. — 2021. — Vol. 40 (7). — P. 263–265. DOI: 10.1097/INF.0000000000003158
- Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea // *World J Gastroenterol*. — 2021. — Vol. 27 (23). — P. 3208–3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208