



COVID-19 у детей с хронической патологией пищеварительной системы

Райкович М.С.¹, Чуелов С.Б.¹, Пылаева С.К.^{1,3}, Савельева Д.Д.¹, Чернышева А.А.¹, Россина А.Л.¹, Сайфуллин М.А.¹, Слатецкая А.Н.², Цимбалова Е.Г.², Петрайкина Е.Е.^{1,2}, Шамшева О.В.¹

¹ Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Островитянова, 1, 117997, Москва, Россия)

² Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Ленинский проспект, 117, 119571, Москва, Россия)

³ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, (поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1, 108819, Москва, Россия)

Для цитирования: Райкович М.С., Чуелов С.Б., Пылаева С.К., Савельева Д.Д., Чернышева А.А., Россина А.Л., Сайфуллин М.А., Слатецкая А.Н., Цимбалова Е.Г., Петрайкина Е.Е., Шамшева О.В. COVID-19 у детей с хронической патологией пищеварительной системы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 21–31 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-21-31

Райкович Мария Сергеевна, аспирант кафедры инфекционных болезней у детей института материнства и детства, врач-педиатр отделения для лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19, не нуждающихся в проведении ИВЛ
Чуелов Сергей Борисович, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей института материнства и детства
Пылаева София Константиновна, младший научный сотрудник клинического отдела, заведующий учебной лабораторией кафедры инфекционных болезней у детей института материнства и детства
Савельева Дарья Денисовна, ординатор кафедры инфекционных болезней у детей института материнства и детства
Чернышева Арина Андреевна, ординатор кафедры инфекционных болезней у детей института материнства и детства
Россина Анна Львовна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей института материнства и детства
Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей института материнства и детства
Слатецкая Анна Никитична, заведующая отделением для лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19, не нуждающихся в проведении ИВЛ
Цимбалова Екатерина Георгиевна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии
Петрайкина Елена Ефимовна, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии института материнства и детства, директор
Шамшева Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей института материнства и детства

Резюме

COVID-19 у детей характеризуется преобладанием легких и бессимптомных форм заболевания, а также частым возникновением гастроинтестинальной симптоматики. Известно, что фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции у детей являются коморбидные состояния, при этом особенности течения SARS-CoV-2 инфекции на фоне хронической патологии пищеварительной системы у детей остаются недостаточно изученными.

Цель: определить особенности течения COVID-19 у детей с хронической патологией пищеварительной системы, выявить факторы риска тяжелого течения COVID-19 и оценить влияние иммуносупрессивной терапии на течение COVID-19.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое когортное ретроспективное и проспективное нерандомизированное исследование с включением 74 больных с течением COVID-19 на фоне хронической патологии пищеварительной системы и формированием группы контроля из 30 пациентов с течением COVID-19 без сопутствующей соматической патологии, госпитализированных в инфекционное отделение РДКБ г. Москвы в 2022 и 2023 гг.

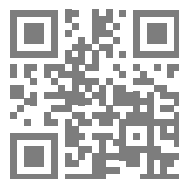
Результаты. Дети с сопутствующими заболеваниями пищеварительной системы не были подвержены риску более тяжелого течения COVID-19 в сравнении с группой контроля. Фактором риска осложненной формы SARS-CoV-2 инфекции являлось тяжелое неконтролируемое течение соматического заболевания, а также наличие двух и более коморбидных состояний. Длительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 в исследуемой группе составила 9 дней.

Заключение. Пациенты с хронической патологией пищеварительной системы, в том числе получающие иммуносупрессивную терапию, по-видимому, не подвержены повышенному риску тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, однако у них отмечается пролонгированное выделение РНК SARS-CoV-2. Факторы риска тяжелой формы COVID-19 – наличие 2 и более коморбидных патологий, тяжелое состояние по соматическому заболеванию.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, дети, гастроэнтерология, патология пищеварительной системы, соматическая патология, коморбидные состояния

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: WSDJBW



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-21-31>

COVID-19 in children with chronic digestive system pathology

M.S. Rajkovic¹, S.B. Chuelov¹, S.K. Pylaeva^{1,3}, D.D. Saveleva¹, A.A. Chernysheva¹, A.L. Rossina¹,
M.A. Sayfullin¹, A.N. Slatetskaya², E.G. Tsimbalova², E.E. Petryaykina^{1,2}, O.V. Shamsheva¹

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

² Russian Children's Clinical Hospital – Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, (117, Leninsky Ave., Moscow, 119571, Russia)

³ M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation (Building 8, Block 1, Moskovsky Settlement, Poliomyelitis Institute Village, Moscow, 108819, Russia)

For citation: Rajkovic M.S., Chuelov S.B., Pylaeva S.K., Saveleva D.D., Chernysheva A.A., Rossina A.L., Sayfullin M.A., Slatetskaya A.N., Tsimbalova E.G., Petryaykina E.E., Shamsheva O.V. COVID-19 in children with chronic digestive system pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 21–31. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-21-31

Maria S. Rajkovic, PhD student at the Department of Pediatric Infectious Diseases, Pediatrician at the department for children with COVID-19; ORCID: 0000-0002-2172-9891

Sergey B. Chuelov, MD, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases; ORCID: 0000-0002-6737-4184

Sofia K. Pylaeva, researcher at the Clinical Department; Head of the Educational Laboratory of the Department of Pediatric Infectious Diseases; ORCID: 0000-0003-4106-0184

Daria D. Saveleva, Resident at the Department of Pediatric Infectious Diseases; ORCID: 0009-0007-5764-6258

Arina A. Chernysheva, Resident at the Department of Pediatric Infectious Diseases; ORCID: 0009-0002-2542-5243

Anna L. Rossina, PhD, Department of Pediatric Infectious Diseases; ORCID: 0000-0002-5914-8427

Mukhammad A. Sayfullin, PhD, Department of Pediatric Infectious Diseases; ORCID: 0000-0003-1058-3193

Anna N. Slatetskaya, Head of the department for children with COVID-19; ORCID: 0000-0003-0815-9051

Ekaterina G. Tsimbalova, PhD, Head of the Gastroenterology Department; ORCID: 0000-0001-7388-2006

Elena E. Petryaykina, MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology; Director; ORCID: 0000-0002-8520-2378

Olga V. Shamsheva, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases; ORCID: 0000-0002-6033-6695

Summary

COVID-19 in children is characterized by a predominance of mild and asymptomatic forms, along with frequent gastrointestinal symptoms. It is known that comorbid conditions are a risk factor for severe COVID-19 in children; however, the course of SARS-CoV-2 infection in children with chronic digestive system diseases remains under-researched.

Objective. To identify the specific characteristics of COVID-19 in children with chronic digestive system diseases, assess risk factors for severe COVID-19, and evaluate the impact of immunosuppressive therapy on COVID-19 outcomes.

Materials and Methods. A single-center cohort retrospective and prospective non-randomized study was conducted, including 74 patients with COVID-19 and chronic digestive system diseases and a control group of 30 patients with COVID-19 without comorbidities, all hospitalized in the infectious disease department of the Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, in 2022 and 2023.

Results. Children with underlying digestive system diseases were not at a higher risk of severe COVID-19 compared to the control group. Severe, uncontrolled somatic disease and the presence of two or more comorbidities were risk factors for complicated SARS-CoV-2 infection. The duration of detectable SARS-CoV-2 RNA in the study group was nine days.

Conclusion. Patients with chronic digestive system diseases, including those receiving immunosuppressive therapy, do not appear to be at higher risk for severe or unfavorable COVID-19 outcomes; however, prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding was observed. Risk factors for severe COVID-19 include the presence of two or more comorbidities and severe somatic disease.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, children, gastroenterology, digestive system diseases, somatic pathology, comorbid conditions

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 вызвала одну из крупнейших пандемий в истории человечества и в первую очередь ассоциируется с поражением дыхательной системы. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки эпителия, благодаря взаимодействию S-белка коронавируса с рецептором ангиотензин-превращающего фермента II (АПФ-II) с участием сериновой протеазы TMPRSS2. Преимущественное развитие респираторных симптомов COVID-19 объясняется высокой экспрессией АПФ-II на поверхности альвеолоцитов второго типа в легких и клетках респираторного эпителия [1]. Однако с начала пандемии клиницисты стали фиксировать поражение желудочно-кишечного тракта на фоне COVID-19, особенно часто встречающееся у детей [2, 3]. В результате проведенных исследований была выявлена высокая экспрессия рецепторов АПФ-II также в эпителиальных клетках пищевода, желудка, подвздошной, толстой и прямой кишки, а также в гепатоцитах и холангиоцитах [4, 5], что может быть ассоциировано с более тяжелым течением коронавирусной инфекции у детей с имеющейся хронической патологией пищеварительной

системы, а также усугублять течение соматического заболевания.

На данный момент многие исследователи отмечают гастроэнтерологические проявления COVID-19 как фактор риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода [6, 7]. Однако вопрос о течении коронавирусной инфекции у пациентов с хроническими заболеваниями пищеварительной системы, особенно в детской популяции, остается недостаточно изученным. При этом желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, благодаря наличию лимфоидных органов и защитной функции кишечной микробиоты, что также может оказывать влияние на течение инфекционного заболевания.

Данное исследование проведено с целью определения особенностей течения COVID-19, выявления факторов риска тяжелого течения COVID-19 и оценки влияния проводимой иммуносупрессивной терапии на течение COVID-19 у детей с хронической патологией пищеварительной системы.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное и проспективное нерандомизированное исследование на базе отделения для лечения детей с коронавирусной инфекцией COVID-19, не нуждающихся в проведении ИВЛ, Российской Детской Клинической Больницы – филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Проводился анализ медицинских карт пациентов (ретроспективная часть) и обследование пациентов (проспективная часть) с патологией пищеварительной системы, госпитализированных в отделение с февраля 2022 года по сентябрь 2023 года из гастроэнтерологического и хирургического отделений РДКБ в связи с течением коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне хронической патологии желудочно-кишечного и гепатобилиарного тракта.

Критерии включения – возраст от 0 до 17 лет, выявление методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, наличие сопутствующего заболевания пищеварительной системы.

Критерии исключения: пациенты, выписанные из стационара до получения отрицательного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2, повторная госпитализация в течение года, отсутствие сопутствующего заболевания пищеварительной системы.

С целью формирования группы контроля в исследование были включены дети в возрасте 0–17 лет, госпитализированные в отделение с течением коронавирусной инфекции COVID-19, подтвержденной обнаружением РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки методом ПЦР, без сопутствующей соматической патологии.

При ретроспективном анализе медицинских карт и проспективном обследовании пациентов оценивались демографические показатели (пол, возраст), клиническая форма и степень тяжести

COVID-19, продолжительность выделения РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, характер соматического заболевания и обусловленная им тяжесть состояния, проводимая терапия соматического заболевания, исход заболевания, результаты лабораторного обследования – клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы.

Продолжительность COVID-19 определялась как количество дней от первого положительного ПЦР-результата до получения первого отрицательного, после которого дальнейшие положительные результаты не регистрировались.

Тяжесть течения COVID-19 оценивалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [8]. Диагноз и тяжесть состояния по соматическому заболеванию устанавливались на основании заключений врачей-гастроэнтерологов и хирургов профильных отделений.

У всех детей определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР проводилось в первые сутки госпитализации, через 5 дней после первого положительного результата и далее каждые 3 дня до получения отрицательного результата.

В исследовании данные были подвергнуты статистической обработке, осуществленной с использованием параметрического и непараметрического анализа. Процесс накопления, корректировки и систематизации полученных результатов выполнялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ и визуализация проводились с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия

Шапиро-Уилка, применяемого в случае менее, чем 50 наблюдений, а также критерия Колмогорова-Смирнова для выборок, содержащих более 50 элементов. Совокупности количественных показателей, распределение которых обнаруживалось как ненормальное, описывались с использованием медианы (Me) и интервалов между нижним и верхним квартилями [Q1-Q3].

Для описания номинальных данных приводились абсолютные значения и процентные доли. В ходе анализа производился расчет 95% доверительного

интервала (95% ДИ). Сравнение независимых совокупностей проводилось с применением U-критерия Манна-Уитни в тех случаях, когда данные не подчинялись нормальному распределению. Для сравнения номинальных данных использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистическая значимость принималась при уровне значимости $p\text{-value} < 0,005$.

Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в декабре 2022 года.

Результаты

В работу было включено 74 пациента с течением коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне хронической патологии пищеварительной системы – исследуемая группа, а также 30 больных с течением коронавирусной инфекции COVID-19 без сопутствующей соматической патологии – контрольная группа.

Среди пациентов с патологией желудочно-кишечного и гепатобилиарного трактов преобладали подростки от 13 до 17 лет 29 дней (25/33,8%), детей в возрасте младше года было 20 (27%),

1–3 лет – 14 (18,9%), 4–7 лет – 8 (10,8%), 8–12 лет – 7 (9,5%). В группе контроля преобладали дети младшего школьного возраста – 9 детей (30%) 8–12 лет и дошкольники – 9 детей (30%) 4–7 лет, детей в возрасте 1–3 года было 8 (26,7%), младше года – 4 (13,3%).

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу: мальчиков – 46 (62,2%) в исследуемой группе и 12 (60%) в группе контроля ($p=0,051$).

Заболевания пищеварительной системы у наблюдавшихся больных представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Хроническая патология пищеварительной системы у детей с течением COVID-19 (n=74)

Table 1.

Chronic digestive system pathology in children with the course of COVID-19 (n=74)

Гастроэнтерологическая патология Digestive system pathology n=74		Абс/% Abs/%
Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) Inflammatory Bowel Diseases (IBD)		26/35,1
Язвенный колит		14/18,9
Болезнь Крона		12/16,2
Поражение печени и желчевыводящих путей Liver and Biliary Tract Disorders		13/17,6
Холестатический гепатит на фоне билиарной атрезии		3/4,1
Хронический криптогенный гепатит		2/2,7
Хронический гепатит С		1/1,4
Цирроз печени в исходе билиарной атрезии		2/2,7
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита		2/2,7
Цирроз печени неуточненной этиологии		1/1,4
Врожденный фиброз печени		1/1,4
Фиброз печени на фоне болезни Вильсона-Коновалова		1/1,4
Пороки развития желудочно-кишечного тракта Congenital Anomalies of the Gastrointestinal Tract		12/16,2
Болезнь Гиршпрунга		6/8,1
Атрезия ануса и прямой кишки		5/6,8
Атрезия пищевода		1/1,4
Другие заболевания пищеварительной системы Other Digestive System Diseases		12/16,2
Кишечный свищ		2/2,7
Непроходимость пищевода		2/2,7
Фибринозный эзофагит		1/1,4
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь		1/1,4
Хронический гастродуоденит		1/1,4
Полипы желудка		1/1,4
Функциональное нарушение желудочно-кишечного тракта		1/1,4
Ложная киста поджелудочной железы с острым панкреатитом		1/1,4
Аутоиммунная энтеропатия		1/1,4
Нарушение всасывания в кишечнике неуточненное		1/1,4
Синдром короткой кишки Short Bowel Syndrome		11/14,9

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Гастроэнтерологическая патология Digestive system pathology n=74	Абс/% Abs/%
Тяжесть состояния пациентов по заболеванию пищеварительной системы Severity of patient's condition based on digestive system pathology n=74	
Удовлетворительное	7/9,5
Среднетяжелое	46/62,2
Тяжелое	21/28,4

Как видно из табл. 1, наиболее частой патологией пищеварительной системы у наших пациентов были воспалительные заболевания кишечника (26/35,1%), поражение печени и желчевыводящих путей (13/17,6%), пороки развития желудочно-кишечного тракта (12/16,2%) и синдром короткой кишки (11/14,9%). В исследуемой группе большинство детей (62,2%) находилось в среднетяжелом состоянии по соматическому заболеванию, 28,4% – в тяжелом и 7% детей – в удовлетворительном.

Среди 74 детей с заболеваниями пищеварительной системы у 54 (73%) коморбидность была

представлена только поражением желудочно-кишечного или гепатобилиарного тракта, а у 20 (27%) пациентов, помимо патологии пищеварительной системы, отмечалось наличие также других сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто встречались поражения центральной нервной системы, хронический аспирационный синдром, белково-энергетическая недостаточность, врожденные пороки сердца, а также множественные врожденные аномалии.

Клиническая характеристика COVID-19 у наблюдавшихся больных представлена в табл. 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика COVID-19 у детей с хронической патологией пищеварительной системы (n=74) и у детей контрольной группы (n=30)

Table 2. Clinical characteristics of COVID-19 in children with chronic digestive system pathology (n=74) and in children from the control group (n=30)

Показатель	Группа ЖКТ n=74	Группа контроля n=30	p-value
Пол, мужской n/%, ДИ (95%)	46/62,2 (50,7–72,9)	12/60 (44,1–77,1)	0,051 χ^2 Пирсона
Возраст, месяцы, Ме	67,5 [10,5;170]	112,5 [23;181,5]	0,255 U-критерий Манна-Уитни
Клиническая форма COVID-19, n,%, ДИ (95%)			
Бессимптомно	2 2,7 (0–6,6)	4 13,3 (2,9–26,9)	–
ОРВИ	64 86,5 (77,6–93,7)	23 76,7 (60–91,2)	0,220 χ^2 Пирсона
Пневмония	6 8,1 (2,7–15)	1 3,3 (0–11,5)	–
Гастроэнтерит	2 2,7 (0–6,6)	2 6,7 (0–16,7)	–
Степень тяжести COVID-19, n,%, ДИ (95%)			
Легкая	30 40,5 (29–52,2)	13 43,3 (24,0–61,5)	0,793 χ^2 Пирсона
Средняя	38 51,4 (40,3–62,7)	12 40 (22,9–59,3)	0,294 χ^2 Пирсона
Тяжелая	4 5,4 (1,2–11,1)	1 3,3 (0–11,5)	–
Симптомы COVID-19, n,%, ДИ (95%)			
Лихорадка	63 85,1 (76,3–93,1)	22 73,3 (57,7–88,9)	0,158 χ^2 Пирсона
Головная боль	7 9,5 (3,4–16,9)	4 13,3 (3,2–28)	–
Ринит	63 85,1 (76,3–92,6)	22 73,3 (55,9–87,5)	0,158 χ^2 Пирсона
Боль в горле	20 27 (17,3–37)	11 36,7 (18,8–54,5)	0,33 χ^2 Пирсона
Кашель	42 56,8 (44,7–67,2)	15 50 (34,3–68,7)	0,53 χ^2 Пирсона
Боль в животе – всего	19 25,7 (15,2–36,6)	0	
Боль в животе – на фоне соматической патологии	16 21,6 (11,8–31,9)	0	
Боль в животе – усиление на фоне COVID-19	3 4,1 (0–9)	0	

Таблица 2.
Table 2.Продолжение
Continuation

Показатель	Группа ЖКТ n=74	Группа контроля n=30	p-value
Рвота- всего	9 12,2 (5,4–20,3)	1 3,3 (0–11,5)	
Рвота – на фоне соматической патологии	7 9,5 (0–6,9)	-	
Рвота – на фоне COVID-19	2 2,7 (0–6,9)	1 3,3 (0–11,5)	
Диарея – всего	27 36,5 (24,6–47,8)	3 10 (0–21,9)	
Диарея – на фоне соматической патологии	23 31,1 (20,3–41,9)	-	
Диарея – усиление на фоне COVID-19	4 5,4 (1,3–11,4)	-	

Как видно из табл. 2, наблюдавшиеся пациенты из обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. У детей с хронической патологией пищеварительной системы в представленной выборке течение коронавирусной инфекции не демонстрировало статистически значимых различий в симптоматике, клинических формах и степени тяжести по сравнению с контрольной группой. Так, одинаково часто SARS-CoV-2 инфекция протекала, преимущественно, в виде ОРВИ в исследуемой и контрольной группе – 86,5% и 76,7%, соответственно ($p=0,220$). Явления гастроэнтерита, связанные с течением COVID-19, были отмечены у 2 (2,7%) из 74 детей с соматической патологией и у 2 (6,7%) из 30 детей контрольной группы. Наиболее частым гастроинтестинальным проявлением COVID-19 в группе детей с хронической патологией пищеварительной системы была диарея (5,4%), реже были отмечены боль в животе (4,1%) и рвота (2,7%), при этом ни в одной группе пациентов не было отмечено случаев возникновения острой хирургической патологии на фоне SARS-CoV-2 инфекции. Распределение по степени тяжести COVID-19 у детей с сопутствующей гастроэнтерологической патологией и соматически здоровых пациентов также не имело статистически достоверных различий и составило 40,5% и 43,3% соответственно для легкой формы коронавирусной инфекции ($p=0,793$) и 51,4% и 40% для среднетяжелой формы COVID-19 ($p=0,294$).

При изучении влияния тяжести гастроинтестинальной и гепатобилиарной патологии на течение

COVID-19 нами было отмечено, что у детей, находящихся в среднетяжелом и тяжелом состоянии по соматическому заболеванию, коронавирусная инфекция более чем у половины больных (59% (95% ДИ 47,8–71,6)) протекала в среднетяжелой и тяжелой форме. В то же время у детей в удовлетворительном состоянии по соматической патологии преобладали бессимптомные и легкие формы SARS-CoV-2-инфекции (71,4% 95% ДИ); среднетяжелая форма COVID-19 регистрировалась лишь в 28,6% случаев (95% ДИ 0–71,4), а тяжелых форм не отмечалось.

Как было ранее показано в таблице 2, всего тяжелая форма SARS-CoV-2 инфекции была зафиксирована у 4 (5,4%) из 74 больных с соматической патологией. У всех этих пациентов отмечалось наличие двух и более соматических заболеваний. Кроме того, указанные больные находились в тяжелом состоянии по поводу основного заболевания еще до развития COVID-19. Патология пищеварительной системы у них была представлена холестатическим гепатитом и рецидивирующим холангитом на фоне врожденного порока развития желчного пузыря (1), синдромом короткой кишки в исходе некротизирующего энтероколита (1) и хронической кишечной непроходимостью в исходе многократных оперативных вмешательств у больных с субтотальной формой болезни Гиршпрунга (2).

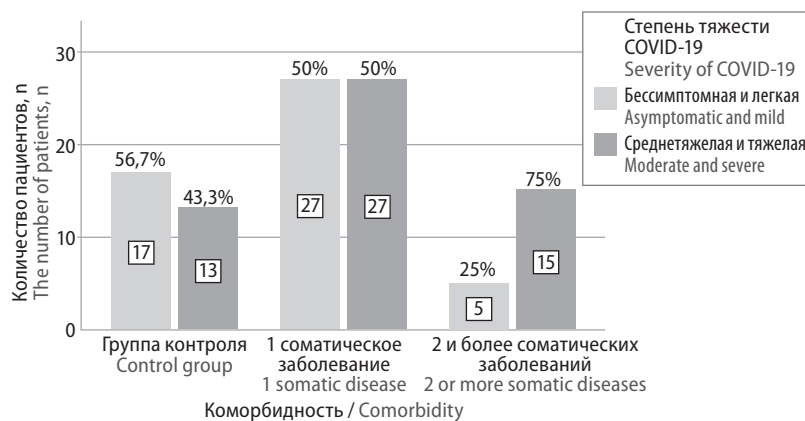
Получив такие результаты, мы решили изучить влияние, оказываемое множественной соматической патологией на течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (рис. 1).

Рисунок 1.

Влияние коморбидного статуса пациента на степень тяжести COVID-19

Figure 1.

The impact of a patient's comorbid status on the severity of COVID-19



Как видно из представленных данных, у больных с двумя и более соматическими заболеваниями коронавирусная инфекция достоверно чаще протекала в среднетяжелой и тяжелой форме по сравнению с контрольной группой – 75% и 43,3%, соответственно ($p=0,027$). При этом не было выявлено статистически значимых различий в степени тяжести COVID-19 у пациентов с одним сопутствующим соматическим заболеванием по сравнению с контрольной группой ($p=0,588$).

В ходе нашего исследования мы попытались изучить влияние COVID-19 на течение

гастроэнтерологического заболевания. Оказалось, что ухудшение состояния по патологии пищеварительной системы на фоне манифестации COVID-19 отмечалось у 8 (10,8%) из 74 больных с соматической патологией, однако истинную оценку данного явления было дать сложно, т.к. у 7 из 8 пациентов изначально имелось прогрессивное тяжелое течение гастроэнтерологического заболевания.

Лабораторные показатели (клинический, биохимический анализ крови и коагулограмма), регистрировавшиеся у наблюдавшихся больных представлены в табл. 3.

Таблица 3.

Лабораторные изменения в анализах крови у детей с хронической патологией пищеварительной системы и у пациентов из контрольной группы на фоне течения COVID-19

Примечание:

СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ПКТ – прокальцитонин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Table 3.

Laboratory changes in blood test results among children with chronic pathology of the digestive system and patients in the control group during the course of COVID-19

Показатель	Группа ЖКТ N=74	Группа контроля N=30	p-value
Клинический анализ крови n,%, ДИ (95%)			
Анемия	33 45,8 (34,8–57,3)	8 26,7 (12,5–43,3)	0,62 χ^2 Пирсона
Тромбоцитопения	5 6,9 (1,5–13,3)	3 10 (0–22,6)	–
Тромбоцитоз	2 2,8 (0–7,1)	1 3,3 (0–10,7)	–
Лейкопения	22 30,6 (20,3–41,7)	8 26,7 (11,5–42)	0,725 χ^2 Пирсона
Лейкоцитоз	5 6,9 (1,4–13,2)	0	–
Нейтропения	21 29,2 (19,1–40)	6 20 (7,1–34,5)	0,339 χ^2 Пирсона
Нейтрофилез	7 9,7 (3–16,9)	1 3,3 (0–11,5)	–
Лимфопения	30 41,7 (31,5–53,4)	9 30 (13,8–45,8)	0,269 χ^2 Пирсона
Биохимический анализ крови и коагулограмма – частота повышения показателей n,%, ДИ (95%)			
Д-Димер	10 (из 60) 17,2 (8,3–27,8)	2 (из 17) 11,8 (0–28,6)	–
Фибриноген	8 (из 68) 11,8 (4,6–19,4)	1 (из 17) 5,9 (0–18,8)	–
СРБ	33 (из 73) 45,2 (33,3–56,8)	12 (из 28) 42,9 (22,2–63,6)	0,832 χ^2 Пирсона
ИЛ-6	15 (из 43) 34,9 (21,6–48,7)	5 (из 13) 38,5 (10–66,7)	0,814 χ^2 Пирсона
ПКТ	24 (из 38) 63,2 (47,5–76,9)	5 (из 9) 55,6 (22,2–87,5)	0,673 Точный критерий Фишера
АЛТ	13 18,8 (9,9–28,6)	1 (из 28) 3,6 (0–12)	–
АСТ	29 (из 69) 37,7 (5,8–49,3)	7 (из 28) 25 (10–42,3)	0,232 χ^2 Пирсона
Гипоальбуминемия	5 (из 73) 6,8 (1,4–13,6)	5 (из 29) 17,2 (4,5–33,3)	0,111
Биохимический анализ крови и коагулограмма – средние показатели, Ме			
Д-Димер, нг/мл	218 [134;479,25]	117 [89,5;314,5]	0,231 U-критерий Манна-Уитни
Фибриноген, г/л [2–4,3]	2,9 [2,27;3,62]	2,71 [2,29;3,62]	0,742 U-критерий Манна-Уитни
СРБ, мг/л [0–5]	5,62 [1,02;15,47]	2,96 [0,55;9,79]	0,439 U-критерий Манна-Уитни
ИЛ-6, пг/мл [0–7]	5,88 [2,27;14,37]	3,84 [3,12;0,12]	0,854 U-критерий Манна-Уитни

Таблица 3. Продолжение
Table 3. Continuation

Показатель	Группа ЖКТ N=74	Группа контроля N=30	p-value
ПКТ, нг/мл [0–0,05]	0,107 [0,05;0,226]	0,068 [0,042;0,116]	0,167 U-критерий Манна-Уитни
АЛТ, Ед/л [0–45]	23 [11,5;35,50]	13 [9,25;19,5]	0,014 U-критерий Манна-Уитни
АСТ, Ед/л [0–42]	34 [21,5;57,50]	25 [18;46,75]	0,051 U-критерий Манна-Уитни

Рисунок 2.

Продолжительность выделения вируса SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести COVID-19 у пациентов с хронической патологией пищеварительной системы по сравнению с группой контроля

Figure 2.

Duration of SARS-CoV-2 shedding in relation to the severity of COVID-19 in patients with chronic pathology of the digestive system compared to a control group

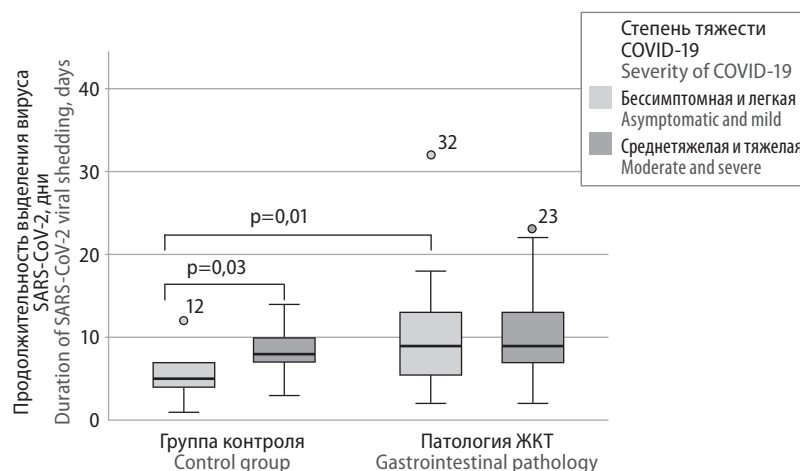
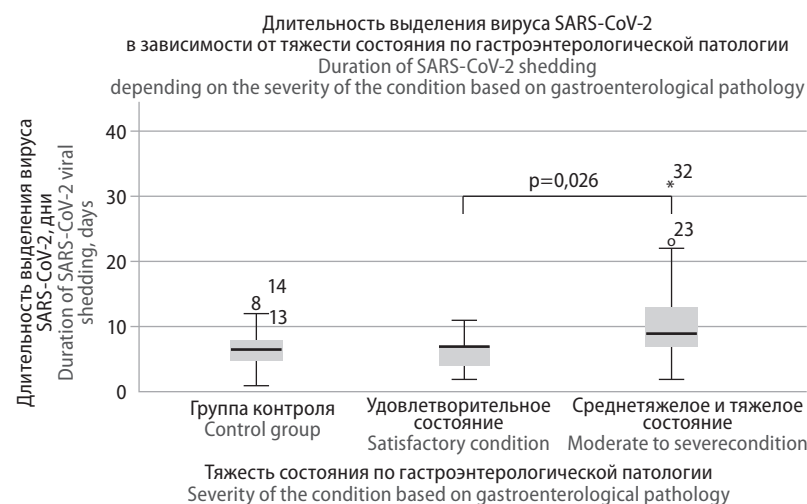


Рисунок 3.

Длительность выделения вируса SARS-CoV-2 в зависимости от тяжести состояния по заболеванию пищеварительной системы

Figure 3.

Duration of SARS-CoV-2 shedding depending on the severity of the condition based on digestive system pathology



Как следует из приведенных данных, достоверных различий, как в частоте регистрации, так и выраженности отклонений от нормы лабораторных показателей у больных с хронической патологией пищеварительной системы и детей из контрольной группы не отмечалось.

Далее нами была изучена продолжительность выделения вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки у детей с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта. Оказалось, что РНК вируса SARS-CoV-2 выявлялась у детей с хронической гастроэнтерологической патологией в целом по группе достоверно дольше, чем в контрольной группе – 9 [6;13] против 6,5 [5;8] дней, соответственно ($p=0,002$). Получив такие данные, мы решили изучить взаимосвязь продолжительности выделения

вируса SARS-CoV-2 и степени тяжести COVID-19 (рис. 2).

Как видно из рисунка, длительность выделения вируса среди детей с легкой формой COVID-19 была достоверно больше в группе с гастроэнтерологическими заболеваниями по сравнению с группой контроля – 9 [5,25;13] и 5 [4;7] дней, соответственно ($p=0,01$). Однако продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 у детей со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 не отличалась в двух сравниваемых группах, составив 9 [7;13,25] дней для группы с патологией пищеварительной системы и 8 [6,5;11] дней для контрольной группы ($p=0,260$).

Далее мы определили продолжительность обнаружения вируса SARS-CoV-2 в зависимости от характера основного заболевания. Нами было

выявлено достоверно более длительное выделение вируса у детей с синдромом короткой кишки – 11[9;14] дней, а также у детей с пороками развития ЖКТ – 11,5 [7,25;15,5] дней по сравнению с пациентами, страдающими ВЗК – 9 [6;12,25], поражением печени – 9 [4;11] и другими заболеваниями пищеварительного тракта – 7 [6;12,5] дней ($p=0,014$). Отмечалась тенденция к более длительному выделению вируса у детей, перенесших оперативное вмешательство по поводу патологии ЖКТ ($n=37$) – 10 [7;14] дней, по сравнению с группой детей, не подвергавшихся оперативному лечению ($n=37$) – 7 [6;11] дней, однако статистически достоверных отличий не выявлено ($p=0,052$).

Мы также изучили длительность выделения вируса SARS-CoV-2 в зависимости от тяжести состояния по основному заболеванию (рис. 3).

Оказалось, что сроки обнаружения вируса у детей в удовлетворительном состоянии по заболеванию пищеварительного тракта не отличались от таковых для пациентов из группы контроля – 7 [3;7] и 6,5 [5;8] дней, соответственно ($p=0,662$). При этом больные в среднетяжелом и тяжелом состоянии по гастроэнтерологической патологии выделяли вирус 9 [7;13] дней, что достоверно дольше, чем длительность выделения вируса у детей в удовлетворительном состоянии по заболеванию пищеварительной системы и у детей из группы контроля ($p=0,026$).

Обсуждение

В ряде ранее опубликованных работ было высказано мнение о предрасположенности пациентов с хронической патологией желудочно-кишечного и гепатобилиарного тракта к более тяжелому течению новой коронавирусной инфекции [9, 10]. Однако проведенное нами исследование показало, что дети с хроническими заболеваниями пищеварительной системы, в том числе получающие иммуносупрессивную терапию, в целом не были подвержены риску более тяжелого течения COVID-19 в сравнении с группой контроля (дети с течением коронавирусной инфекции COVID-19 без сопутствующей соматической патологии), так как не было обнаружено статистически достоверных отличий в клинических формах, степени тяжести SARS-CoV-2 инфекции и частоте отклонений лабораторных показателей. Полученные нами данные соотносятся с результатами некоторых отечественных и зарубежных работ [11, 12].

Клинические проявления SARS-CoV-2 инфекции в виде гастроэнтерита у пациентов с хронической патологией пищеварительного тракта отмечались реже, чем в группе контроля и составили 2,7%, что значительно меньше частоты гастроинтестинальных проявлений COVID-19, описанных в других работах [13, 14]. Возможно, разница в полученных результатах связана с меньшей выборкой пациентов в нашем исследовании.

Фактором риска более тяжелого и длительного течения COVID-19 оказался не сам факт наличия заболевания пищеварительной системы, а его тяжелое неконтролируемое течение, а также наличие

Нашей задачей также было изучить влияние иммуносупрессивной терапии на течение коронавирусной инфекции у детей с патологией желудочно-кишечного и гепатобилиарного тракта. Среди всех детей из исследуемой группы 21 пациент (28,4%) получал иммуносупрессивную терапию, при этом 10 из них проходили комбинированное лечение биологическими и иммунорегуляторными препаратами: преднизолон (9), азатиоприн (12), циклоспорин (2), такролимус (1), адалимумаб (4), инфликсимаб (2), ведолизумаб (1). На фоне заболевания COVID-19 дозы и режим введения иммунодепрессантов не изменялись.

У больных, получавших иммуносупрессивную терапию, не было зафиксировано случаев тяжелого течения коронавирусной инфекции, которая в 95,2% (95% ДИ 83,3–100) случаев протекала в виде ОРВИ – в легкой 38,1% (95% ДИ 17,6–60) или среднетяжелой форме – 61,9% (95% ДИ 40–82,4). Применение иммуносупрессивной терапии не влияло на продолжительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 в носоглоточных мазках – средняя длительность выделения вируса составила 9 дней как у больных, получавших иммунодепрессанты, так и у детей без иммуносупрессивной терапии по поводу заболеваний пищеварительной системы ($p=0,626$).

Исход коронавирусной инфекции COVID-19 у всех детей из представленной выборки – выздоровление, летальных случаев не зарегистрировано.

двух и более коморбидных состояний, определяющих тяжелое состояние пациента до манифестации COVID-19. Так, нами было показано, что у детей, находящихся в среднетяжелом и тяжелом состоянии по соматическому заболеванию, коронавирусная инфекция более чем в половине случаев протекает в среднетяжелой и тяжелой форме, в то время как для детей в удовлетворительном состоянии по соматической патологии характерны бессимптомные и легкие формы SARS-CoV-2-инфекции. Также установлено, что у больных с двумя и более коморбидными патологиями коронавирусная инфекция достоверно чаще протекает в среднетяжелой и тяжелой форме по сравнению с контрольной группой – в 75% и 43,3% случаев, соответственно. Более того, все тяжелые формы SARS-CoV-2 инфекции в данном исследовании были зарегистрированы у детей с двумя и более сопутствующими соматическими заболеваниями. Влияние коморбидности на течение SARS-CoV-2 инфекции отмечено также в работах других исследователей [13, 15, 16, 17].

В свою очередь, влияние COVID-19 на усугубление соматического заболевания остается предметом для дальнейших исследований, т.к. ухудшение состояния на фоне коронавирусной инфекции отмечалось у 8 (10,8%) пациентов, 7 из которых имели тяжелое прогрессивное течение заболевания пищеварительного тракта до манифестации COVID-19, что не позволяет достоверно связать изменение состояния пациентов с инфицированием SARS-CoV-2.

В связи с проведением иммуносупрессивной терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, аутоиммунной энтеропатией и поражением печени, существуют обоснованные опасения относительно повышенного риска инфицирования и более тяжелого течения у них коронавирусной инфекции [16, 18].

Тем не менее, в нашей работе не было выявлено данных, свидетельствующих о более тяжелом или затяжном течении COVID-19 среди пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в сравнении с больными, не получающими иммунодепрессанты для лечения заболеваний пищеварительного тракта, аналогичные результаты были получены в зарубежных исследованиях [18–21]. Полученные данные могут быть объяснены сниженной вероятностью развития гипервоспалительного синдрома, индуцированного вирусом SARS-CoV-2, что потенциально может уменьшать риски тяжелого течения COVID-19.

Отличительной особенностью группы пациентов с хроническими заболеваниями пищеварительной системы являлось более длительное обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки по сравнению с группой контроля – 9 и 5 дней соответственно ($p=0,01$), что соотносится с предположением академика В.Ф. Учайкина и соавторов о влиянии хронической гастроэнтерологической патологии на более длительную персистенцию возбудителей инфекционных заболеваний [22]. При этом длительность выделения вируса у детей в удовлетворительном состоянии по гастроэнтерологической патологии не отличается от таковой у пациентов из контрольной группы и составила 7 и 6,5 дней, соответственно. Различия в продолжительности обнаружения РНК

SARS-CoV-2 в исследуемой группе по сравнению с группой контроля отмечалось за счёт больных со среднетяжелой и тяжелой формой заболеваний пищеварительного тракта, у которых она составила в среднем 9 дней. Также среди пациентов с хронической патологией пищеварительной системы было выявлено достоверно более длительное выделение вируса у детей с синдромом короткой кишки и пороками развития ЖКТ – 11 и 11,5 дней, соответственно. Было выдвинуто предположение, что данная закономерность связана с наличием оперативного вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта в анамнезе, т.к. все пациенты с синдромом короткой кишки и пороками развития ЖКТ были прооперированы в разные сроки до манифестации COVID-19 – обнаружена тенденция к более длительному выделению вируса у оперированных детей – 10 дней против 7 дней у не оперированных пациентов, однако при статистическом анализе достоверных отличий выявлено не было. Для более точной оценки влияния оперативного вмешательства по поводу гастроэнтерологической патологии на длительность выделения вируса SARS-CoV-2 у детей необходимо проведение исследования на большей выборке пациентов. Мы предполагаем, что влияние на длительность выделения вируса SARS-CoV-2 у пациентов с синдромом короткой кишки и пороками развития ЖКТ может оказывать резекция участков кишки с соответствующим уменьшением клеток иммунной системы, представленных в большом количестве в стенке кишечника, состав кишечной микробиоты, а также дефицит нутриентов и микроэлементов, часто наблюдаемый у данной группы пациентов. Выдвинутые предположения требуют проведения дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, пациенты с хронической патологией пищеварительной системы, в том числе получающие иммуносупрессивную терапию, по-видимому, не подвержены повышенному риску тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, однако у них отмечается пролонгированное выделение РНК SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой, составляя

в среднем 9 дней. Факторы, определяющие риск тяжелого течения SARS-CoV-2 инфекции у детей с заболеваниями пищеварительной системы, соответствуют факторам риска для популяции в целом – это коморбидные состояния в виде двух и более сопутствующих патологий, а также пациенты, находящиеся в тяжелом состоянии по поводу соматического заболевания.

Литература | References

1. Lan J., Ge J., Yu J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215–220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
2. Kharitonova L.A., Osmanov I.M., Ploskireva A.A., Solodovnikova O.N., Milova Yu.E. Digestional diseases in Covid-19 in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):53–66. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66.
Харитонов Л.А., Османов И.М., Плоскирева А.А., Солодовникова О.Н., Милова Ю.Е. Поражения органов пищеварения при Covid-19 у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):53–66. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66.
3. Yakovenko E.P., Iakovenko A.V., Ivanov A.N., Agafova N.A. Pathology of the digestive tract and liver with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 19–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23.
Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4): 19–23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23.
4. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;526(1):135–140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.

5. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–192. doi: 10.1007/s11684–020–0754–0.
6. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;5(7): e6. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30160–6]. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667–678. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30126–6.
7. Dong Z.Y., Xiang B.J., Jiang M., Sun M.J., Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(1):67–76. doi: 10.1097/MCG.0000000000001424.
8. Clinical Protocol for the Treatment of Children with the New Coronavirus Infection (COVID-19) Undergoing Inpatient Treatment in Medical Organizations of the State Health System of the City of Moscow / Edited by A.I. Khripun. Moscow. GBU «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. 92 p. (In Russ.) Available at: <https://niiioz.ru/upload/iblock/0d4/0d4da6c53a332fb4a594b5fd52bae41b.pdf> (accessed: 29.10.2024)
Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Под редакцией А.И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022–92 с. URL: <https://niiioz.ru/upload/iblock/0d4/0d4da6c53a332fb4a594b5fd52bae41b.pdf> (дата обращения: 29.10.2024).
9. D’Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Systematic Review on Inflammatory Bowel Disease Patients With Coronavirus Disease 2019: It Is Time to Take Stock. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(12):2689–2700. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.003.
10. Singh S., Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):768–771.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
11. Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G. et al. Interim guidelines: " Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19) " *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(3–2):120–152. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed202023032120.
Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина.* 2020;23(3–2):120–152. doi: 10.17116/profmed202023032120.
12. Ludvigsson J.F., Axelrad J., Halfvarson J. et al. Inflammatory bowel disease and risk of severe COVID-19: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(2):177–192. doi: 10.1002/ueg2.12049.
13. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMISIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(3):5–82. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–5–82.
Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(3):5–82. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–5–82.
14. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
15. Choi J.H., Choi S.H., Yun K.W. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2022;37(5): e35. Published 2022 Feb 7. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e35.
16. Brenner E.J., Ungaro R.C., Geary R.B. et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology.* 2020;159(2):481–491.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
17. El Ouali S., Philpott J., Vargo J., Regueiro M. COVID-19 in patients with IBD and pancreaticobiliary disorders. *Cleve Clin J Med.* Published online August 27, 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc062.
18. Amiot A., Rahier J.F., Baert F. et al. The Impact of COVID-19 on Patients with IBD in a Prospective European Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2023;17(1):37–48. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac091.
19. Magro F., Nuzzo A., Abreu C. et al. COVID-19 in gastroenterology: Where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(7):750–765. doi: 10.1002/ueg2.12115.
20. Turner D., Huang Y., Martín-de-Carpi J. et al. Corona Virus Disease 2019 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(6):727–733. doi: 10.1097/MPG.0000000000002729.
21. Efe C., Dhanasekaran R., Lammert C. et al. Outcome of COVID-19 in Patients With Autoimmune Hepatitis: An International Multicenter Study. *Hepatology.* 2021;73(6):2099–2109. doi: 10.1002/hep.31797.
22. Uchaikin V.F., Talalaev A.G., Novikova A.V., Levitsky M.V. The Role of Rotaviruses in Chronic Gastroenterological Pathology in Children. *Pediatric Infections.* 2003. No. 1. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rotavirusov-v-hronicheskoy-gastroenterologicheskoy-patologii-u-detey> (accessed: 29.10.2024)
Учайкин В.Ф., Талалаев А.Г., Новикова А.В., Левитский М.В. Роль ротавирусов в хронической гастроэнтерологической патологии у детей // *Детские инфекции.* 2003. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rotavirusov-v-hronicheskoy-gastroenterologicheskoy-patologii-u-detey> (дата обращения: 29.10.2024).