

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАРЕИ В ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД COVID-19

З.А. Хохлова<sup>1</sup>, Р.А. Гилева<sup>1</sup>, Т.В. Середа<sup>1</sup>, Н.М. Жилина<sup>1</sup>, А.А. Келлер<sup>2</sup>, В.Н. Карпова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

<sup>2</sup> Гороская клиническая инфекционная больница № 8, Новокузнецк, Россия

### Clinical aspects of diarrhea during the pandemic of COVID-19

Z.A. Khokhlova<sup>1</sup>, R.A. Gileva<sup>1</sup>, T.V. Sereda<sup>1</sup>, N.M. Zhilina<sup>1</sup>, A.A. Keller<sup>2</sup>, V.N. Karpova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – the branch office of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

<sup>2</sup> Municipal Clinical Infectious Diseases Hospital № 8, Novokuznetsk City, the Russian Federation

### Резюме

*Цель.* Изучить клинические особенности диарейного синдрома у взрослых больных, связанного с коронавирусной инфекцией COVID-19.

*Материалы и методы.* Проведен анализ медицинских карт 56 больных в возрасте 26–81 лет, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции в Городскую клиническую инфекционную больницу № 8 (не репрофилирована под госпиталь для лечения больных с COVID-19) за август 2020 г. – февраль 2021 г. и имеющих причинно-следственную связь с COVID-19. Применяли рутинные методы диагностики, бактериологическое и ИФА-исследование кала на возбудителей диареи, ИХА на содержание токсинов А и В *Clostridium difficile*; исследование сыворотки крови методом ИФА и носоглоточных мазков методами ИХА и ПЦР на маркеры SARS-COV-2. Статистическую обработку проводили с использованием лицензионного статистического пакета IBM SPSS Statistics-22.

*Результаты.* Установлено, что в период пандемии COVID-19 у взрослых больных в 51,8% случаев диарея была одним из клинических проявлений COVID-19 (группа 1), в 48,2% развилась после перенесенного заболевания COVID-19 и массивной антибиотикотерапии (группа 2). В группе 2 у 12 пациентов диагностирована клостридиальная инфекция, у 15 – антибиотик-ассоциированная диарея. Наибольшая тяжесть клинических проявлений регистрировалась при клостридиальной инфекции. Заболевание характеризовалось большей выраженностью колитического синдрома, значительным ускорением СОЭ, гиперлейкоцитозом в гемограмме, гипопропротеинемией и гипоальбуминемией. Отягощающими факторами явились сочетанная коморбидная патология и возраст старше 55 лет.

*Заключение.* Следует дифференцированно подходить к оценке диарейного синдрома у больных с ковидом. Учитывая побочные эффекты массивной антибактериальной терапии, в комплекс обследования необходимо включать исследование кала на патогенную флору, в том числе *Clostridium difficile*, и проводить коррекцию терапии с применением пробиотических и антиклостридиальных препаратов.

### Abstract

*The aim.* To investigate the clinical peculiarities of adult patients with diarrheal syndrome, associated with coronavirus infection COVID-19.

*The materials and methods.* There has been carried out the analysis of 56 patients aged 26-81 years, hospitalized with acute enteric infection at the Municipal Infectious Diseases Hospital №8 (not reprofiled as hospital for the treatment of coronavirus infection COVID-19 patients) in the course of August 2020 – February 2021 and the patients with cause-effect relationship with COVID-19. There have been used the routine diagnostic methods, the analysis of feces for causative agents of diarrhea was tested by the methods of bacteriological and immunoenzymatic analysis, the analysis of feces for toxins A and B *Clostridium difficile* was tested method of immunochromatographic assay; the blood serum was tested by method of immunoenzymatic analysis and the analysis of nasopharyngeal swabs was tested by immunochromatographic assay and PCR test for markers SARS-COV-2. The statistical material treatment has been done using Statistical Package of IBM SPSS Statistics-22.

*The results.* There have been registered 51,8% of cases – diarrhea as one of the clinical manifestations of COVID-19 in adult patients (the first group of patients), in 48,2% of cases – diarrhea as a result of recently treated COVID-19 and a massive course of antibiotics (the second group of patients). In the second group 12 patients have been diagnosed with clostridial infection, 15 patients – with antibiotic-associated diarrhea. There has been registered the main severity of clinical manifestations in patients with clostridial infection. The disease being characterized by severity of colitis syndrome, the blood sedimentation rate increasing, hyperleukocytosis in haemogram, hypoproteinemia and hypoalbuminemia. The aggravating factors are combined comorbidity and patients aged over 55 years.

*The conclusion.* There should be used the differential approach for diarrheal syndrome in patients with coronavirus infection. Taking into account the massive course antibiotics' side effects, the analysis of feces for pathogenic flora must be included into the medical examinations such as *Clostridium difficile* and the course of probiotic and anticlostridial medicines should be done.

**Ключевые слова:** COVID-19, диарея, коморбидные заболевания, антибактериальная терапия, дисбиоз, антибиотик-ассоциированная диарея, клостридиальная инфекция.

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила целый ряд вопросов перед специалистами разных профилей. Практикующие врачи столкнулись с необычными для респираторной вирусной инфекции клинико-лабораторными симптомами, повлекшими необходимость поиска оптимальных подходов к диагностике и терапии, в том числе применению антибиотикотерапии (АБТ). В настоящее время на основании изучения особенностей патогенеза COVID-19 эту инфекцию относят к полисистемным заболеваниям. Вирус SARS-COV2 внедряется в клетки-мишени, на поверхности которых расположен рецептор АСІ-2, в присутствии трансмембранной сериновой протеазы. Такие клетки обнаружены в альвеолах, эндотелии сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и многих других органов и тканей [1 – 5], накапливаются с возрастом. В исследованиях и метаанализах [1, 2, 4 – 7] показано, что нуклеокапсидный белок вируса определяется в эпителиоцитах слизистых кишечника, РНК SARS-COV-2 обнаруживается в кале пациентов и является доказательством того, что данный патоген может способствовать развитию симптомов гастроэнтероколита. В ряде публикаций указано, что симптомы со стороны ЖКТ могут быть единственным клиническим проявлением инфекции COVID-19 или сочетаться с симптомами поражения других органов, предшествуя им либо развиваясь одновременно [1 – 10]. К таким проявлениям относят тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, боли в животе, диарею.

Сочетание нескольких патологических состояний, т.е. коморбидность, характерно для современного лечебно-диагностического процесса. Доказана связь между высокой коморбидностью и риском смертности больных хроническими заболеваниями. К ним относят сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и др. [11]. Пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ входят в группу риска по развитию кишечной формы COVID-19 [4,12].

Нежелательные явления терапии противовирусными, антибактериальными препаратами могут также проявляться поражением ЖКТ, вызывая антибиотик-ассоциированные поражения кишечника [13 – 17]. Кроме того, следует учитывать возможность вирусной или вирусно-бактериальной микст-инфекции.

В этой связи актуальна задача профилактики, своевременной диагностики, дифференциальной

**Key words:** COVID-19, diarrhea, comorbid diseases, antibacterial therapy, dysbiosis, antibiotic-associated diarrhea, clostridial infection

диагностики и лечения поражений ЖКТ у пациентов с COVID-19. Проблема представляет также определенный научный интерес в связи с новой рассматриваемой инфекцией.

**Цель исследования** – изучить клинические особенности диарейного синдрома у взрослых больных, связанного с коронавирусной инфекцией COVID-19, на примере пациентов инфекционного стационара.

## Материалы и методы исследования

Проведен анализ медицинских карт 56 больных, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции в Городскую клиническую инфекционную больницу №8 (не перепрофилирована под госпиталь для лечения больных с COVID-19) за период с августа 2020 г. и по февраль 2021 г. и имеющих причинно-следственную связь с COVID-19. Средний возраст пациентов составил 55,9 (от 26 до 81) лет. Лиц женского пола было 35 (62,5%), мужского – 21 (37,5%).

Лабораторная диагностика включала общий анализ крови, мочи, копрограмму, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование кала на сальмонеллез, шигеллез, эшерихиоз, условно-патогенную флору (УПФ). Применяли наборы реагентов для иммуноферментного выявления антигенов ротавирусов «Ротавирус-антиген-ИФА-Бест», норовирусов «Норовирус-антиген-ИФА-Бест» (производитель АО «ВекторБест») в кале. Содержание токсинов А и В *Clostridium difficile* (*C. difficile*) определяли методом ИХА с помощью тест-системы для клинической лабораторной диагностики инфекционных заболеваний *in vitro*: Токсин А + В двойной тест (Duo Toxin A + B-Check-1, производитель «Ведалаб», Франция).

Для выявления РНК SARS-COV-2 проводили исследование носоглоточных мазков методом петлевой амплификации с применением набора реагентов «Изотерм SARS-COV-2-скрин» (производитель АО «Генериум») и методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени «РеалБест РНК SARS-COV-2» (производитель АО «Вектор Бест»). Исследовали сыворотку крови на антитела к SARS-COV-2 с применением набора реагентов для качественного и полуколичественного иммуноферментного определения иммуноглобулинов G к коронавирусу «SARS-COV-2 ИФА-IgG» (производитель ООО «Кампания Алкорбио», г. Санкт-Петербург); набора реагентов ЗАО для учреждений здравоохране-

ния «Эколаб», Московская обл.: Тест-система иммуноферментная для выявления антител класса М к SARS-COV-2 «ИФА- SARS-COV-2-Ат-М»; наборы реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М и класса G к коронавирусу SARS-COV-2 «SARS-COV-2-IgM-ИФА-Бест» и «SARS-COV-2-IgG-ИФА-Бест» (производитель АО «Вектор Бест»); Core tests COVID-19 IgM/IgG Ab Test (производитель China, Core Technology, Ltd).

Применяли инструментальные методы диагностики: рентгенографию или СКТ ОГК, УЗИ ОБП, СКТ ОБП. По показаниям проводили консультацию хирурга.

Статистическую обработку проводили с использованием лицензионного статистического пакета *IBM SPSS Statistics-22* (Лицензионный договор № 2016 0413-1 от 22.04.2016). Графический анализ выполнен в программе *MS Excel-2013*. Нормальность распределений признаков была проверена с помощью расчета характеристик эксцесса и асимметрии. Вычислены описательные статистики в исследуемых группах: среднее (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), медиана (Me), нижний и верхний квартили (25, 75), минимальное и максимальное значения (min, max). Критический уровень значимости различий  $p=0,05$ . Парное сравнение независимых групп проведено с помощью критерия Манна – Уитни.

### Результаты исследования

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы на лихорадку, учащенный жидкий стул, боли в животе, снижение аппетита, слабость. Во всех случаях получены отрицательные резуль-

таты лабораторного исследования на типичных возбудителях острых кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии, вместе с тем, обнаружены явления кишечного дисбиоза. Из анамнеза заболевания было установлено, что 29 пациентов (51,8%) заболели остро, не имели предшествующих приемов каких-либо медикаментозных препаратов – группа 1. У 27 больных (48,2%) развитию диареи предшествовало лечение по поводу подтвержденной коронавирусной инфекции COVID-19 (амбулаторно или в условиях ковидного госпиталя). По данным рентгенографии легких у них была выявлена двусторонняя пневмония, по СКТ – поражение легких 5 – 50%. Все эти пациенты выписаны из госпиталя после двух отрицательных результатов ПЦР носоглоточных мазков на SARS-COV-2. Комплексная терапия включала применение антибиотиков, что позволило считать возникшую диарею как антибиотик-ассоциированные поражения кишечника [13 – 17] – группа 2.

Группа 1. Возраст пациентов: 52,3 (26 – 81) лет, до 50 лет – 41,4%, 50 – 64 года – 31,0%, 65 – 81 год – 27,6%. Преобладали лица женского пола (65,5%). Сопутствующие хронические заболевания отмечались у 88,4% пациентов, наиболее часто – патология сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта и/или гепатобилиарной системы ЖКТ/ГБС (табл. 1). Два и более коморбидных заболевания регистрировались у 15 больных, в 51,7%.

Пациенты госпитализировались в инфекционный стационар в среднем на 6,4 день болезни (2 – 14-й день). Диарея с первого дня заболевания отмечалась у 72,4% больных, с 3 – 8-го дня – у 27,6%;

Таблица 1

Структура коморбидных заболеваний

Коморбидные заболевания	Группа 1 (n=29)		Группа 2 (n=27)			
	абс.	%	КДИ (n=12)		ААД (n=15)	
			абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь, ИБС, стенокардия	13	44,8	9	75,0	7	46,7
Хронические заболевания ЖКТ и ГБС	15	51,7	7	58,3	6	40,0
Сахарный диабет	5	17,2	4	33,3	3	20,0
Хронические заболевания бронхо-легочной системы	3	10,3	3	25,0	–	–
Ревматоидный артрит	1	3,4	3	25,0	–	–
Гипотиреоз	2	6,9	1	8,3	–	–
Ожирение	–	–	–	–	1	6,7
Аденома простаты	–	–	1	8,3	–	–
Тромбофлебит, варикозное расширение вен нижних конечностей	1	3,4	1	8,3	1	6,7
Онкологические заболевания	4	13,8	1	8,3	–	–
Хроническая почечная недостаточность	1	3,4	1	8,3	1	6,7
ВИЧ-инфекция	1	3,4	1	8,3	1	6,7
Отсутствуют	4	11,6	1	8,3	3	20,0



сопровождалась болевым абдоминальным синдромом в 100% случаев (3 больным понадобился осмотр хирурга для исключения хирургической патологии). Жалобы на тошноту предъявляли 35,5%, рвоту — 48,3%, отсутствие аппетита 13,8%. Лихорадка (37,2–39°) была в 86,2% случаев, слабость — в 58,6%. В 34,5% отмечался кашель, в 17,2% одышка. По данным рентгенологического исследования или КТ у 27,6% диагностирована пневмония, клинически — еще у 17,2%. В настоящее время такой симптомокомплекс рассматривается как нарушение оси «легкие — кишечник» [5].

В гемограмме: значимое ускорение СОЭ (15–55 мм/час) регистрировалось у 58,6%, практически во всех этих случаях выявлены признаки пневмонии. Средний показатель лейкоцитов был  $7,3 \times 10^9/\text{л}$  (2,0–22,0), выше  $9,0 \times 10^9/\text{л}$  — у 24,1%, ниже  $4,0 \times 10^9$  — у 10,3%; доля палочкоядерных составила 8,3%, сдвиг лейкоцитарной формулы влево выше 10% регистрировался у 20,7% больных. Средний показатель эритроцитов составлял  $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$  (2,9–5,27), ниже 4,0 был у 6,9%; тромбоцитов —  $174,9 \times 10^9/\text{л}$  (80–427), снижен у 55,2% больных.

При исследовании копрокультуры обнаружено снижение количества представителей нормальной микробиоты кишечника, идентифицированы представители транзитной микрофлоры: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* в низких титрах.

Во всех наблюдениях получен положительный результат исследования мазков на SARS-COV-2, взятых при госпитализации. У 3 пациентов, помимо РНК, обнаружены антитела IgM и IgG к SARS-COV-2 (на 10-й и 14-й дни болезни). Перевод в ковидный госпиталь осуществлялся на 3,9 (2–7) день пребывания в стационаре.

В группе 2 у ряда пациентов обнаружены токсины А и/или В *C.difficile*, на основании чего больные были разделены на две подгруппы: кластридиальная инфекция (КДИ) — 12 больных (44,4%) и антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) — 15 больных (55,6%). Сравнительный анализ этих подгрупп показал следующее. Средний возраст составил 61,8 (53–77) и 57,9 (39–73) лет. В обеих подгруппах преобладали женщины, с одинаковой частотой (58,3% и 60%). Частота коморбидных заболеваний была выше при КДИ, спектр патологии шире (см. табл. 1). Два и более коморбидных состояния отмечались у больных с КДИ в 75,0% (9 больных), с ААД — в 40,0% (6 больных). Преобладали сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, хронический колит) и гепато-билиарной системы (ГБС) (состояние после холецистэктомии, хронический холецистит, хро-

нический гепатит, цирроз печени в исходе ХГС), сахарный диабет.

Из анамнеза выявлено, что у 8 больных данная госпитализация по поводу диареи повторная (у 1 пациентки — третья), с интервалом 7–21 день, что составило 33,3% при КДИ и 26,7% при ААД.

При поступлении состояние больных во всех случаях было средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, диареи, эксикоза 1–2 ст., которые были более выражены у больных с КДИ (рис. 1). Начало диарейного синдрома на фоне антибиотикотерапии (АБТ) чаще отмечалось при ААД. У пациентов с КДИ диарея развивалась как на фоне АБТ, так и сразу после её завершения, или спустя 2–3 недели (рис. 2). Частота диареи в подгруппах статистически не отличалась. Однако при КДИ чаще, чем при ААД, отмечался стул малыми порциями с патологическими примесями и тенезмами (колитический синдром), а при ААД преобладал водянистый характер стула. Обращало на себя внимание частое обнаружение в копрограмме большого количества лейкоцитов и эритроцитов у больных с ААД (40%), что не характерно для идиопатической ААД [13] и нуждается в дальнейшем изучении.

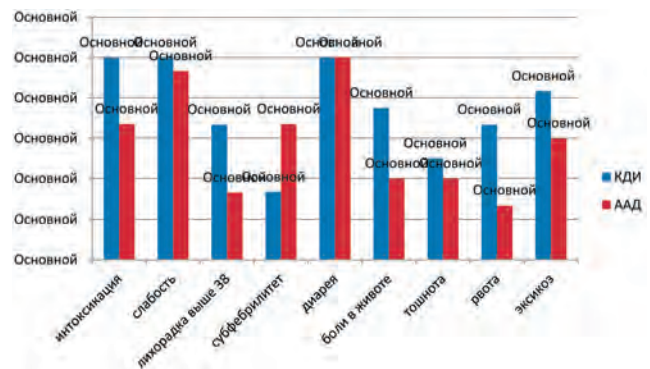


Рис. 1. Жалобы и симптомы при поступлении в стационар у больных с кластридиальной инфекцией (КДИ) и антибиотик-ассоциированной диареей (ААД) (частота, %)

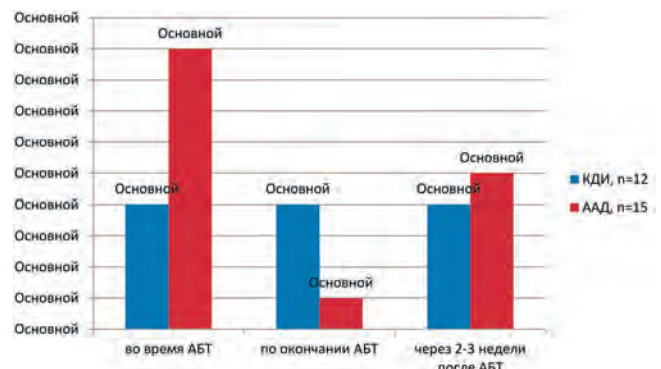


Рис. 2. Сроки начала диарейного синдрома у больных с кластридиальной инфекцией (КДИ) и антибиотик-ассоциированной диареей (ААД)

В общем анализе крови практически у всех пациентов определялись отклонения показателей от нормы. Несколько чаще изменения обнаруживались при КДИ. Лейкоцитоз при КДИ регистрировался в 100% ( $9,8 - 59,7 \times 10^9/\text{л}$ ), при ААД – в 80,0% ( $9,7 - 43,6 \times 10^9/\text{л}$ ), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (10 – 42% – до юных) – в 91,7% и 73,3% случаев соответственно. Ускорение СОЭ (10 – 60 мм/ч) при КДИ отмечалось в 100%, при ААД – в 86,7%. Также выявлялись признаки анемии: при КДИ снижение уровня эритроцитов ( $3,6 - 2,9 \times 10^{12}/\text{л}$ ) в 41,7%, и гемоглобина в 81,8% (112 – 88 г/л), при ААД – в 20% и 53,3% соответственно. Тромбоцитопения ( $172 - 123 \times 10^9/\text{л}$ ) регистрировалась в 66,7% и 46,7%. Из биохимических показателей обращает внимание содержание общего белка – снижение показателя в 100% и 92,3% (64,4 – 40,0 г/л) и гипоальбуминемия – у всех обследованных.

Применение критерия Манна – Уитни для сравнения показателей гемограммы в подгруппах ААД и КДИ выявило значимое различие по содержанию палочкоядерных лейкоцитов:  $U = 40$ ;  $p = 0,027$  (табл. 2).

В таблице 3 представлены описательные статистики показателей гемограммы по группам 1 и 2.

Сравнение показателей гемограммы по группам 1 и 2 с помощью критерия Манна – Уитни позволило выявить статистически значимые различия: по эритроцитам  $U = 185,5$ ;  $p = 0,001$ ; по лейкоцитам  $U = 91,0$ ;  $p < 0,001$ ; по палочкоядерным лейкоцитам  $U = 246,0$ ;  $p = 0,027$ ; по общему белку  $U = 25,0$ ;  $p < 0,001$ ; по альбумину  $U = 4,0$ ;  $p = 0,014$ .

При сравнении группы 1 с подгруппой КДИ найдены значимые различия для признаков: СОЭ  $U = 80,5$ ;  $p = 0,038$ ; эритроциты  $U = 87,0$ ;  $p = 0,013$ ; лейкоциты  $U = 21,0$ ;  $p < 0,001$ ; палочкоядерные лей-

Таблица 2

## Показатели гемограммы у больных группы 2

Статистики		СОЭ (мм/ч)	HGB (г/л)	RBC ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	WBC ( $\times 10^9/\text{л}$ )	MID (%)	PLT ( $\times 10^9/\text{л}$ )	HCT
<i>Подгруппа КДИ</i>								
Среднее		34,4	120,6	3,96	24,0	18,7	186,1	0,35
Стандартное отклонение		16,3	28,9	0,94	15,1	11,6	56,1	0,10
Минимум		10	88	2,90	10	2	124	0,25
Максимум		57	193	6,40	60	42	327	0,53
Процентили	25	18,75	107,00	3,38	13,3	10,0	150,8	0,28
	50	37,50	112,00	3,70	16,6	16,0	165,5	0,33
	75	47,00	134,00	4,30	35,7	28,0	223,0	0,41
<i>Подгруппа ААД</i>								
Среднее		26,2	117,1	3,91	15,1	9,8	209,1	0,31
Стандартное отклонение		17,6	13,5	0,40	9,6	4,6	68,8	0,05
Минимум		4	96	3,30	5	4	123	0,22
Максимум		60	140	4,56	44	20	360	0,37
Процентили	25	14,3	108,0	3,54	9,7	5,0	139,0	0,25
	50	20,5	117,0	3,80	11,3	10,0	206,0	0,32
	75	41,3	126,0	4,30	19,5	13,0	260,0	0,35

Таблица 3

## Показатели гемограммы по группам 1 и 2

Статистики		СОЭ (мм/ч)	HGB (г/л)	RBC ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	WBC ( $\times 10^9/\text{л}$ )	MID (%)	PLT ( $\times 10^9/\text{л}$ )	HCT
<i>Группа 1</i>								
Среднее		21,5	130,9	4,5	7,2	9,5	180,4	0,35
Стандартное отклонение		16,9	21,0	0,8	4,2	8,4	89,4	0,04
Минимум		2	96	3,1	2	2	70	0,27
Максимум		55	185	7,60	21	40	487	0,41
Процентили	25	6,0	114,0	4,0	4,5	3,0	128,0	0,32
	50	16,0	130,0	4,4	5,5	7,0	153,0	0,35
	75	38,0	148,0	4,7	8,9	12,5	209,0	0,38

Статистики		СОЭ (мм/ч)	HGB (г/л)	RBC ( $\times 10^{12}/л$ )	WBC ( $\times 10^9/л$ )	MID (%)	PLT ( $\times 10^9/л$ )	НСТ
Группа 2 (ААД и КДИ)								
Среднее		29,6	118,5	3,9	19,1	13,6	198,9	0,33
Стандартное отклонение		17,2	20,93	,68	12,9	9,26	63,34	0,07
Минимум		4	88	2,90	5	2	123	0,22
Максимум		60	193	6,40	60	42	360	0,53
Процентили	25	15,0	107,8	3,5	10,5	7,0	148,0	0,26
	50	25,0	114,5	3,8	14,1	12,0	171,0	0,33
	75	45,0	128,0	4,3	24,1	17,0	245,0	0,36

коциты  $U=74,0$ ;  $p=0,009$ ; общий белок  $U=2,0$ ;  $p<0,001$ ; альбумин  $U=2,0$ ;  $p=0,032$ .

Сравнение показателей гемограммы группы 1 с подгруппой ААД выявило статистически значимые различия для признаков: гемоглобин  $U=132,0$ ;  $p=0,034$ ; эритроциты  $U=98,5$ ;  $p=0,003$ ; лейкоциты  $U=70,0$ ;  $p<0,001$ ; общий белок  $U=23,0$ ;  $p=0,003$ ; альбумин  $U=2,0$ ;  $p=0,032$ .

Нарушения кишечной микробиоты, соответствующие дисбиозу 2–3 степени, обнаружены у всех больных [13] и характеризовались снижением/отсутствием роста нормальной кишечной палочки (КП) и бифидобактерий, избыточным ростом *Escherichia coli* со сниженными ферментативными свойствами, грибов рода *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *epidermidis* с гемолитическими свойствами, в половине случаев в комбинации с другой флорой: *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*

В результате обследования на маркеры SARS-COV-2 у 7 пациентов получен положительный результат ПЦР (16,7% при КДИ и 33,3% при ААД), и они были переведены для дальнейшего лечения в ковидный госпиталь (реактивация COVID-19 или повторное инфицирование без признаков поражения легких). У 3 из этих больных обнаружены антитела IgM и IgG, у 2 – только IgG. Из числа остальных обследованных больных этой группы у 9 обнаружены IgM и IgG, у 3 – только IgG, у 2 получен отрицательный результат. Таким образом, не во всех случаях сформировался постинфекционный иммунитет; случаи повторного обнаружения РНК SARS-COV-2 спустя небольшой временной интервал после двукратного отрицательного результата ПЦР требуют дальнейшего изучения.

Отмечались различия в подгруппах по течению и исходам заболевания. Так, тяжелая степень заболевания была при КДИ в 41,7%, а при ААД – в 20,0%. В отделение реанимации переведен один больной из подгруппы КДИ (по тяжести основного заболевания, декомпенсации коморбидной патологии) и один – из подгруппы с ААД (в 1-е сутки госпитализации в связи с развившимся токсико-

аллергическим состоянием). При КДИ у двух больных заболевание закончилось летальным исходом.

*Клинический пример.* Больная Б., 56 лет, с 21.09 по 30.09.2020 г. находилась в ковидном госпитале с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лабораторно подтвержденная. Тяжелое течение. Вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести». В общем анализе крови лейкопения (от 22.09 –  $2,6 \times 10^9/л$ , от 25.09 –  $1,6 \times 10^9/л$ ), относительный лимфоцитоз (53,4–38,3%), тромбоцитопения ( $77 \times 10^9/л$  –  $134 \times 10^9/л$ ); показатели гемостаза от 22.09: фибриноген – 4,4 г/л, ПТИ – 88,5, МНО – 1,12; в биохимическом анализе крови 22.09 – 25.09 – 30.09: содержание АСТ/АЛТ – 29/33 – 75/81 – 10/27 Ед/л, общего белка 65–66–55 г/л, альбумина – 43–34 г/л, СРБ 4,9–8,1–19,2 мг/л. Заключение по КТ ОГК от 23.09: картина двусторонней пневмонии, поражение до 25%. В комплексной терапии применялись антибиотики: амоксилав, азитромицин, а также калетра, для купирования диареи – с 27.09 лоперамид, с 28.09 смекта. Мазки на SARS-COV-2 26.09 и 28.09 – отрицательные. Выписана на амбулаторный этап с улучшением.

Из анамнеза заболевания установлено, что жидкий стул с 21.09, рвота с 25.09, боли в животе усилились 01.10, по поводу чего самостоятельно обратилась в инфекционную больницу и была госпитализирована в 12:09 с жалобами на боли в животе, рвоту, водянистый жидкий стул до 15–20 раз в сутки.

Анамнез жизни без особенностей, наличие хронических заболеваний отрицала. При поступлении в инфекционный стационар состояние оценено как средней степени тяжести за счет синдрома интоксикации и гастроэнтерита. Температура  $36,1^{\circ}$ , АД 110/60, ЧД 20/мин, ЧСС 84/мин. Сознание ясное, голос звонкий, питание удовлетворительное, кожные покровы бледные, тургор сохранен. Слизистые полости рта сухие. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, в легких перкуторно звук ле-

точной, дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, болезненный при пальпации по ходу кишечника. Перитонеальные симптомы отрицательны. Стул жидкий, без патологических примесей, диурез не нарушен. Предварительный диагноз: кишечная инфекция неясной этиологии. Назначена инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), энтерально: регидрон, смекта, ципрофлоксацин. 02.10 в 5:00 усиление болей в животе в околопупочной области, по поводу чего осмотрена дежурным врачом. Симптомов острого живота не выявлено, отмечена тенденция к снижению АД 100/60 мм рт. ст. В 9:00 произошло внезапное прекращение сердечной и дыхательной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 30 минут без эффекта, в 9:30 констатирована смерть (через 9 ч 40 мин от момента госпитализации).

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови от 01.10: гемоглобин – 193 г/л, СОЭ – 5 мм/ч, лейкоциты –  $59,7 \times 10^9$ , эритроциты –  $6,4 \times 10^{12}$ , тромбоциты –  $168 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 42%, юные – 4%, сегментоядерные – 23%, лимфоциты – 14%, моноциты – 17%, гематокрит – 0,53 (гиперлейкоцитоз, сдвиг лейкоформулы влево, тенденция к тромбоцитопении). Получен положительный результат ИХА на SARS-COV-2: IgM и IgG, на токсины *S. difficile* A и B.

При патолого-анатомическом исследовании макроскопически выраженные изменения обнаружены со стороны толстой кишки. Стенка толстой кишки отечна на всем протяжении. Слизистая с множественными серо-желтого цвета бляшками диаметром 0,1–0,3 см, на поверхности которых бело-зеленая пленка. Микроскопически – в слизистой толстой кишки множество участков с некрозом эпителия поверхностных отделов, инфильтрированные обильной лейкоцитарной инфильтрацией. На поверхности слизистой – нити фибрина, слизь с обильной лейкоцитарной инфильтрацией. Имеются участки с атрофией слизистой, в стенке отек, рассеянная лимфоидная инфильтрация. Патолого-анатомический диагноз: основное заболевание – тотальный псевдомембранозный колит; осложнения – отек легких, отек головного мозга, дистрофические изменения внутренних органов; сопутствующие заболевания – гипертоническая болезнь (гипертрофия миокарда левого желудочка), очаговый нефросклероз, распространенный артериологипертензионный ангиоз, новая коронавирусная инфекция COVID-19. Причина смерти: полиорганная недостаточность.

В данном случае диарейный синдром развился с первого дня АБТ, назначенной в соответствии с действующими в то время методическими рекомендациями по лечению COVID-19. Пациентка не обследована на клостридиоз и, соответственно, не получала специфической терапии (ванкомицин,

метронидазол) и пробиотики. При этом АБТ продолжалась в прежнем объеме, симптоматическая терапия была без эффекта. Лоперамид был назначен необоснованно, так как при инфекционных диареях не показан. Возможно, патологическому процессу в кишечнике способствовала калетра (побочный эффект препарата), а также вирус SARS-COV-2. Возникшие водно-электролитные нарушения обусловили развитие полиорганной недостаточности, приведшей к летальному исходу. Отсутствие настороженности врачей в отношении ААД, КДИ привело к недооценке тяжести состояния и, как следствие этого, к неадекватной терапевтической тактике.

### Выводы

1. В пандемический период возникновение диареи у взрослых пациентов может быть проявлением COVID-19, что обуславливает обследование пациента на маркеры SARS-COV2 даже при отсутствии симптомов со стороны органов дыхания.

2. При выявлении признаков поражения ЖКТ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией или возникших на фоне/после терапии данного заболевания следует учитывать целый ряд факторов в развитии диареи: обострение хронических воспалительных заболеваний ЖКТ, развитие антибиотик-ассоциированного поражения, вплоть до тяжелой формы – ПМК с риском фатального исхода.

3. Объективными критериями тяжести состояния, наряду с клиническими проявлениями, являются наличие гиперлейкоцитоза, значительно ускоренной СОЭ, гипопротеинемии и гипоальбуминемии. Этой категории больных требуется не только обследование на клостридиальную инфекцию и УПФ, но и назначение с момента поступления соответствующей терапии (метронидазола и/или ванкомицина).

4. Наиболее часто встречающаяся коморбидная патология – хронические заболевания ЖКТ/ГБС и сердечно-сосудистой системы. При тяжелых формах у наблюдавшихся больных регистрировались 2 и более коморбидных заболеваний, а также возраст старше 55 лет, что дает основание считать их отягощающим фактором.

5. Применение АБТ должно быть обосновано доказанным присоединением бактериальных осложнений и проводиться под прикрытием пробиотических препаратов.

### Литература

1. Бахарев, С.Д. COVID-19 и тонкая кишка / С.Д. Бахарев [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 3. – С. 343–347.
2. Бордин Д.С. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения / Д.С. Бордин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 15. – С. 12–16.



3. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 (11.05.2021). — 184 с.

4. Ивашкин, В.Т. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — Т. 30, № 2. — С. 7–13.

5. Новикова, В.П. Ось «легкие — кишечник» и COVID-инфекция / В.П. Новикова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2021. — Т. 19, № 1. — С. 91–96.

6. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G., Zhang F., Liu Q., Li A. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Jan 11;gutjnl-2020-323020.

7. Xiao F., Tang M., Zheng X., et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831–1833.

8. Шенгелия, М.И. Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19 / М.И. Шенгелия [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2020. — Т. 16, № 30. — С. 44–49.

9. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

10. Mak, J. W. Y., Chan, F. K. L. & Ng, S. C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 5, 644–645 (2020).

11. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E. et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology // *Annals of Family Medicine*. 2012 Vol. 10, № 2 P. 142–151.

12. Ведение пациентов с COVID-19. Временные рекомендации. ВОЗ 27.05.2020. info@vrachu.ru

13. Белоусова, Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики / Е.А. Белоусова [и др.] // РМЖ. — 2017. — № 19. — С. 1381–1384.

14. Скворцов, В.В. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея, диагностика и лечение / В.В. Скворцов // Лечащий врач. — 2008. — С. 2–29.

15. Захарова, Н.В. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile* / Н.В. Захарова, Т.С. Филь // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 3. — С. 81–86.

16. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 5. — С. 56–65.

17. Николаева, И.В. Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium Difficile* — инфекции (обзор литературы) / И.В. Николаева, И.В. Шестакова, Г.Х. Муртазина // ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. — 2018. — Т. 3, №1. — С. 34–42.

## References

1. Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, Dbar SR, Parfenov AI. [COVID-19 and the small intestine] *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (3): 343–347.

2. Bordin D.S., Kiryukova M.A., Shengeliya M.I., Kolbasnikov S.V. Infektsiya COVID-19 i organy pishchevareniya [Infection COVID-19 and digestive apparatus] *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16 (15): 12–16.

3. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii [The interim methodological guidelines of the Health Service Ministry of the Russian Federation] *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), version 11 (11.05.2021)*: p.184.

4. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zol'nikova O. YU. s soavt. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) i sistema organov pishchevareniya [New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system.] *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020; 30 (3): 7–13.

5. Novikova V.P., Khavkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. Os' «legkie — kishechnik» i COVID-infektsiya [Axis «lungs — intestine» and COVID-infection] *Infektsionnye bolezni*. 2021; 19(1): 91-96.

6. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G., Zhang F., Liu Q., Li A. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Jan 11;gutjnl-2020-323020.

7. Xiao F., Tang M., Zheng X., et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831–1833.

8. Shengeliya M.I., Ivanova V.A., Vechorko V.I., Averkov O.V., Shapsigova O.A., Bordin D.S. Gastroenterologicheskie proyavleniya u patsientov s infektsiey COVID-19 [Gastroenterological manifestations in patients with COVID-19 infection] *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16(30):44–49.

9. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*. 2020; 158 (6): 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

10. Mak, J. W. Y., Chan, F. K. L. & Ng, S. C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 5, 644–645 (2020).

11. Fortin M., Stewart M., Poitras M.E. et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: Toward a more uniform methodology // *Annals of Family Medicine*. 2012 Vol. 10, № 2 P. 142–151.

12. Care management of patients with COVID-19. Temporary recommendations. World Health Organization(WHO) 27.05.2020. info@vrachu.ru

13. Belousova E.A., Volchkova E.V., Rusanova E.V., Tsodikova O.M. Antibiotik-assotsirovannaya diareya: patogeneticheskie aspekty terapii i profilaktiki [Antibiotic-associated diarrhea: pathogenic aspects of therapy and prevention] *RMZH*. 2017; (19): 381-1384.

14. Skvortsov V. V. Disbioz kishhechnika i antibiotik-assotsirovannaya diareya, diagnostika i lechenie [Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea, diagnostics and treatment] *Lechashchiy vrach*. 2008; 02-29.

15. Zakharova N.V., Fil' T.S. Mikrobiologicheskie i klinicheskie osobennosti infektsii *Clostridium difficile* [Microbiological and clinical peculiarities of infection *Clostridium difficile*] *Infektsionnye bolezni*. 2015; 13(3): 81–86.

16. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. i dr. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu *Clostridium difficile*-assotsirovannoy bolezni [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease] *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26(5): 56–65.

17. Nikolaeva I.V., Shestakova I.V., Murtazina G.Kh. Sovremennyye strategii diagnostiki i lecheniya *Clostridium Difficile* — infektsii (obzor literatury) [Present-day strategies of diagnostics and treatment of *Clostridium Difficile*-infection (literature review)] *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2018; 3(1): 34-42.



*Авторский коллектив:*

*Хохлова Зинаида Александровна* – заведующая кафедрой инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: + 7-913-318-97-03, e-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

*Гилева Раиса Алексеевна* – доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: + 7-923-737-71-68, e-mail: isen1938@yandex.ru

*Сергея Татьяна Васильевна* – доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: + 7-904-377-45-33, e-mail: stv11419@mail.ru

*Жилина Наталья Михайловна* – профессор кафедры организации здравоохранения Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.т.н., профессор; тел.: + 7-951-162-68-84, e-mail: zhilina.ngiuv@yandex.ru

*Келлер Алена Андреевна* – врач-инфекционист Городской клинической инфекционной больницы № 8; тел.: + 7-904-969-0762, e-mail: alyonikill@mail.ru

*Карпова Вероника Николаевна* – врач-бактериолог Городской клинической инфекционной больницы № 8; тел.: + 7-903-985-77-62, e-mail: veronica0602@mail.ru