

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-10

Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки

В.П. Новикова¹, А.В. Полунина¹, С.Л. Баннова¹, А.Л. Балашов^{1,2}, В.В. Дудурич³, Л.Г. Данилов³, А.Е. Блинов¹, О.Н. Варламова¹

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «ГП № 56», Санкт-Петербург, Россия

³ООО «СЕРБАЛАБ», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: исследование последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции является актуальным в настоящее время, многочисленные наблюдения показали, что вирус SARS-CoV-2 поражает в том числе желудочно-кишечный тракт, оказывает влияние на состав кишечной микробиоты и проницаемость кишечной стенки.

Цель исследования: оценить способность синбиотика Максилак® Бэби влиять на качественный и количественный состав кишечной микробиоты и состояние кишечной проницаемости у детей 3–14 лет с инфекцией COVID-19 легкой или средней степени тяжести.

Материал и методы: проведено открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией. Первую группу составили 16 детей, в течение 4 нед. после выздоровления получавшие синбиотик Максилак® Бэби. Дети 2-й группы после выздоровления синбиотик не получали. Оценивали анамнез, жалобы, определяли структуру кишечного микробиома, проводили оценку уровня зонулина в кале в начале заболевания, на момент выздоровления (14-е сутки) и через 4 нед. после выздоровления.

Результаты исследования: в начале заболевания боли в животе и диарея определялись у 16 (50%) детей, тошнота — у 8 (25%) детей, рвота — у 1 (3,1%) ребенка. На момент выздоровления в обеих группах (по 4 пациента) отмечали только боли в животе. Через 30 дней после выздоровления во 2-й группе констатировали возобновление кишечных симптомов. Сравнение микробиома всех детей в начале заболевания COVID-19 с микробиомом здоровых детей аналогичного возраста не выявило статистически значимых различий по профилю разнообразия микробиома на уровне родов. В то же время выявлены таксоны, преобладание которых было характерно для каждой группы на уровне вида.

Выводы: постковидный период у детей 3–14 лет, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, получавших Максилак® Бэби в течение 1 мес. после выздоровления, характеризовался отсутствием тошноты, рвоты и диареи, уменьшением частоты болевого абдоминального синдрома, отсутствием изменений уровня зонулина в стуле и изменений биоразнообразия микробиома, в том числе оцененного по показателю индекса Шеннона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, кишечные симптомы, кишечная проницаемость, кишечный микробиом, 16S-секвенирование, зонулин, постковидный период.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Новикова В.П., Полунина А.В., Баннова С.Л., Балашов А.Л., Дудурич В.В., Данилов Л.Г., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(3):283–289. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-10.

Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability

V.P. Novikova¹, A.V. Polunina¹, S.L. Bannova¹, A.L. Balashov^{1,2}, V.V. Dudurich³, L.G. Danilov³, A.E. Blinov¹, O.N. Varlamova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²City Polyclinics No. 56, St. Petersburg, Russian Federation

³CerbaLab Ltd, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: studying the consequences of novel coronavirus infection is currently relevant. Many observations demonstrate that SARS-CoV-2 affects the gastrointestinal tract, gut microbiota composition, and intestinal permeability.

Aim: to assess whether Maxilac® Baby synbiotic effects qualitative and quantitative composition of gut microbiota and intestinal permeability in children aged 3–14 with mild-to-moderate COVID-19.

Patients and Methods: an open, observational, prospective, single-center study with minimal intervention was conducted. Group 1 included 16 children who received Maxilac® Baby 4 weeks after recovery. Group 2 children did not receive synbiotics after recovery. History and

complaints were assessed, gut microbiome composition was determined, and fecal zonulin was measured at disease onset, time of recovery (day 14), and 4 weeks after recovery.

Results: at disease onset, abdominal pain and diarrhea were reported in 16 children (50%), nausea in 8 children (25%), and vomiting in 1 child (3.1%). At the time of recovery, only abdominal pain was reported in both groups (4 patients each). Thirty days after recovery, re-appearance of intestinal symptoms was reported in group 2. No significant differences in the microbiome diversity profile at birth level were revealed between children with the COVID-19 at onset and healthy age-matched children. Taxa (species) whose predominance was typical for each group were identified.

Conclusions: post-COVID-19 syndrome in children aged 3–14 diagnosed with mild-to-moderate disease who received Maxilac® Baby for 1 month after recovery is characterized by the lack of nausea, vomiting, and diarrhea, less abdominal pain, no changes in fecal zonulin levels, and biodiversity of gut microbiome, including those assessed by Shannon diversity index.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, intestinal permeability, gut microbiome, 16s rRNA sequencing, zonulin, novel coronavirus infection, post-COVID-19 syndrome.

FOR CITATION: Novikova V.P., Polunina A.V., Bannova S.L., Balashov A.L., Dudurich V.V., Danilov L.G., Blinov A.E., Varlamova O.N. Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):283–289 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-10.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что вирус SARS-CoV-2, возбудитель новой коронавирусной инфекции (COVID-19), поражает не только органы дыхания, но и другие органы и системы, в том числе желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)^{1,2}. В нескольких метаанализах и оригинальных исследованиях было показано, что при COVID-19 частота диареи у взрослых пациентов составляет 7,2–49,5%, тошнота или рвота встречаются в 7,1–8,5% случаев, боль в животе — от 2,0 до 3,4% [1–3]. В детской популяции частота этих симптомов варьирует от 5 до 66% [4–6].

Вовлечение ЖКТ в патологический процесс при COVID-19 большинство исследователей связывают с обнаружением вируса в кишечнике [7–11]. В 22–54,5% случаев вирус SARS-CoV-2 может быть обнаружен в стуле пациентов с COVID-19, а иногда вирус обнаруживается в стуле даже после того, как результаты мазков, взятых из дыхательных путей, становятся отрицательными [7–9]. У пациентов с желудочно-кишечными симптомами общее время между появлением симптомов и клиренсом вируса значительно больше, чем у пациентов только с респираторными проявлениями [8, 12].

Активно обсуждается в литературе взаимосвязь желудочно-кишечных симптомов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 и продукции провоспалительных цитокинов [13, 14], развития воспаления кишечного эпителия [15, 16] и нарушения проницаемости кишечной стенки [17, 18]. В основном эти исследования выполнялись с участием взрослых пациентов, имеющих тяжелое течение болезни, исследования в педиатрической популяции немногочисленны.

Большинство исследователей придает большое значение изменениям кишечной микробиоты при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [19–22]. В исследованиях с участием взрослых пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в стационаре, было показано, что состав кишечной микробиоты, определяемый метагеномным секвенированием кала, изменялся по сравнению с таковым у здоровых людей: разнообразие сокращалось, доля полезных комменсальных бактерий уменьшалась, а концентрация условно-патогенных микроорганизмов увеличивалась [21, 22]. В то же время другие исследования,

также проводимые у взрослых пациентов с COVID-19, демонстрировали значимое увеличение микробного разнообразия при данном заболевании [23].

У детей, имеющих, как правило, легкое и среднетяжелое течение болезни, микробиота кишечника при COVID-19 изучена недостаточно. Между тем именно изменения в микробиоте кишечника и состоянии кишечной стенки могут лежать в основе учащения гастроэнтерологических симптомов и утяжеления существовавших ранее функциональных нарушений ЖКТ в постковидный период как у взрослых, так и у детей [18, 24, 25].

Анализ 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и одного проспективного обсервационного исследования эффективности пробиотиков, зарегистрированных в реестрах клинических исследований по всему миру, позволяет заключить, что добавки с пробиотиками могут снизить тяжесть заболеваемости и смертности от COVID-19. Пробиотики могут ингибировать «цитокиновый шторм», одновременно повышая врожденный иммунитет и избегая чрезмерной активации адаптивного иммунитета, который должен быстро реагировать на вирусную атаку. Индуцированное пробиотиками подавление воспалительного цитокинового ответа может предотвратить как тяжесть, так и возникновение острого респираторного дистресс-синдрома и гастроэнтерологических проявлений, что делает пробиотики привлекательным дополнением к терапии. Однако в настоящее время нет РКИ, в которых были бы получены убедительные доказательства этого. Кроме того, имеются различия в эффективности в зависимости от клинической картины заболевания, возраста пациента, видов применяемых пробиотических штаммов и используемой дозы. Поэтому сегодня во всем мире проводится множество клинических исследований с целью определения роли пробиотиков как в профилактике, так и в лечении COVID-19.

Максилак® Бэби — первый синбиотик, зарегистрированный в РФ, который содержит 9 культур полезных бактерий в концентрации, необходимой для правильной работы кишечника ребенка, составляющей 1×10^9 КОЕ. Содержащиеся в составе синбиотика Максилак® Бэби лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, обеспечивают защитную функцию организма и способствуют укреплению

¹ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). (Электронный ресурс.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (дата обращения: 20.06.2023).

² Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). (Электронный ресурс.) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf (дата обращения: 20.06.2023).

нию иммунитета [26]. Бифидобактерии, которые также входят в состав синбиотика Максилак® Бэби, участвуют в синтезе аминокислот, белков и витаминов, усиливают всасывание ионов кальция, железа, витамина D. Фрукто-олигосахариды (пребиотический компонент в составе синбиотика Максилак® Бэби) стимулируют быстрое размножение полезных микроорганизмов, что тормозит развитие патогенных бактерий; улучшают работу ЖКТ, стимулируют перистальтику, служат в целях профилактики запоров и диареи, способствуют нормализации работы ЖКТ [27].

Максилак® Бэби — синбиотик, специально созданный для детей и выпускаемый с помощью инновационной технологии производства. Данная технология защищает гранулы Максилак® Бэби от действия факторов внутренней и внешней среды, благодаря чему большая часть пробиотических бактерий в составе синбиотика Максилак® Бэби попадает в кишечник, а не растворяется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении микрофлоры ЖКТ [28].

Цель исследования: оценить влияние синбиотика Максилак® Бэби на качественный и количественный состав кишечной микробиоты и состояние кишечной проницаемости у детей 3–14 лет с инфекцией COVID-19 легкой или средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. В исследование были включены 32 ребенка в возрасте 3–14 лет (в том числе 21 мальчик и 14 девочек, средний возраст 9,5 года) с инфекцией COVID-19 легкой и средней степени тяжести.

Критерии включения: возраст 3–14 лет; наличие подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции методом ПЦР; легкая или средняя степень тяжести течения COVID-19 по критериям методических рекомендаций (2020 г.)²; подписанное официальным законным представителем информированное согласие.

Критерии не включения: лечение антибиотиками или другими про- и пребиотиками; отказ от участия в исследовании.

Обследованы 2 группы пациентов. Дети 1-й группы в течение 4 нед. после выписки (выздоровления) принимали синбиотик Максилак® Бэби по 2 саше в день. Пациенты 2-й группы после выздоровления данный синбиотик не принимали.

Проводили сбор анамнеза, жалоб, оценку клинического статуса. У всех пациентов изучали структуру кишечного микробиома (методом 16S-секвенирования) и оценивали содержание зонулина в стуле в динамике трижды: в начале заболевания, к моменту выздоровления (14-е сутки), а также через 4 нед. после выздоровления. Исходно структуру кишечного микробиома сравнивали с микробиомом здоровых детей (n=30), сопоставив их по возрасту.

Исследование кала на зонулин проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik AG, Германия). Среднее значение показателя, заявленное производителем тест-системы, по данным обследования 40 практически здоровых лиц — 61 ± 46 нг/мл. При значениях пока-

зателя $< 83,15$ нг/мл результат расценивался как норма, при $83,15–110,0$ нг/мл — как повышенная концентрация, > 110 нг/мл — как высокая концентрация.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26. Для сравнения средних показателей количественных признаков в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента с оценкой достоверности различий ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

Сравнение микробиома детей в начале заболевания COVID-19 с микробиомом здоровых детей не выявило статистически значимых различий по профилю разнообразия микробиома на уровне родов. В то же время выявлены таксоны, преобладание которых было характерно для каждой группы на уровне вида. У здоровых детей преобладали такие таксоны, как *Actinomyces ihuae*, *Anaerostipes butyraticus/hadrus*, *Enterococcus azikeevi/casseliflavus/durans/faecalis/faecium/hirae/lactis/mundtii/raffinosis/ratti/rivorum/thailandicus/villorum/xinjiangensis*, *Achromobacter aegrifaciens/arsenitoxydans/denitrificans/insolitus/insuavis/marplatensis/piechaudii/ruhlantii/spanius/xylosoxidans*, *Frisingicoccus caecimuris*, *Bacteroides bouchesdurhonensis*, *Anaerotruncus rubiinfantis*, *Bacteroides caccae*, *Holdemania filiformis*.

У детей с COVID-19 в начале заболевания преобладала *Klebsiella pneumoniae*, при уменьшенном содержании *Erysipelotrichaceae UCG-003 bacterium*, *Dorea longicatena*, *Alistipes shahii*, *Anaerostipes hadrus*, *Parabacteroides distasonis*, *Roseburia intestinalis*, *Dialister succinatiphilus*, *Alistipes finegoldii*, *Veillonella atypica/parvula*, *Staphylococcus aureus/cohnii/nepalensis*. Индекс биоразнообразия Шеннона не имел статистически значимых различий у детей с COVID-19 и здоровых детей.

Из всех кишечных симптомов к моменту выздоровления только у 8 (25%) детей сохранились боли в животе. Остальные симптомы (тошнота, рвота и диарея) были купированы полностью. Различия по частоте всех симптомов статистически значимы. Можно предположить, что симптоматика со стороны ЖКТ связана непосредственно с цитопатогенным действием коронавируса на кишечный эпителий и быстро купируется на фоне его элиминации.

Сравнение микробиома всех детей в начале заболевания COVID-19 (n=32) с микробиомом тех же детей через 2 нед. после начала заболевания COVID-19 не выявило значимых изменений разнообразия на уровне родов; индекс биоразнообразия Шеннона статистически значимо не различался. Эти результаты объясняются тем, что ни один из пациентов не получал в процессе лечения антибиотиков, пре- и пробиотиков и других препаратов, влияющих на кишечную микробиоту.

При выявлении таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне родов, было показано, что по мере выздоровления от COVID-19 выявляется преобладание в микробиоме таких родов, как *Marvinbryantia*, *Anaerospobacter*, *Ftlantibacter*, *Oscillospira*, *Pseudocardovia*, *Lium sensu stricto 2*. При выявлении таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы

на уровне вида, было установлено, что к моменту выздоровления от COVID-19 в микробиоте реже выявлялись *Blautia coccoides/hansenii/marasmii/producta/stercoris*, *Clostridium sensu stricto 1 disparicum*, *Megamonas funiformis*.

Уровни зонулина в стуле в начале болезни ($77,38 \pm 12,59$ нг/мл) и через 14 дней от ее начала на момент выздоровления ($76,26 \pm 13,10$ нг/мл) не имели статистически значимых различий ($p=0,75$). Средние показатели на всем протяжении наблюдения не превышали референсных значений; в дебюте заболевания 13 (37,14%) детей, а через 14 дней 10 (28,57%) детей имели повышенную концентрацию зонулина в кале ($p > 0,05$ по сравнению с исходным показателем). Корреляции изменения уровня зонулина в стуле с наличием жалоб со стороны ЖКТ не выявлено.

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

Выявление таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне родов, выявил, что после приема синбиотика Максилак® Эбзи в микробиоме статистически незначимо уменьшается содержание *Prevotella stercorea*, *Veillonella dispar/parvula* и *Bacteroides fragilis*.

Анализ таксонов, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне вида, выявил, что после приема синбиотика Максилак® Эбзи в микробиоме статистически незначимо уменьшается содержание *Prevotella stercorea*, *Veillonella dispar/parvula* и *Bacteroides fragilis*.

У детей из 1-й группы не зарегистрировано статистически значимых повышений уровня зонулина на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки ($79,02 \pm 11,87$ нг/мл соответственно; $p=0,40$).

У детей из 2-й группы выявлено увеличение разнообразия микроорганизмов, в том числе по показателю индекса Шеннона были найдены статистически значимые различия (см. рисунок В). Увеличивалось содержание родов *Enterococcus*, *Prevotellaceae*, *GCA-900066575*, *Howardella*, *Lachnospiraceae NK4A136 grou* и видов *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Anaerostipes hadrus*, *Parabacteroides distasonis*, *Roseburia intestinalis*, *Mitsuokella jalaludinii*, *Weissella cibaria/confusa/koreensis/minor*, *Veillonella dispar/parvula*, *Lactobacillus curvatus/graminis/sakei*, *Succinatimonas hippei*, *Bacteroides nordii*, *Lactobacillus brevis/casei/delbrueckii/paracasei/rhamnosus*, *Leuconostoc citreum/gelidum/holzapelii/mesenteroides*, *Oscillibacter ruminantium*, *Sneathia sanguinegens*, *Pseudomonas deceptionensis/fluorescens/fragi/lundensis/psychrophila/putida/syringae/taiwanensis/weihenstephanensis*.

Во 2-й группе на фоне повышения разнообразия микроорганизмов уровень зонулина в кале повышался на 30-е сутки по сравнению с показателем на 14-е сутки статистически значимо ($87,95 \pm 10,96$ нг/мл; $p=0,048$).

На фоне повышения разнообразия микроорганизмов и значимого повышения уровня зонулина в стуле у детей из 2-й группы отмечалось учащение болей в животе и появление диареи и тошноты, в отличие от детей из 1-й группы (см. таблицу).

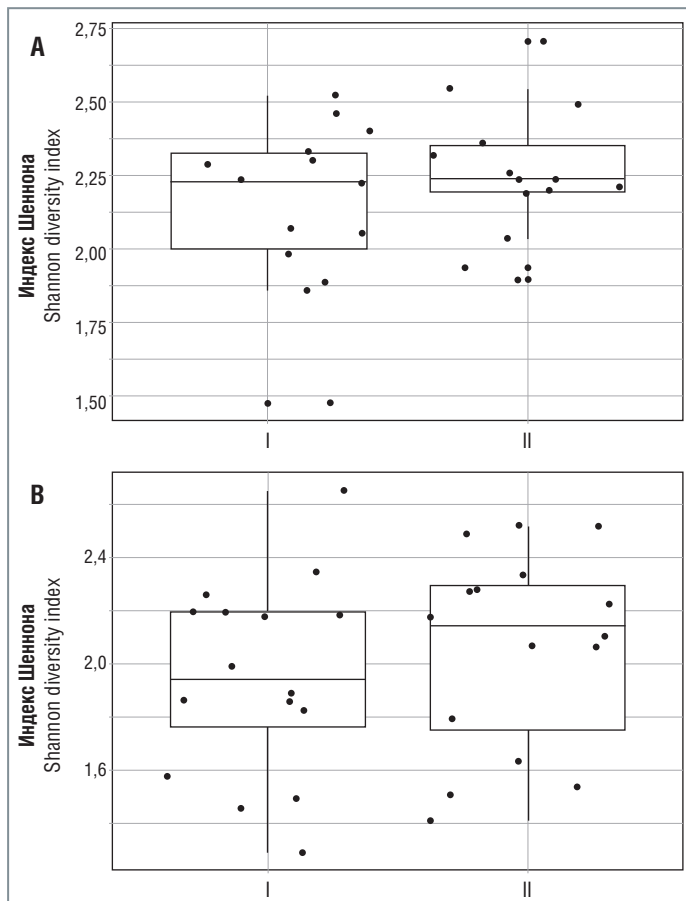


Рисунок. Динамика индекса биоразнообразия (Шеннона) в 1-й (А) и 2-й (В) группах исследования. I — 14-е сутки от начала заболевания (выздоровление), II — 30-е сутки с момента выздоровления

Fig. Changes in Shannon diversity index in group 1 (A) vs. group 2 (B). I, day 14 from disease onset of (recovery). II, 30 days after recovery

Таблица. Динамика кишечных симптомов у детей 1-й и 2-й групп, перенесших COVID-19, не получавших антибиотиков, в постковидный период при разных стратегиях терапии, n (%)

Table. Changes in intestinal symptoms in children with novel coronavirus infection who did not receive antibiotics after COVID-19 in different treatment strategies, n (%)

Симптом Symptom	На момент выздоровления от COVID-19 At the time of recovery		Через 30 дней после выздоровления 30 days after recovery	
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Боли в животе Abdominal pain	4 (25)	4 (25)	3 (18,75)	7 (43,75)
Тошнота / Nausea	0	0	0	2 (12,5)
Рвота / Vomiting	0	0	0	0
Диарея / Diarrhea	0	0	0	4 (25)

Выявленное нами повышение уровня зонулина в стуле после перенесенной инфекции COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, не требующей антибиотикотерапии, может быть связано как с непосредственным повреждением кишечного эпителия, так и со значимыми изменениями

кишечного микробиоценоза вследствие действия вируса на микробиоту. Результаты, полученные в 1-й группе с применением синбиотика Максилак® Бэби, демонстрируют протективную роль синбиотика в отношении кишечной проницаемости после перенесенной коронавирусной инфекции. Это может быть обусловлено тем, что Максилак® Бэби, содержащий 9 штаммов изученных лакто- и бифидобактерий в необходимой для кишечника человека концентрации — выше 1×10^9 КОЕ и пребиотика — фруктоолигосахариды, обеспечивает условия для роста и размножения нормальной микробиоты человека и предотвращает избыточный рост условно-патогенной микробиоты. Повышение проницаемости кишечника именно после перенесенной новой коронавирусной инфекции и связанная с ней эндотоксемия также могут лежать в основе патогенеза развития постковидного синдрома; эту гипотезу подтверждают данные эффективности плазмафереза при Кавасаки-подобном мультисистемном воспалительном синдроме у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции [28].

Назначение синбиотика Максилак® Бэби детям 3–14 лет в течение 4 нед. после выздоровления от инфекции COVID-19 было безопасным, не имело побочных эффектов и хорошо переносилось детьми.

Выводы

1. У детей с легкой и среднетяжелой формой COVID-19, не получающих антибиотики, в начале заболевания могут отмечаться боли в животе и диарея.
2. У таких детей имеются изменения микробиоты на уровне родов и видов, однако при этом не выявлено статистически значимых различий по профилю разнообразия микробиома на уровне родов с микробиомом здоровых детей аналогичного возраста, уровень зонулина в кале соответствует референсным значениям, что свидетельствует о нормальной кишечной проницаемости.
3. Постковидный период (30 дней наблюдения) у детей 3–14 лет, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме и не получавших антибиотики, пре- и пробиотики на протяжении всего периода наблюдения, характеризовался возобновлением тошноты, диареи и болевого абдоминального синдрома, повышением уровня зонулина в стуле и значимым повышением биоразнообразия микробиома, в том числе оцененного по показателю индекса Шеннона.
4. Постковидный период (30 дней наблюдения) у детей 3–14 лет, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме и не получавших антибиотики, но получивших Максилак® Бэби в течение 1 мес. после выздоровления, характеризовался отсутствием тошноты, рвоты и диареи, уменьшением частоты болевого абдоминального синдрома, отсутствием изменений уровня зонулина в стуле и изменений биоразнообразия микробиома, в том числе оцененного по показателю индекса Шеннона. После приема синбиотика Максилак® Бэби отмечалось преобладание таких микроорганизмов, как *Weissella*, *Veillonella* и *Oscillospira*, уменьшение содержания *Prevotella stercorea*, *Veillonella dispar/parvula* и *Bacteroides fragilis*.
5. Учитывая положительные эффекты применения синбиотика Максилак® Бэби у детей 3–14 лет с инфек-

цией COVID-19 легкой и средней степени тяжести в постковидный период, рекомендуем назначение этого синбиотика в течение 4 нед. после выздоровления от инфекции COVID-19, без антибиотикотерапии, для купирования гастроинтестинальных симптомов, нормализации кишечной проницаемости и кишечного микробиоценоза.

6. Назначение синбиотика Максилак® Бэби детям 3–14 лет в течение 4 нед. после выздоровления от инфекции COVID-19 оказалось безопасным, не имеющим побочных эффектов и хорошо переносимым.
7. Полученные нами данные, а также результаты проведенных ранее исследований с применением пробиотиков при респираторных вирусных инфекциях, являются основанием для внедрения стратегии применения пробиотиков у детей как при инфекции COVID-19, так и при других респираторных вирусных инфекциях.

Литература / References

1. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320–334.e27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.
2. Novikova V.P., Polunina A.V., Klikunova K.A. Gastrointestinal manifestations of novel coronavirus infection. review and meta-analysis. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(4):5–15. DOI: 10.56871/9141.2022.38.30.001.
3. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
4. Gupta R., Beg S., Jain A. et al. Paediatric COVID-19 and the GUT. *Indian J Med Microbiol*. 2020;38(3 & 4):261–264. DOI: 10.4103/ijmm. IJMM_20_331.
5. Печкуров Д.В., Романова А.А., Тяжева А.А. и др. COVID у детей и пищеварительная система: клинико-патогенетические корреляции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;202(6):41–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-41-49. [Pechkurov D.V., Romanova A.A., Tyazheva A.A. et al. COVID in children and the digestive system: clinical and pathogenetic correlations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6):41–49 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-41-49.
6. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Поражение органов желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):135–140. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-135-140. [Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Skripchenko N.V. Gastrointestinal tract lesion with a new coronavirus infection. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(6):135–140 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-135-140.
7. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
8. Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000664.
9. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434–435. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
10. Chen Y., Chen L., Deng Q. et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):833–840. DOI: 10.1002/jmv.25825.
11. Полунина А.В., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. и др. Особенности кишечного микробиома у детей при новой коронавирусной инфекции. *Медицина: теория и практика*. 2022;7(4):63–67. DOI: 10.56871/MTP.2022.97.91.007.

- [Polunina A.V., Dudurich V.V., Danilov L.G. et al. Features of the intestinal microbiome in children with a new coronavirus infection. *Medicine: theory and practice*. 2022;7(4):63–67 (in Russ.). DOI: 10.56871/MTP.2022.97.91.007.
12. Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1039–1043. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.
13. Полунина А.В., Шакмаева М.А., Иванов Д.О. и др. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и цитокиновый статус. Есть ли связь? *Children's Medicine of the North-West*. 2022;10(4):69–74.
- [Polunina A.V., Shakmaeva M.A., Ivanov D.O. et al. The state of the gastrointestinal tract in children with a new coronavirus infection and cytokine status. Is there a connection? *Children's Medicine of the North West*. 2022;10(4):69–74 (in Russ.).]
14. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.I.I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021;27(23):3208–3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
15. Norman G.L., Navaz S.A., Kanthi Y. et al. Circulating Calprotectin as a Predictive and Severity Biomarker in Patients with COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1324. DOI: 10.3390/diagnostics12061324.
16. Ojetti V., Saviano A., Covino M. et al. COVID-19 and intestinal inflammation: Role of fecal calprotectin. *Dig Liver Dis*. 2020;52(11):1231–1233. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.015.
17. Okuyucu M., Yalcin Kehribar D., Çapraz M. et al. The Relationship Between COVID-19 Disease Severity and Zonulin Levels. *Cureus*. 2022;14(8):e28255. DOI: 10.7759/cureus.28255.
18. Полунина А.В., Новикова В.П., Блинов А.Е. и др. Динамика уровня зонулина в стуле при инфекции COVID-19 и в постковидный период у детей. *Инфекционные болезни*. 2022;20(3):35–40. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-35-40.
- [Polunina A.V., Novikova V.P., Blinov A.E. et al. Dynamics of fecal zonulin levels in COVID-19 and in the post-covid period in children. *Infectious Diseases*. 2022;20(3):35–40 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-35-40.
19. Новикова В.П., Полунина А.В. Состав кишечной микрофлоры при COVID-инфекции (научный обзор). Профилактическая и клиническая медицина. 2020;4(77):81–86. DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_81.
- [Novikova V.P., Polunina A.V. Gut microbiota composition in COVID infection (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2020;4(77):81–86 (in Russ.). DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_81.
20. Wang Z., Bai C., Hu T. et al. Emerging trends and hotspot in gut — lung axis research from 2011 to 2021: a bibliometrics analysis. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):27. DOI: 10.1186/s12938-022-00987-8.
21. Gu S., Chen Y., Wu Z. et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669–2678. DOI: 10.1093/cid/ciaa709.
22. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology* 2020;159(3):944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
23. Гриневич В.Б., Лазебник Л.Б., Кравчук Ю.А. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;12(208):4–68. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68.
- [Grinevich V.B., Lazebnik L.B., Kravchuk Yu.A. et al. Lesions of the digestive organs in post-covid syndrome. *Clinical guidelines. Experimental and clinical gastroenterology*. 2022;12(208):4–68 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68.
24. Налетов А.В., Масюта Д.И., Гуз Н.П. Особенности клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника у детей, перенесших COVID-19. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(2):45–49.
- [Naletov A.V., Masyuta D.I., Guz N.P. Features of the clinical manifestations of irritable bowel syndrome in children with COVID-19. *Children's Medicine of the North West*. 2021;9(2):45–49 (in Russ.).]
25. Евдокимова А.Г., Жуколенко Л.В., Иванова Т.Б., Стрюк Р.И. Коррекция микрофлоры кишечника синбиотиком Максилак. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;166(6):62–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-62-6.
- [Evdokimova A.G., Zhukolenko L.V., Ivanova T.B., Stryuk R.I. Correction of the intestinal microflora with the synbiotic Maxilak. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;166(6):62–69 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-62-6.
26. Макарова С.Г., Емельяшенков Е.Е., Фисенко А.П. и др. Синбиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(6):16–25. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-16-25.
- [Makarova S.G., Emeliashenkov E.E., Fisenko A.P. et al. Synbiotics in complex therapy for atopic dermatitis and food allergy in children. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(6):16–25 (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-16-25.
27. Чеботарева Т.А. Кишечная микробиота и иммунитет. Возможности мультиштаммовых пробиотиков в коррекции иммунного статуса у детей. *Медицинский совет*. 2021;11:156–164. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-156-164.
- [Chebotareva T.A. Gut microbiota and immunity. Possibilities of multi-strain probiotics in the correction of the immune status in children. *Medical Council*. 2021;11:156–164 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-11-156-164.
28. Грознова О.С., Воинов В.А., Дониц Д. и др. Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (Covid-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез). *Педиатр*. 2021;12(4):45–57. DOI: 10.17816/PED12445-57.
- [Groznova O.S., Voinov V.A., Donich D. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children in the delayed period of coronavirus infection (covid-19): current state of the problem and possible new approaches to treatment (plasmapheresis). *Pediatrician*. 2021;12(4):45–57 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED12445-57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медикосоциальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-0992-1709.

Полунина Анна Владимировна — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2613-1503.

Баннова Светлана Леонидовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, заведующая отделением для детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с палатными реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-1351-1910.

Балашов Алексей Львович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; главный врач СПб ГБУЗ «ГП № 56»; 192241, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пискаревская, д. 40, литер А; ORCID iD 0000-0002-1116-3118.

Дудурич Василиса Валерьевна — биолог-генетик ООО «СЕРБАЛАБ»; 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр-т В.О., д. 90, корп. 2, литер 3; ORCID iD 0000-0002-6271-5218.

Данилов Лаврентий Глебович — биоинформатик ООО «СЕРБАЛАБ»; 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр-т В.О., д. 90, корп. 2, литер 3; ORCID iD 0000-0002-4479-3095.

Блинов Александр Евгеньевич — старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-2895-7379.

Варламова Ольга Николаевна — научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-2195-0756.

Контактная информация: Полунина Анна Владимировна, e-mail: anna.polunina.doc@icloud.com.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование проведено при финансовой поддержке АО «Биннофарм Групп».

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.06.2023.

Поступила после рецензирования 18.07.2023.

Принята в печать 10.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Valeriya P. Novikova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with the Course of General Child Care, Head of the Laboratory of Medical Social Issues, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0992-1709.

Anna V. Polunina — post-graduate student of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with the Course of General Child Care, laboratory researcher of the Laboratory of Medical Social Issues, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2613-1503.

Svetlana L. Bannova — C. Sc. (Med.), associate professor of the prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children, Head of the Department for Children

with the Novel Coronavirus Infection with Intensive Care Unit, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1351-1910.

Aleksey L. Balashov — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with the Course of General Child Care, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; Chief Physician, City Polyclinics No. 56; 40, Lett. A, Prazhskaya str., St. Petersburg, 192241, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1116-3118.

Vasilisa V. Dudurich — biologist-geneticist, CerbaLab Ltd; 90, Build. 2, Lett. 3, Bolshoy av. of the Vasil'evskiy Island, St. Petersburg, 199106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6271-5218.

Lavrentiy G. Danilov — bioinformatician, CerbaLab Ltd; 90, Build. 2, Lett. 3, Bolshoy av. of the Vasil'evskiy Island, St. Petersburg, 199106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4479-3095.

Alexandr E. Blinov — senior researcher of the Laboratory of Medical Social Issues, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2895-7379.

Olga N. Varlamova — researcher of the Laboratory of Medical Social Issues, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2195-0756.

Contact information: Anna V. Polunina, e-mail: anna.polunina.doc@icloud.com.

Financial Disclosure: the study is supported by JSC "Binnopharm Group".

There is no conflict of interest.

Received 25.06.2023.

Revised 18.07.2023.

Accepted 10.08.2023.