

На правах рукописи

Тхакушинова Нафисет Хусейновна

**ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВИРУСНОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЭТИОЛОГИИ У
ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ
МЕРОПРИЯТИЙ**

14.01.09 - Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Научный консультант:

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

Официальные оппоненты:

Бабик Рафия Касимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мельников Виктор Львович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Сундуков Александр Вадимович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в ____ час. ____ мин. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора по адресу: 111123, г.Москва, ул.Новогиреевская, д. 3-а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте института www.crie.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

Общая характеристика работы

Актуальность исследования.

Высокая заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) во всех возрастных категориях, широкий спектр возбудителей при недостаточном уровне их верификации, сохраняющаяся летальность, в особенности в младших возрастных группах, определяют необходимость научных исследований в данном направлении и внедрения их результатов в практическое здравоохранение (Учайкин В.Ф. и соавт., 2005, Миндлина А.Я., 2010, Н.Д.Ющук, 2014, Диарея. Информационный бюллетень ВОЗ, 2013).

В развивающихся странах на каждого ребенка приходится в среднем более трех эпизодов диареи в год, ежегодно около 3 млн. случаев гастроэнтеритов мире оканчиваются летально (Prashar U. et al., 2003). В развитых странах летальность при гастроэнтеритах низкая, но важным аспектом являются высокие затраты в системе общественного здравоохранения (Mead P.S. et al., 1999).

В Российской Федерации, как и в целом в мире, около половины случаев ОКИ остаются этиологически не верифицированы, однако, очевидно, что все чаще диареи вызываются «новыми» кишечными инфекциями, вызываемыми преимущественно вирусами (Покровский В.И., Онищенко Г.Г., 2007; Подколзин А.Т., 2015). В структуре «расшифрованных» случаев ОКИ вирусы составляют 50-80%, причем ведущие места занимают ротавирус и норовирус 2 типа (Гос. Доклад «О состоянии здоровья населения в РФ» 2013, 2015, Zhirakovskaia E.V., 2008, Szajewska H. 2014).

Современные исследования показывают, что абсолютное большинство населения переносит эту инфекцию, так как специфические антитела класса G к ротавирусу обнаруживаются у 60-90% детей уже к 6 годам жизни (Осидак Л.В., 2007). При этом ротавирус часто выступает не в качестве моноинфекции, а в сочетании с другими возбудителями вирусной или бактериальной природы (Горелов А.В., 2008). Норовирусы являются частой причиной вспышек диарейных заболеваний у взрослых и детей, доля норовирусной инфекции (НВИ) в структуре ОКИ составляет от 5 до 17% (Подколзин А.Т., 2015; Сагалова О.И., 2009, Rockx B. et al., 2002, Lorman B.A. et al., 2003).

Актуальность проблемы усугубляется тем, что вирусы нередко являются причиной госпитальных инфекций как у детей, так и у взрослых, а так же характеризуются высокой частотой микст-инфекций вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии, протекающих особенно тяжело (Горелов А.В., 2009, Беляев Д.Л., 2008). В России на практике выявляются лишь кишечные инфекции, вызванные ротавирусами, при этом исследования проводятся, в основном, в крупных городах (Гос. Доклад «О состоянии здоровья населения в Российской Федерации» 2015).

Характерной особенностью диарейных заболеваний вирусной этиологии является полисистемность поражений. В большинстве случаев ОКИ вирусной этиологии, особенно РВИ, сопровождается вирусемией (Blutt S.E. et al., 2003, T.K.Fischer et al., 2005). Типично сочетание симптомов со стороны ЖКТ и дыхательных путей, причем последние могут появляться раньше и во многом определять клиническую картину, что затрудняет диагностику и маршрутизацию пациентов (Плоскирева А.А., 2016, Феклисова Л.В., 2010, Тихомирова О.В. и соавт., 2005, Ramig R.F., 2007).

Спектр клинических проявлений диарейных заболеваний у детей варьирует от маломанифестных форм до тяжелейшего течения нередко с летальным исходом, что чаще отмечается у детей в возрасте до 2-х лет (Мескина Е.Р., 2013). Тяжесть течения и особенности клинической картины диарейного заболевания, помимо возраста, зависит от преморбидного фона, условий развития и от этиологии возбудителя или возбудителей при микст-инфицировании (Майкова И.Д., 2010, Бабик Р.К., 2013, Григорович М.С., 2012). Частота установления сочетанной вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии ОКИ существенно возрастает при применении комплекса методов диагностики, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА) (Подколзин А.Т., 2015).

В развитии, течении ОКИ и их исходов большое значение придается исходному составу биоценоза кишечника (Сидоренко С.В., 2001, Плоскирева А.А. 2016, Sekirov I. et al. 2010). Имеются данные о развитии при РВИ синдрома печеночно-клеточного цитолиза, что проявляется повышением уровня трансаминаз крови, поражений поджелудочной железы, причем не совсем понятны их патогенетическое значение и последствия (Горелов А.В., 2008, Михайлова Е.В., 2007).

Кроме этого, в проблеме ОКИ привлекают внимание долгосрочные последствия перенесенного заболевания, развитие в периоде реконвалесценции стойких нарушений микробиоценоза кишечника,

в том числе синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), функциональных расстройств (ФР) ЖКТ и других пищеварительных нарушений, иммунодефицитных состояний, аллергии (Ардатская М.Д., 2011, Самсонов А.А., 2012, Агафонова Н.А., 2013, Малеев В.В. и соавт., 2014, Усенко Д.В., 2014).

Важным эпидемиологическим аспектом является то, что при ОКИ вирусной этиологии возможна длительная, до 3 месяцев, персистенция возбудителя в организме (Тихомирова О.В. и соавт., 2005). Носительство, вирус- и бактериовыделение при стертых и латентных формах ОКИ, а так же в периоде реконвалесценции играет значительную роль в циркуляции инфекций в популяции (Ющук Н.Д. и соавт., 2014).

Таким образом, в научном и практическом плане представляется актуальным изучение эпидемиологии ОКИ у детей на современном этапе, установление клинико-лабораторных особенностей диарейных заболеваний различной этиологии, в том числе микст-инфекций и их исходов у детей разных возрастных групп, выявление дефектов ведения ОКИ, влияющих на исходы заболевания на амбулаторном этапе, оценка эффективности различных схем лечения ОКИ в условиях стационара.

Степень разработки темы исследования

Острые кишечные инфекции у детей являются предметом особого интереса ведущих ученых России и зарубежья вследствие высокой распространенности, быстрого прогрессирования и сохраняющейся летальности. В работах академиков РАН В.И.Покровского, Н.Д.Ющука, В.Ф.Учайкина, Д.Е. Berg достаточно полно описаны эпидемиология и основные клинические проявления как «классических» бактериальных, так и «новых» вирусных инфекций. Для ОКИ вирусной этиологии особенно характерны внекишечные проявления со стороны кожи, респираторного тракта, мочевых путей, гепатолиенальной, нервной систем, что нашло отражение в исследованиях А.В.Горелова, А.А.Плоскиревой, А. Ashida, М. Camilleri. Существенный вклад в изучение проблемы ОКИ внес Д.В.Усенко, Е.А.Горелова, которые установили взаимосвязь между РВИ, состоянием биоценоза кишечника и течением кожного atopического процесса, заложив основы такого важного направления как течение РВИ у детей с неблагоприятным преморбидным фоном.

Однако современной особенностью ОКИ является сочетанная этиология, место которой в структуре растет, что по мнению Е.Р.Мескиной, А.Т.Подколзина может быть связано, с одной большими диагностическими возможностями, а с другой, измененным иммунологическим фоном, патоморфозом ОКИ. В связи с этим большой научный и практический интерес имеет изучение эпидемиологии и течения сочетанных вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных инфекций, особенностей санации кишечника от возбудителей и развития постинфекционных осложнений.

Постинфекционная патология привлекает в последние годы все большее и большее внимание, так как ее место в структуре ФР ЖКТ достигает 30%, большинство случаев транзиторной лактазной недостаточности и СИБР так же этиологически связаны с ОКИ (Н.А.Агафонова, 2013, М.С.Григорович, 2012, А.А.Самсонов, 2012, D.Drossman, 2006, S.Chen, 2011). Отсюда вытекает важность полноценной элиминации возбудителя Оки в достаточно короткие сроки и реабилитации системы мукозального гомеостаза и иммунной системы в целом, которые планируется провести в данной работе.

И, наконец, огромное значение в решении проблемы своевременной диагностики и терапии ОКИ у детей является правильная организация и этапность оказания помощи таким детям. Далеко не всегда самые современные знания могут быть полезны, если они не находят должного практического приложения. В связи с этим в настоящей работе изучены проблемы помощи детям с ОКИ на доврачебном, первичном медицинском и специализированном этапах, разработан перечень мероприятий, направленный на устранение выявленных недостатков, что должно обеспечить решение поднятых в диссертационном исследовании проблем.

Цель исследования.

Обоснование и разработка комплексного подхода, обеспечивающего повышение эффективности лечения острой диареи, улучшение исходов заболевания в периоде реконвалесценции, профилактику повторных случаев острых кишечных инфекций на основании

совершенствования диагностики, изучения эпидемиологических, клинических особенностей острых кишечных инфекций вирусной и сочетанной этиологии у детей

Задачи исследования.

1. Усовершенствовать диагностику, изучить особенности этиологии острых диарей, некоторые эпидемиологические особенности ОКИ вирусной и сочетанной этиологии у детей госпитализированных в инфекционный стационар (на примере Краснодарского края).

2. Установить особенности клинических проявлений, продолжительности основных симптомов заболевания, вирусно- и бактериовыделения при ОКИ сочетанной вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии.

3. Выявить особенности патогенеза ОКИ вирусной и сочетанной вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии с позиций формирования эндотоксикоза.

4. Определить частоту, особенности этиологической структуры и клинических проявлений, а также установить факторы риска повторных случаев ОКИ.

5. Изучить состояние пищеварительной системы детей, перенесших повторные эпизоды ОКИ, по клиническим, копрологическим, эндоскопическим, морфологическим данным, выявить у них частоту и структуру постинфекционной гастроэнтерологической патологии.

6. Оценить эффективность применения в составе комплексной терапии первичной РВИ, противовирусного препарата аффинно очищенных антител к человеческому интерферону- γ и нифуроксазида при наличии синдрома колита, а также включения в стандартную терапию повторной РВИ лечебного комплекса, включающего противовирусный препарат и нифуроксазид по продолжительности клинических проявлений и вирусовыделения.

7. Изучить особенности ведения детей с ОКИ на догоспитальном этапе, установить основные дефекты, способствовавшие задержке назначения адекватного обследования и терапии, поздней госпитализации, развитию гастроэнтерологической патологии.

8. Разработать подходы к ведению больных ОКИ вирусной и сочетанной этиологии, а также повторных случаев диареи на этапах медицинской помощи с учетом доступных клинических, анамнестических и лабораторных данных, преморбидного фона, обеспечивающие профилактику, раннее начало адекватной терапии, охват перенесших ОКИ реабилитационными мероприятиями.

Положения, выносимые на защиту

1. В этиологической структуре острых диарей в южном регионе Российской Федерации преобладают вирусные и вирусно-бактериальные, имеются четко выраженные тенденции в распространенности ОКИ различной этиологии в разных возрастных группах.

2. До четверти случаев острых диарей у детей, госпитализированных в стационар, обусловлены сочетанной этиологией, на протяжении года происходит смена доминирующих возбудителей вирусных ОКИ, доля вирусно-вирусных ассоциаций в зимний период возрастает, а пик заболеваемости вирусно-бактериальными ОКИ приходится на период с июля по октябрь; особенностями течения ОКИ в южном регионе в летний период является высокий удельный вес тяжелых форм, выраженность интоксикации и обезвоживания, большая продолжительность основных симптомов ОКИ.

3. ОКИ сочетанной этиологии протекают более тяжело и длительно, чем моноинфекции; при вирусно-вирусных ассоциациях в клинической картине присутствуют симптомы, характерные для каждой инфекции, признаки интоксикации обнаруживаются у всех больных, а при вирусно-бактериальной этиологии заболевания характерно развитие колитического синдрома, отмечается низкая частота элиминации возбудителей по сравнению с моноинфекцией.

4. При вирусных острых диареях у детей и, особенно, вирусно-бактериальной этиологии, важное патогенетическое значение имеет эндотоксикоз, в наибольшей степени он выражен у больных при вирусно-бактериальных ОКИ, а так же при тяжелых формах РВИ. При РВИ маркерами эндогенной интоксикации являются печеночные трансаминазы и ЛДГ, а при вирусно-бактериальных ассоциациях - креатинин и мочевины.

5. Частота повторных в течение года РВИ составляет 22,6 - 24,1%, клиническая картина заболевания при них характеризуется большей частотой катаральных явлений, абдоминальных

болей, при этом сглаживаются симптомы поражения ЖКТ; неблагоприятные факторы раннего анамнеза ребенка повышают риск повторных ОКИ.

6. Состояние пищеварительной системы после повторной РВИ характеризуется воспалительными изменениями слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, нарушениями биоценоза кишечника, развитием мальабсорбции, постинфекционных ФР ЖКТ.

7. Применение в составе комплексной терапии первичной моно – РВИ противовирусного препарата аффинно очищенных антител к человеческому интерферону-γ, обоснованное назначение нифуроксазида при первичной сочетанной РВИ и комплекса этих препаратов при повторной РВИ способствует сокращению сроков клинических проявлений ОКИ и выделения возбудителей.

8. Совершенствование системы мероприятий по улучшению помощи детям с ОКИ предполагает на доврачебном этапе повышение осведомленности родителей о мерах профилактики ОКИ и первой помощи в случае возникновения заболевания на амбулаторном этапе - знание и соблюдение медицинскими работниками стандартов лечения ОКИ (использование пробиотиков, сорбентов, рациональная оральная регидратация); на стационарном этапе - учет преморбидного фона, предшествующего инфекционного анамнеза. Необходимо усилить внимание к реабилитации детей, перенесших ОКИ.

Научная новизна исследования:

Тенденции динамики госпитализации в стационар и изменения этиологической структуры ОКИ у детей в Краснодарском крае за девятилетний период характеризуются постоянным ростом и преобладанием вирусных и сочетанных вирусно-бактериальных инфекций.

Научно обосновано применение комплексного диагностического подхода, включающего одномоментное применение методов ИФА и ПЦР («АмплисенсОКИ-скрин-FL»), что позволяет реально повысить уровень этиологической верификации ОКИ, в том числе сочетанной этиологии.

Установлена этиологическая структура вирусных и вирусно-бактериальных ОКИ, не известные ранее их эпидемиологические особенности в Южном регионе России.

Впервые в педиатрической практике описаны структура, особенности течения и исходов ОКИ сочетанной этиологии, включая сроки элиминации возбудителей в этих случаях.

Выявлены не известные ранее патогенетические особенности вирусных и сочетанных ОКИ с позиций формирования эндогенной интоксикации, установлены маркеры этого состояния при вирусной и вирусно-бактериальной этиологии заболевания.

Определены частота, некоторые особенности эпидемиологии и клинической картины повторных в течение года РВИ, выявлены факторы риска повторных ОКИ ротавирусной этиологии.

Впервые на основании комплекса клиничко-эндоскопических и морфологических методов дана оценка состояния СО верхних отделов ЖКТ в период ранней реконвалесценции РВИ и сочетанной вирусно-бактериальной инфекции.

На основании клиничко-лабораторной оценки эффективности применения в составе комплексной терапии первичной РВИ противовирусного препарата аффинно очищенных антител к человеческому интерферону-γ и нифуроксазида при сочетанной РВИ, протекающей с синдромом колита, а так же комплекса этих препаратов при повторной РВИ. Разработан новый этиопатогенетический алгоритм лечения данных заболеваний.

На основании научного анализа проблем ведения детей с ОКИ на этапах медицинской помощи, разработана системы профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость.

Новым научным направлением явилось изучение состояния пищеварительной системы как в остром периоде, так и в периоде поздней реконвалесценции ОКИ у детей с позиций формирования постинфекционных ФР ЖКТ и синдрома мальабсорбции, описания вариантов развития этой патологии, исследования состояния верхних отделов пищеварительного тракта.

Раскрыты ранее не известные патогенетические механизмы, определены маркеры и динамика синдрома эндогенной интоксикации при вирусных и сочетанных вирусно-бактериальных ОКИ.

Апробированный в ходе работы диагностический комплекс, включающий одновременное

применение ПЦР и ИФА, позволяет существенно улучшить этиологическую верификацию ОКИ вирусной и сочетанной этиологии.

Установленные эпидемиологические особенности ОКИ различной этиологии позволяют повысить эффективность профилактических мероприятий с учетом возрастных, сезонных и этиологических особенностей.

Выявление клинических особенностей ОКИ сочетанной вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии обосновывают дополнительные диагностические и лечебные мероприятия, направленные на элиминацию возбудителей и борьбу с эндотоксикозом.

Учет факторов риска и особенностей клинического течения повторной РВИ позволяет улучшить диагностику, обеспечить раннее начало лечения и проведения противоэпидемических мероприятий в окружении больного.

Установлены сроки, частота и структура постинфекционной гастроэнтерологической патологии, что создает основу для ее профилактики, раннего выявления, обосновывает и конкретизирует реабилитационные мероприятия.

Разработанный алгоритм лечения, а именно: включение в состав комплексной стартовой терапии первичной РВИ противовирусного препарата аффинно очищенных антител к человеческому интерферону- γ , а при наличии синдрома колита – нифуроксазида, в случае повторной РВИ - обоих препаратов, обеспечивает ускорение выздоровления и элиминации возбудителя.

Предложенный комплекс мероприятий на этапах доврачебной и врачебной помощи способствует улучшению профилактики, ранней диагностики, терапии моно и сочетанной РВИ на догоспитальном этапе, а так же реабилитации детей, перенесших РВИ и предупреждению развития у них гастроэнтерологической патологии.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели исследования и включает последовательное применение методов научного анализа с целью решения поставленных задач. Исследование эпидемиологических и клинических особенностей моно и сочетанных вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ОКИ выполнено по принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований является сравнительным открытым рандомизированным с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов на всех этапах исследования, достаточным объёмом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Апробация результатов исследования.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня: Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г.Санкт-Петербург, октябрь 2011г.); конгрессе инфекционистов Южного Федерального Округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, апрель, 2012 г.); XVII международной научной конференцией «Здоровье семьи – XXI век» (Португалия, Лиссабон, 27 апреля – 6 мая 2013 года); Краевой научно-практической конференции «Охрана детского здоровья» (Краснодар, 23-24 мая 2013г.); VIII научно-практическая конференции Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, 30-31 мая 2013г.); Юбилейной конференции Научного Центра Здоровья Детей» РАМН, посвященной 250-летию образования системы охраны здоровья детей; региональной конференции, посвященной 110-летию ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» (Краснодар, 2013 г.); XII Всероссийском конгрессе детских

инфекционистов (Москва, 11-13 декабря 2013 г.); краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии (Краснодар, 26.02.2014 г.); краевой научно-практической конференции «Организация лечебного питания в стационаре. Принципы диетотерапии детей при различной патологии в разные возрастные периоды. Использование лечебных молочных смесей» (Краснодар, 26.03.2014 г.); краевой научно-практической конференции «Острые кишечные инфекции у детей. Диагностика, лечение на догоспитальном этапе и в стационаре» (Краснодар, 26 04.2014 г.); VI Всероссийском Ежегодном конгрессе по инфекционным болезням (Москва, март 2014 г.); IX научно-практической конференции ЮФО «Актуальные вопросы инфекционной патологии (Краснодар, 29-30 мая 2014 г.); X научно-практической конференции ЮФО «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г.Краснодар, июнь 2015 г.); VII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г.Москва, март 2015 г.); Краевой научно-практической конференции «Острые кишечные инфекции у детей. Диагностика, лечение на догоспитальном этапе и в стационаре. Особенности проведения инфузионной терапии. Профилактика» (Краснодар, 23.06.2016 г.); XI научно-практической конференции ЮФО «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Краснодар, июнь 2016 г.); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 1-4 ноября 2016 г.); Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии» (г.Санкт-Петербург, 1-3 марта 2017 г.).

Публикации Научные результаты по теме диссертации опубликованы в 33 печатных работах, в том числе 20 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций, оформлены 3 пособия для врачей.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в повседневную практику работы инфекционных отделений, клиник г. Краснодара, учебный процесс кафедры детских инфекционных болезней Кубанской ГМА для подготовки студентов, врачей-интернов, ординаторов, при проведении циклов повышения квалификации врачей-инфекционистов, использовались при создании клинко-организационного руководства для врачей инфекционных стационаров «Протоколы ведения детей, больных острыми кишечными инфекциями в стационаре», Территориального стандарта медицинской помощи больным ротавирусной инфекцией Министерства здравоохранения Краснодарского края.

По результатам исследования изданы методические рекомендации по диагностике и лечению диарейных заболеваний у детей и взрослых для врачей первичного звена «Острые кишечные инфекции вирусной этиологии» (Краснодар 2012г); «Дифференциальная диагностика и лечение острых кишечных инфекций у взрослых. Применение бактериофагов для лечения и профилактики кишечных инфекций (учебное пособие). (М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2014); «Диагностика и лечение острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей (учебно-методическое пособие) (Краснодар, 2014).

Личное участие автора в получении результатов

Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации: изучение статистических и эпидемиологических данных, отбор пациентов, динамическое наблюдение за пациентами, анализ данных клинического обследования, проведение эндоскопий, назначение и контроль терапии, забор биологического материала для исследования. Автором лично разработаны схемы лечения детей с первичными и повторными ОКИ сочетанной этиологии, обоснован дифференцированный подход к терапии. Подготовлены материалы для публикаций. Проведены обобщение, анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 246 страницах, включая список использованной литературы, написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций. Список литературы состоит из 472 источника, в том числе 355 иностранных. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 31 рисунком, 1 схемой.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе «Специализированной клинической детской инфекционной больницы» г. Краснодара в 2007-2016 гг и было организовано в 4 этапа (Таб.1). Изучение динамики заболеваемости детей ОКИ в Краснодарском крае за период 2007-2015 гг. проводились по данным Государственной статистической отчетности (форма №12), изучение этиологической структуры и эпидемиологических особенностей ОКИ вирусной этиологии - по историям болезней и картам выбывших из стационара.

Этиология заболевания устанавливалась по данным иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые проводились при поступлении пациента в стационар, перед выпиской и у части детей на 10-14 день заболевания (в периоде ранней реконвалесценции).

Таблица 1.

Основные этапы исследования и их содержание.

I. Эпидемиологический	II. Клинико-лабораторный	III. Клинико-фармакологический	IV. Организационный
-оценка динамики заболеваемости ОКИ в Краснодарском крае; -изучение этиологической структуры ОКИ; -изучение эпидемиологических особенностей ОКИ вирусной и сочетанной этиологии	-изучение особенностей течения ОКИ вирусной и сочетанной этиологии, длительности клинических проявлений и вирусовыделения; - выявление особенностей течения и факторов риска повторных ОКИ -изучение состояния ЖКТ и структуры гастроэнтерологической патологии у детей, перенесших повторные ОКИ.	- сравнительная оценка эффективности включения противовирусных средств и местных кишечных антисептиков в стандартную терапию ОКИ вирусной и сочетанной этиологии по продолжительности основных симптомов заболевания и вирусовыделения - исследование эффективности безлактозного питания в терапии ОКИ у детей	-оценка состояния системы реабилитации и диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими ОКИ; -изучение информированности родителей и педиатров по вопросам диагностики и лечения ОКИ вирусной этиологии - разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий

Для анализа особенностей клинических проявлений ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии использовали данные обследования 692 детей в возрасте от 1 мес до 14 лет, поступивших на лечение в СКДИБ г. Краснодара в 2010-2015 гг.

Средний возраст обследованных больных составил $3,3 \pm 0,5$ лет. Мальчиков было 390 (56,4 %), девочек – 302 (43,6 %). В возрастной структуре преобладали дети до 3 лет, составившие более трех четвертей от всех госпитализированных.

В ходе выполнения клинической части работы при поступлении в стационар осуществлялся сбор анамнеза и жалоб, эпидемиологического анамнеза, стандартное физикальное и лабораторное обследование, включая исследование образцов фекалий с применением комплекса диагностических тестов (ИФА, ПЦР) в течение 48 ч от момента поступления больных в стационар для определения этиологии возбудителя. При поступлении в стационар всем больным проводился посев фекалий на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Больные поступали в отделение, преимущественно на ранних сроках заболевания: в течение первых 3 дней был госпитализирован 81% заболевших.

Критериями исключения были ОКИ исключительно бактериальной или паразитарной природы, верифицированные микробиологическими и/или серологическими методами, начало антибактериальной терапии до поступления в стационар.

Осмотр и физикальное обследование пациентов осуществляли в динамике до момента выписки из отделения, данные фиксировали в медицинских картах стационарного больного. Часть

пациентов была приглашена для последующего осмотра и обследования на амбулаторный прием. Кроме этого, нами были изучены клинические особенности, этиологическая структура ОКИ, развившихся повторно в течение года с момента первого эпизода, изучены факторы их риска.

Диагностику и оценку степени тяжести течения ОКИ проводили на основании утвержденного Минздравом РФ пособия для врачей «Диагностика и лечение ОКИ у детей» (Горелов А.В. и соавт., 2007). При оценке тяжести течения ОКИ выделяли три степени: легкую, среднетяжелую и тяжелую. При оценке состояния детей и тяжести течения заболевания нами учитывались уровень и длительность гипертермии, кратность и консистенция стула по дням заболевания, наличие в стуле примесей слизи и крови, выраженность и длительность рвоты, степень эксикоза, выраженность токсикоза, наличие и локализация болей в животе, катаральные явления, кожная сыпь, наличие головных болей, миалгий и артралгий, частота сердечных сокращений, дыхательных движений, артериальное давление.

По результатам клинической оценки тяжести течения ОКИ было установлено, что три четверти всех случаев протекали в среднетяжелой форме (74,1 %), в 16,5% отмечалось тяжелое течение болезни. Легкая форма была диагностирована только у 9,4% госпитализированных, но мы полагаем, что большинство больных с легкими формами ОКИ лечилось по месту жительства. При сопоставлении структуры ОКИ по степени тяжести в различные сезоны года, было установлено, что в летний период отмечается достоверно более высокая частота тяжелых форм ОКИ ($p < 0,05$) (Рис 1).

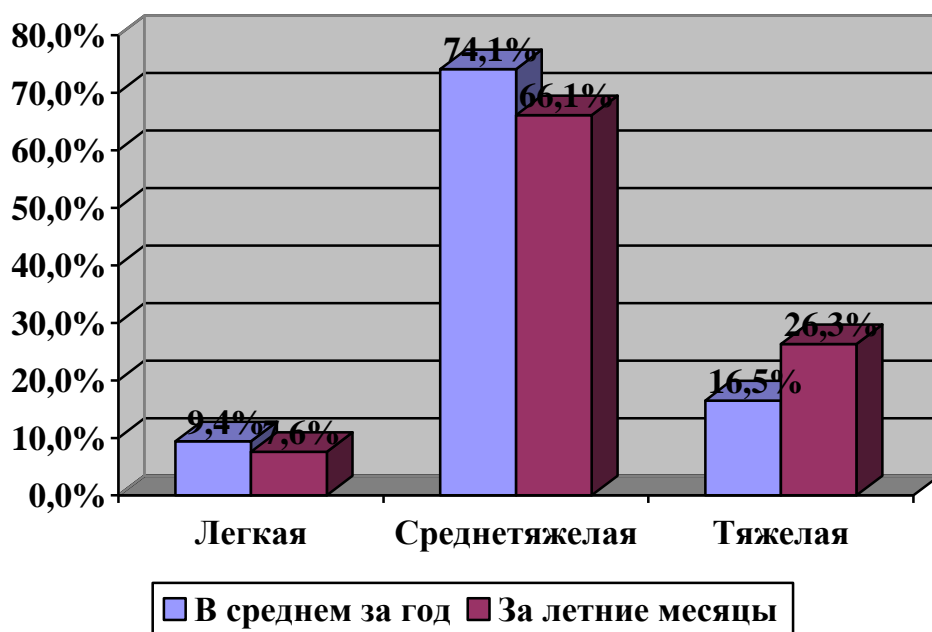


Рисунок 1. Структура обследованного контингента детей с острыми кишечными инфекциями по тяжести течения в среднем за год и в летний период.

Все дети с ОКИ получали терапию в соответствии с указанным выше пособием и Европейским консенсусом по лечению кишечных инфекций, и включало в себя адекватную регидратацию с поддержанием водно-солевого баланса, этиопатогенетическое лечение (Горелов А.В. и соавт., 2007, Szajewska H, 2014).

Клинико-фармакологическая оценка эффективности терапии проводилась отдельно у детей с первичными эпизодами ОКИ и повторными в течение последнего года заболеваниями. При оценке эффективности терапии первичных эпизодов нами рандомизировано были сформированы 3 группы – I.1 группа (сравнения) – получала стандартную терапию (оральная регидратация, симптоматическая терапия); группе I.2 наряду со стандартным лечением назначался антибактериальный препарат из группы нитрофуранов - нифуроксазид. Группа I.3 получала, помимо стандартной терапии, препарат, активирующий противовирусный иммунитет - аффинно очищенные антитела к человеческому интерферону- γ . («Анаферон детский») (РЛС, 2013). При оценке эффективности терапии повторных эпизодов РВИ нами рандомизировано были сформированы 2 группы - II.1 группа сравнения, получавшая стандартную терапию и II.2 - исследуемая группа, которая помимо стандартной,

получала комплексную терапию, включающую кишечный антисептик нифуроксазид и «Анаферон детский».

Численность групп сравнения для оценки эффективности терапии у детей с первичными эпизодами ОКИ составила 215 пациентов, с повторными эпизодами – 124 пациентов. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам поступления в стационар.

Отдельно нами была изучена эффективность безлактозного питания в составе стандартной терапии ОКИ вирусной этиологии, для этого 112 детей с первичными случаями заболевания, не вошедшие в клинико-фармакологическое исследование были рандомизировано разделены на равные подгруппы, одна из них получала в стационаре стандартное питание с учетом возраста ребенка, а в другой из рациона были полностью исключены лактозосодержащие продукты. Критерием исключения из данного раздела исследования являлось грудное вскармливание.

Всего в клинико-фармакологический этап исследования был включен 451 ребенок с РВИ, а так же сочетанной инфекцией. При этом одним из этиологических факторов в случаях сочетанного инфицирования выступал ротавирус.

На заключительном этапе работы, была проведена оценка современного состояния системы реабилитационных мероприятий и диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими острые кишечные инфекции вирусной этиологии, оценена информированность родителей больных детей и педиатров об особенностях этой группы заболеваний. Полученные в ходе выполнения настоящего исследования данные, позволили обосновать концепцию совершенствования системы реабилитационных мероприятий и диспансерного наблюдения за детьми, переболевшими ОКИ вирусной этиологии. Анализ всей совокупности данных, обосновать и разработать комплексный подход, обеспечивающий повышение эффективности лечения острой диареи при сокращении сроков вирусывыделения, улучшение исходов заболевания в периоде реконвалесценции, профилактику повторных случаев острых кишечных инфекций.

Лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, посев кала на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, ИФА, ПЦР, иммунограмма) проводили на базе клинико-диагностической лаборатории Специализированной клинической детской инфекционной больницы г. Краснодара. В комплекс биохимических исследований входило: определение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), содержания общего белка, билирубина, креатинина, мочевины и остаточного азота в крови.

Детекцию возбудителей ОКИ осуществляли с помощью комплекса методов – полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА). Для диагностики методом ПЦР образцы фекалий собирали согласно методическим указаниям МУ 1.3. 1794 – 03 «Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I-II групп патогенности» и «Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанными ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва, 2008 г.

Для выделения РНК и ДНК из клинических образцов использовались комплект реагентов отечественного производства «Амплисенс ОКИ-скрин-FL», в котором используется технология «МультиПрайм» (выявление нескольких мишеней в одной ПЦР-пробирке), что позволило снизить вероятность ошибок и увеличить скорость выполнения анализов. Данный комплект разработан в ЦНИИ Эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (№ ФСР 2008/02265 от 18 марта 2008 г.). Для выделения нуклеиновых кислот из фекалий использовались комплекты «Рибо-сорб» и «ДНК-сорб В». Комплементарную ДНК получали с использованием комплекта «Реверта-L».

Скрининг образцов осуществлялся в отношении наиболее распространенных возбудителей ОКИ (ротавирусов группы А, норовирусов 1 и 2 генотипов, астровирусов, аденовирусов группы F, шигелл и энтероинвазивных E. Coli (EIEC), сальмонелл, термофильных кампилобактеров). Детекцию антигенов ротавируса и аденовируса в фекалиях так же проводили методом ИФА с применением тест-системы «Рота-анализ» ЗАО «Биоиммуноген» (Москва).

Исследование микробиоценоза ЖКТ проводилось в стационаре до начала пробиотической или этиотропной терапии, а на амбулаторном этапе через 2 недели по окончании приема препаратов, влияющих на состав микрофлоры кишечника. Методика оценки состава фекальной микрофлоры включала определение видового и количественного состава микрофлоры в соответствии Отраслевым

стандартом, 2003. При этом определялся уровень патогенных энтеробактерий, анаэробных бактерий, аэробных бактерий, условно патогенных энтеробактерий.

Для оценки переваривающей функции ЖКТ нами проводилось копрологическое обследование с проведением макро- и микроскопической оценки непереваренных пищевых субстратов, определение копрологических синдромов осуществлялась в соответствии с рекомендациями Н.Г. Плетневой и соавт., 1998.

С целью изучения состояния ВОПТ детям дошкольного и школьного возраста (76 детей, средний возраст $6,4 \pm 2,1$ г) с гастроэнтерологическими жалобами в периоде реконвалесценции проводилось гастроэнтерологическое обследование, включая эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с забором биоптатов СО и проведением морфологического исследования. Показаниями для проведения ЭГДС были рецидивирующие абдоминальные боли. Оценка состояния СО проводилась в соответствии с Минимальной стандартной терминологией, версия 2.0h, рекомендованной Российским обществом эндоскопии пищеварительной системы (РОЭПС) (www.endoscopy.ru).

Наличие инфицирования хеликобактериями подтверждалось морфологическим методом — путем бактериоскопии при гистологическом исследовании СО желудка и быстрым уреазным тестом.

При планировании работы, составлении дизайна исследования, расчете необходимой выборки нами применялись принятые в доказательной медицине правила и приемы (Власов В.В., 1997, Флетчер р., 1998). Использовали методы параметрической и непараметрической статистики (среднее арифметическое (M), ошибки среднего (m), доверительный интервал). Определение достоверности различий между количественными показателями в разных группах применяли t-критерий Стьюдента, между качественными критерий χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса. Для выявления взаимосвязи для качественных данных проводилось определение отношения шансов, коэффициента сопряженности Пирсона, критерия χ^2 . Критический уровень достоверности статистической гипотезы принимали равным или меньше 0,05.

Формирование электронных баз данных и их статистическая обработка проводилась с помощью коммерческого пакета программы Primer of Biostatistics 4.03 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Проведенный нами анализ эпидемической ситуации по ОКИ у детей в Краснодарском крае показал неуклонное увеличение общей заболеваемости в регионе в течение последних 9 лет (Рис. 2). В течение этого периода последовательно отмечался ежегодный прирост числа случаев ОКИ. Всего, начиная с 2007 до 2015 гг., число случаев ОКИ возросло на 83,3%, средний ежегодный прирост числа случаев составил 9,2%, таким образом, при сохранении существующих эпидемиологических тенденций, можно говорить об удвоении числа случаев ОКИ у детей и подростков каждые 10-12 лет. На наш взгляд, выявленная динамика указывает на необходимость пересмотра подходов к профилактике кишечных инфекций.

В этиологической структуре ОКИ в Краснодарском крае, как и в целом по России, и в мире преобладают вирусы. Бактериальные инфекции, такие как шигеллез, сальмонеллез, эшерихиоз и другие уходят на второй план. Согласно полученным нами данным, среди этиологически расшифрованных ОКИ вирусные, вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные инфекции уверенно занимают первое место.

При этом с 2007 по 2012 год вирусно-бактериальные ОКИ преобладали над вирусными, но с 2014 года ОКИ вирусной этиологии вышли на первое место. В 2007 г. число случаев вирусных ОКИ составило 712 случаев, затем, в 2008 г. несколько снизилось – до 581 случая, с 2009 по 2012 годы число случаев ежегодно возрастало, а в 2013 году вновь снизилось.

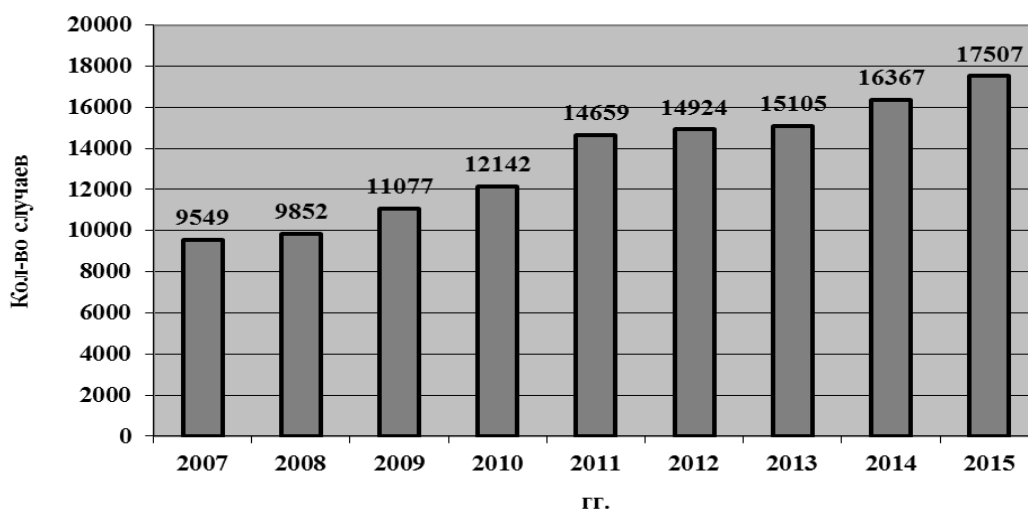


Рисунок 2. Динамика абсолютного количества случаев ОКИ у детей в Краснодарском крае за 2007-2015 годы

Последние 2 года мы находимся в фазе роста числа регистрации случаев вирусных ОКИ. В целом за анализируемый период количество случаев ОКИ вирусной этиологии у детей возросло в 2,74 раза (Рис. 3).

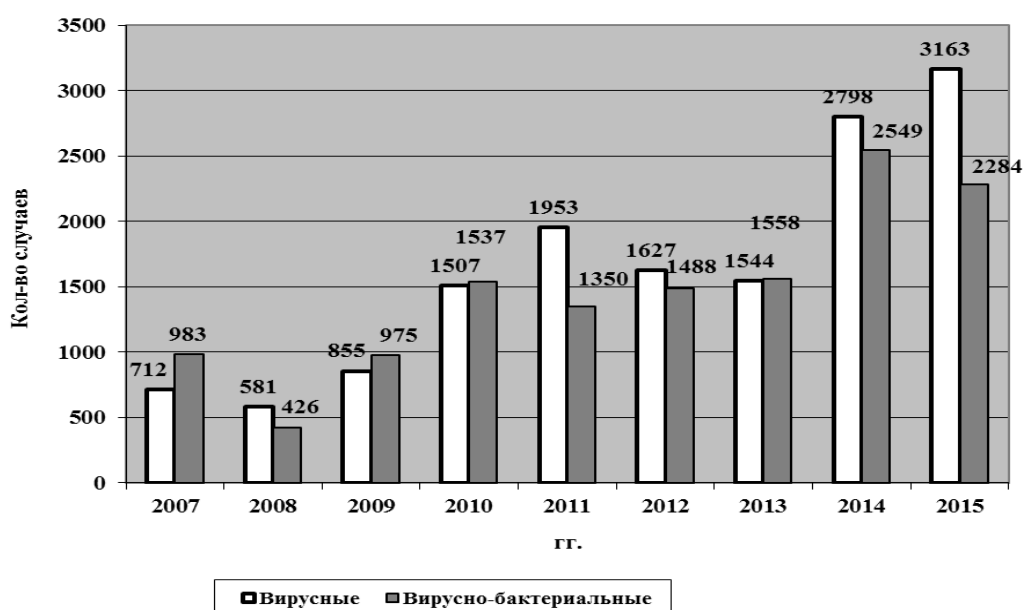


Рисунок 3. Количество случаев вирусных и вирусно-бактериальных ОКИ в Краснодарском крае

Сходная волнообразная динамика характерна и для заболеваемости ОКИ вирусно-бактериальной этиологии у детей в Краснодарском крае. Несмотря на то, что за период наблюдения удельный вес вирусно-бактериальных инфекций по отношению к вирусным снизился, общее число случаев выявления бактериальных возбудителей выросло более чем 2 раза, что показывает сохранение актуальности проблемы ОКИ микст-этиологии. В 2013 г. заболеваемость ими вообще была на максимальном уровне за весь период наблюдения - 1558 случаев. Соответственно существенно возрос и удельный вес ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии в общей заболеваемости за последние 9 лет.

Не вызывает сомнения тенденция увеличения суммарной доли ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии в этиологической структуре ОКИ у детей в Краснодарском крае в течение последних 9 лет. Несмотря на волнообразное изменение этого показателя, к 2015 году он увеличился по сравнению с 2007 почти в 2 раза, достигнув 32,8% в этиологической структуре ОКИ (Рис. 4).

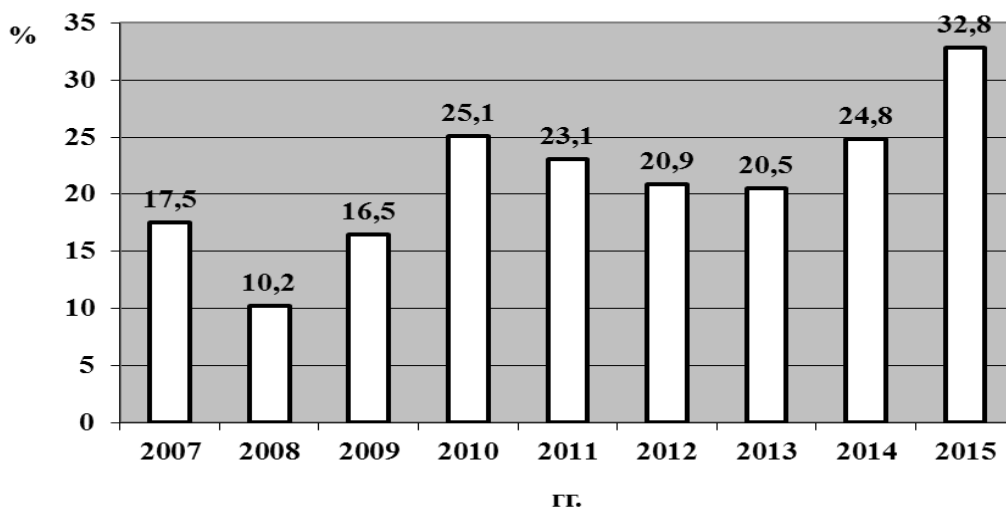


Рисунок 4. Динамика доли ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии суммарно в общей заболеваемости детей ОКИ в Краснодарском крае за 2007 – 2015 гг.

Улучшение этиологической расшифровки ОКИ связывается с использованием комплексного подхода, что позволяет рассчитывать на увеличение доли этиологически верифицированных случаев инфекций, как минимум в 2 раза (Подколзин А.Т., 2015). В инфекционных ЛПУ Краснодарского края за анализируемый период значительно повысилась доступность методов ИФА и ПЦР, что наглядно демонстрируется динамикой абсолютного числа случаев этиологической верификации возбудителей ОКИ с использованием этих методов. Если в 2007 г. с помощью ИФА было установлено 488 случаев ОКИ вирусной этиологии и до 2010 г. это число значимо не изменялось, то с 2011 года, благодаря оснащению ЛПУ диагностическим оборудованием, наблюдается рост и число случаев верификации ОКИ с помощью ИФА к 2015 г. увеличилось в 5,5 раз.

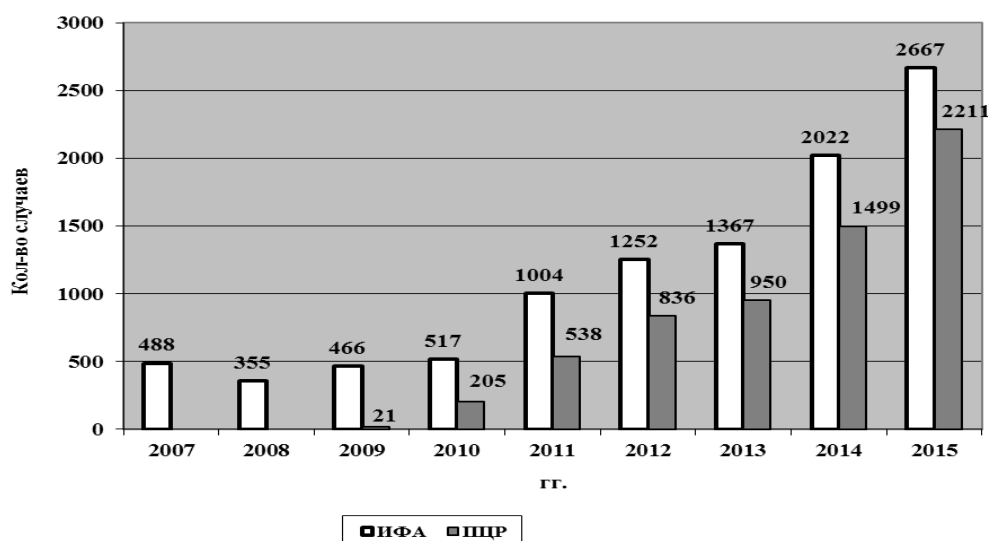


Рисунок 5. Динамика количества случаев вирусных ОКИ, подтвержденных с помощью ИФА и ПЦР, у детей в Краснодарском крае

Метод ПЦР начал применяться для диагностики вирусных ОКИ в Краснодарском крае в течение последних 5 лет. Однако и за этот относительно небольшой период число случаев этиологической верификации с помощью этого метода возросло с 21 до 2211, и тенденция роста сохраняется непрерывно (Рис. 5). Таким образом, именно использование методов ПЦР и ИФА

способствовало улучшению выявления ОКИ вирусной природы у детей и значимому возрастанию доли этих возбудителей в общей структуре.

Так же нами выявлено увеличение показателей абсолютной и относительной частоты диагностики ОКИ сочетанной этиологии, связанное с использованием комплекса методов ИФА и ПЦР. Количество случаев ОКИ, выявленных с помощью ИФА, составило 196 и 328 случаев в 2010 и 2011 гг., а в последние годы возросло до 1217 случаев в 2015 г. Наряду с этим отмечено и значительное возрастание абсолютного количества случаев диагностики ОКИ вирусно-бактериальной природы у детей с помощью метода ПЦР: значения показателей составили в 2009 г. 21 случай, в 2010 г. – уже 108 случаев, в 2015 г. уже 877 случаев. При этом доля случаев, выявленных с помощью ИФА, составила 12,8 и 24,3 % соответственно в 2010 и 2011 гг., а к 2015 г. почти 60% была подтверждена с использованием этого метода. Параллельно возросла и частота выявления случаев ОКИ вирусно-бактериальной природы с помощью ПЦР, достигнув к 2015 году 45,1% (Рис. 6).

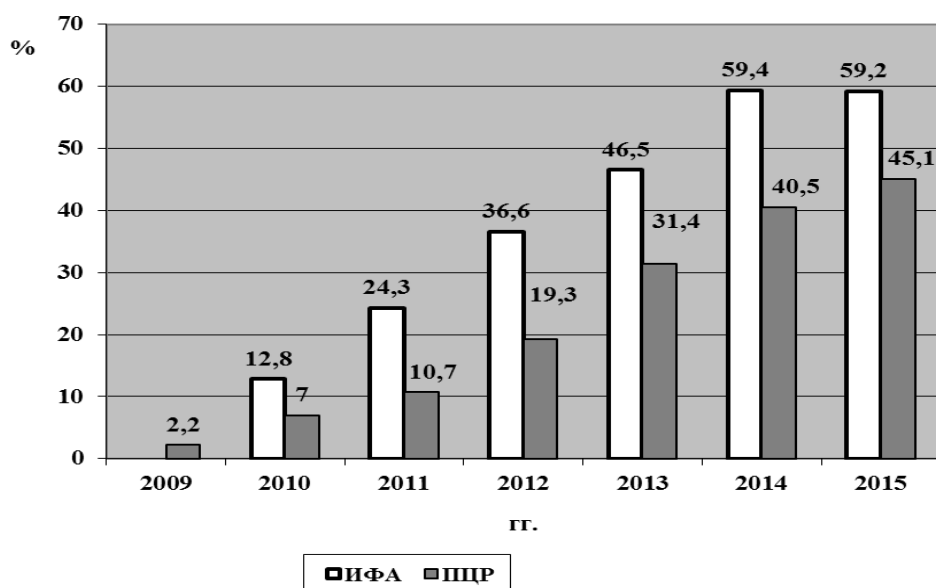


Рисунок 6. Динамика частоты подтверждения случаев ОКИ сочетанной этиологии методами ИФА и ПЦР у детей в Краснодарском крае

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют, что увеличение общей заболеваемости ОКИ у детей в Краснодарском крае сопровождается возрастанием показателей абсолютного количества и относительной доли ОКИ вирусной и сочетанной, прежде всего, вирусно-бактериальной этиологии в структуре этой группы заболеваний. Увеличилась и частота выявления вирусов - возбудителей ОКИ с помощью комплекса современных методов диагностики, какими являются ПЦР и ИФА. Очевидно, что совершенствование системы оказания помощи детям с ОКИ должно предусматривать повышение доступности диагностических методов на амбулаторном этапе, с тем, что бы обследование проводилось в первые сутки манифестации заболевания, до начала этиотропной терапии. Возрастание роли вирусных возбудителей в структуре ОКИ требует совершенствования подходов к контролю над ними, в том числе и в вопросе элиминации возбудителя у реконвалесцентов.

По материалам исследования этиологической структуры ОКИ среди детей, поступивших СКДИБ, установлено, что преобладала РВИ (76,4%), на втором месте, значительно уступая, находилась НВИ (12,6%), в каждом двадцатом случае определялись вирусно-вирусные ассоциации (Рис. 7). Кроме перечисленных вирусов в 12 случаях (1,7%) нами выявлялись астровирусы, но во всех случаях они сочетались с РВИ или с НВИ.

Согласно полученным нами данным, в разных возрастных группах преобладают различные возбудители вирусных ОКИ. В возрастной группе до 1 года в качестве возбудителей ОКИ нами были диагностированы только ротавирус и норовирус, ни в одном случае в этой возрастной группе нами не были зафиксированы вирусно-вирусные ассоциации. Абсолютное большинство (83,5%) случаев

РВИ приходится на детей от 3 месяцев до 3 лет, АВИ у детей до года по нашим данным не встречается, но 73,0% случаев этой инфекции приходится на детей от 1 до 3 лет.

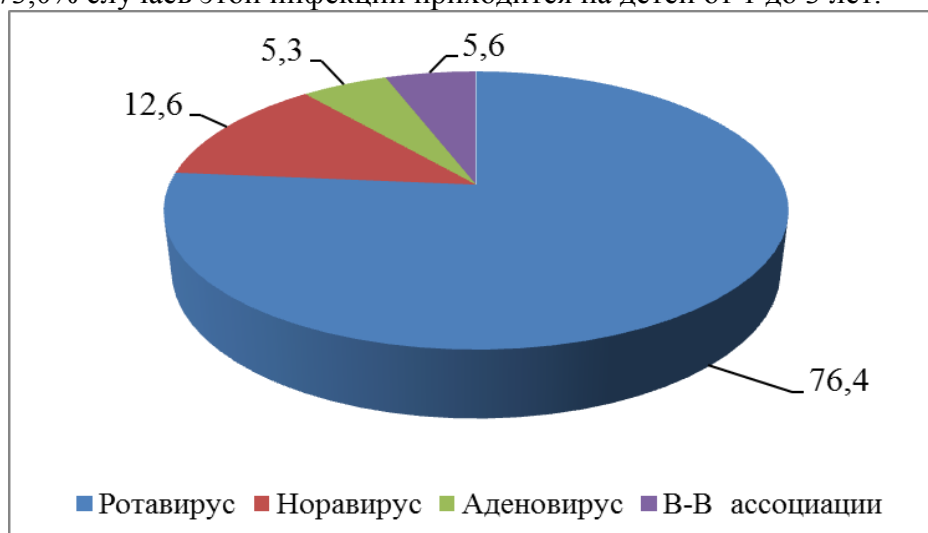


Рисунок 7. Этиологическая структура ОКИ исключительно вирусной этиологии (%).

Все случаи вирусно-вирусных ассоциаций были зафиксированы в возрастной группе от 1 до 6 лет (Таб. 2). Таким образом, можно отметить тропность ротавируса и аденовируса к детям младших возрастных групп, напротив, норовирусы почти в половине случаев (42,5%) выделяются у детей школьного возраста с симптомами ОКИ. Значительно реже этиологическими факторами ОКИ у школьников является ротавирус или аденовирус 40, 41 типов.

Ассоциации вирусов при ОКИ встречаются у детей раннего и дошкольного возраста в связи с тем, что число контактов у них по сравнению с младенцами значительно выше, а иммунитет не является таким совершенным, как у школьников.

Таблица 2

Распределение детей с вирусными ОКИ различной этиологии по возрасту

Возраст, лет	Ротавирус (n=529)		Норовирус (n=87)		Аденовирус (n=37)		Вирусно-вирусная ассоциация (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0-1	159	30,0	4	4,6	-	-	-	-
1-3	283	53,5	29	33,3	27	73,0	31	79,5
4-6	67	12,7	17	19,5	7	18,9	8	20,5
7-14	20	3,8	37	42,5	3	8,1	-	-
Всего	529	100,0	87	100,0	37	100,0	39	100,0

Так же представляют интерес данные о сезонных колебаниях частоты выявления основных возбудителей вирусных ОКИ. Анализ показал, что в разные сезоны на протяжении года происходит смена доминирующих возбудителей вирусных ОКИ. Подъем заболеваемости РВИ происходит в зимние и, особенно, в весенние месяцы: на 5 месяцев с января по май приходится три четверти всех случаев РВИ (Рис. 8). При этом нами были выявлены сезонные особенности клинической картины РВИ, в частности более выраженный эксикоз в летние месяцы. Заболеваемость НВИ распределена в течение года более равномерно, норовирусы выделяются от больных детей круглогодично, но можно отметить подъем заболеваемости в январе-феврале, а также в августе-сентябре.

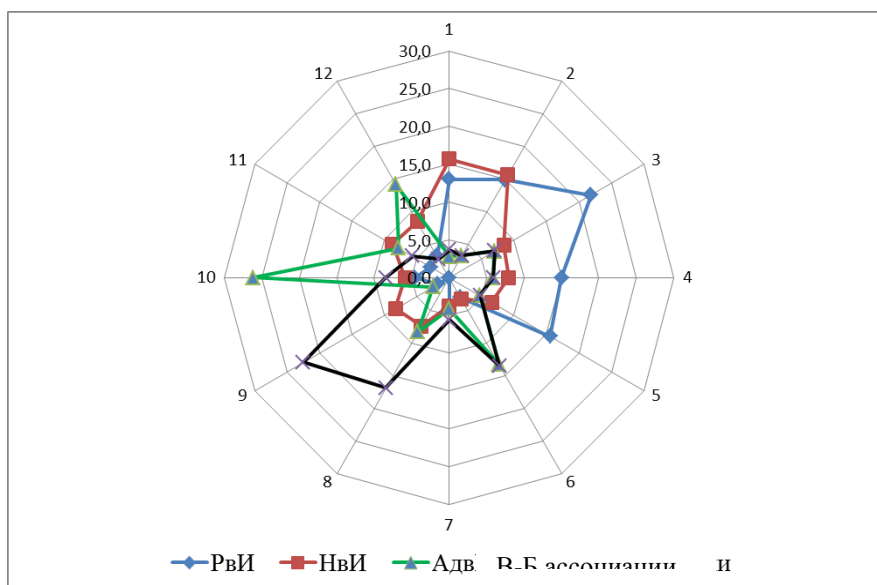


Рисунок 8. Среднегодулетняя частота обнаружения возбудителей вирусных и вирусно-бактериальных ОКИ у детей в различных месяцах (2007-2015 гг.)

Сезонный пик заболеваемости АВИ по многолетним данным приходится на октябрь, а вирусно-бактериальные ассоциации чаще других месяцев выделялись в июне, а также в августе-сентябре.

В соответствии с целью и задачами исследования у детей с вирусными ОКИ установленной этиологии, нами определялись и бактериальные патогены. При этом возможности использовавшегося набора реагентов «Амплиценс ОКИ-скрин-FL» позволяли выявлять комплекс шигелл и энтероинвазивных эшерихий (ЕИЕС), сальмонеллы, термофильные штаммы кампилобактера.

Согласно полученным результатам патогенные бактерии у детей с вирусными ОКИ определялись в 15,8% случаев (109 детей), в этиологической структуре преобладали шигеллы и энтероинвазивные эшерихии 56 детей (8,1%), реже встречались сальмонеллы - 31 ребенок (4,5%) и термофильные штаммы кампилобактера - 22 ребенка (3,2%). Чаще всего патогенные бактерии выделялись у детей с РВИ и АВИ, несколько реже при норовирусной инфекции. Роль и значение патогенных кишечных бактерий, а также их влияние на клиническую картину вирусных ОКИ до настоящего времени остаются неясными. В связи с этим одной из задач нашего исследования стало изучение клинико-лабораторных особенностей ОКИ вирусно-бактериальной этиологии.

Согласно полученным данным тяжелые формы ОКИ чаще всего встречаются при ротавирусной и сочетанной этиологии, в которых почти всегда в качестве одного из агентов выступает РВИ. В процессе исследования установлено, что ОКИ ротавирусной этиологии чаще всего начиналось остро с гастроинтестинальных симптомов. В 90,2% случаях в дебюте заболевания отмечалась рвота, в 98,3% диарея. Рвота появлялась одновременно с диареей, была многократной, от 2 до 5 раз в сутки, стул был обильный водянистый, желтого цвета без видимых патологических примесей. Метеоризм и повышенное газообразование имелись у 64,5% пациентов. У каждого шестого ребенка (15,8%) перечисленные симптомы сопровождалась болями в животе.

У всех пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением при поступлении в клинику имелись признаки эксикоза различной степени выраженности. Лихорадка 38,1°C - 39°C отмечалась у 60,5% больных, симптомы интоксикации в виде вялости, адинамии, снижение аппетита - у 56,9%. На третьем месте по частоте были катаральные проявления в виде затрудненного носового дыхания, ринореи, кашля (47,3%) (Таб. 3).

Обычно продолжительность основных симптомов РВИ не превышала 3-4 дней, средняя длительность госпитализации составила 7,2±1,8 дня. Быстрее других купировались абдоминальные боли и метеоризм, рвота беспокоила пациентов в среднем 2 дня, диарея почти 4 дня, полная нормализация стула происходила к 6 дню (в среднем 5,7±0,3). Картина крови в острый период ОКИ ротавирусной этиологии характеризовалась выраженной лейкопенией с преобладанием в

лейкоцитарной формуле нейтрофилов, к окончании острого периода было отмечено увеличение количества лимфоцитов.

Таблица 3

Частота и длительность симптомов при ротавирусной инфекции

Симптомы	Частота встречаемости		Длительность проявлений, сут
	Абс.	%	
Интоксикация	296	56,0	2,9±0,2
Лихорадка	320	60,5	2,8±0,2
Катаральные явления	250	47,3	3,1±0,3
Рвота	479	90,5	2,1±0,1
Боли в животе	84	15,9	0,2±0,1
Метеоризм	341	64,5	1,0±0,1
Диарея	520	98,3	3,8±0,2

В острый период РВИ у всех детей отмечались изменения в копрограмме, отражающие пищеварительные нарушения – в повышенных количествах обнаруживалась непереваренная клетчатка, мышечные волокна без поперечной исчерченности, крахмал и жирные кислоты. В период восстановления эти изменения в копрограмме сохранялись, но повышалось содержание слизи и лейкоцитов, что обнаруживалось у 288 детей (54,4%).

Клиническая картина ОКИ вирусной этиологии при других моноинфекциях является типичной для южных регионов РФ и соответствует данным ряда авторов. Так, при ОКИ норовирусной этиологии продолжительность лихорадки и водянистой диареи была достоверно короче, чем при других вирусных ОКИ ($p < 0,05$). В то же время для аденовирусной инфекции были характерны более длительный период интоксикации и катаральных явлений, при этом длительность рвоты была достоверно ($p < 0,05$) меньшей по сравнению с другими вирусными ОКИ.

При ОКИ сочетанной вирусно-вирусной этиологии интоксикация отмечена у всех пациентов, катаральные явления и боли в животе встречались относительно реже, чем при других формах ОКИ, соответственно в 51,3 и 33,3 % случаев. Совокупность основных проявлений вирусных ОКИ способствовала утяжелению и увеличению длительности заболевания при данной форме инфекции. Нормализация стула у больных ОКИ вирусно-вирусной этиологии происходила, в среднем через $6,1 \pm 0,5$ дней (Таб. 4).

Таблица 4

Частота и длительность симптомов при вирусно-вирусных ОКИ

Симптомы	Частота встречаемости		Длительность проявлений, сут
	Абс.	%	
Интоксикация	39	100,0	3,1±0,6
Лихорадка	32	82,1	4,6±0,8
Катаральные явления	20	51,3	3,5±0,5
Рвота	24	61,5	2,2±0,4
Боли в животе	13	33,3	1,0±0,4
Метеоризм	32	82,1	2,1±0,4
Диарея	39	100	2,8±0,7

При ОКИ сочетанной вирусно-вирусной этиологии увеличение количества палочкоядерных клеток сопровождалось повышением значения показателя содержания сегментоядерных клеток, определяя нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы. К 7 дню заболевания нейтрофилез сменялся лимфоцитозом, увеличивался также и уровень моноцитов. Умеренное увеличение СОЭ отмечалось в течение всего периода наблюдения.

Копрологические изменения при ОКИ сочетанной вирусно-вирусной этиологии характеризовались гастритическим синдромом (увеличением непереваренной клетчатки и мышечных волокон) в 46,2 % случаев, билиарным (повышенное содержание жирных кислот) в

51,3%, колитическим (наличие большого количества слизи и лейкоцитов) у 46,2% больных. К периоду ранней реконвалесценции полная нормализация копрологических показателей была отмечена у 19 детей (48,7%).

В группу больных ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологией были включено 109 детей, у которых при проведении ПЦР с помощью набора реагентов «Амплисенс ОКИ-скрин-FL» одновременно с вирусным диагностировали и бактериальный агент.

По нашим данным течение ОКИ в этой группе характеризовалось большей частотой колитического синдрома (слизь в стуле, реже примесь крови), тяжестью основных проявлений заболевания и более продолжительным его течением. В части случаев на клиническую картину вирусной инфекции наслаивались симптомы бактериальных инфекций. При ОКИ вирусно-бактериальной этиологии у всех пациентов были выражены симптомы интоксикации, у абсолютного большинства (86,2%) лихорадка на протяжении 4-6 дней. Катаральные явления встречались менее чем у трети детей, и эти жалобы, как правило, не выступали на первый план.

Рвота, хотя бы однократная, присутствовала у двух третей пациентов. С большей частотой и продолжительностью у больных ОКИ вирусно-бактериальной этиологией встречались боли в животе. Диарея отмечалась у всех пациентов и продолжительность ее колебалась от 4 до 7 дней, часть детей (16,5%) на день выписки имели неустойчивый стул. В целом можно отметить большую продолжительность заболевания в данной группе (Таб.5).

Таблица 5

Частота и длительность симптомов при вирусно-бактериальных ОКИ

Симптомы	Частота встречаемости		Длительность проявлений, сут
	Абс.	%	
Интоксикация	109	100,0	4,4±0,7
Лихорадка	94	86,2	4,1±0,9
Катаральные явления	34	31,2	2,6±0,5
Рвота	71	65,1	2,9±0,5
Боли в животе	54	49,5	2,1±0,3
Метеоризм	83	76,1	2,4±0,3
Диарея	109	100,0	5,8±0,8

В общем анализе крови при ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии отмечались увеличение СОЭ до 15-20 мм/ч, умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево. К моменту выписки из стационара у четверти детей воспалительные изменения в анализе крови сохранялись.

Копрологические изменения при ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии характеризовались выраженным колитическим синдромом в виде наличия слизи, йодофильной флоры, большого количества лейкоцитов у (89,0%) и у половины детей синдромом панкреатической недостаточности. К периоду ранней реконвалесценции полная нормализация копрологических показателей была отмечена только у 76 детей (69,7%).

Сопоставление особенностей течения ОКИ различной этиологии по основным клинико-лабораторным показателям позволило установить, что более тяжело и длительно протекают ОКИ сочетанной вирусно-вирусной и вирусно-бактериальной этиологии. В этих случаях нередко имеет место смешанная симптоматика, когда каждый из возбудителей вносит свой вклад в клиническую картину заболевания. В частности, при ассоциации РvИ и НvИ за счет сочетания рвоты и диареи эксикоз развивается чаще и более выражен. При сочетании РvИ и шигеллеза в стуле пациентов появляется большое количество слизи, и могут обнаруживаться прожилки крови. Во всех случаях сочетанного инфицирования продолжительность основных симптомов и длительность госпитализации превышали случаи моноинфицирования.

Анализ основных трендов течения вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ОКИ показал, что для первых присуща яркая общая симптоматика вирусной инфекции (температура, рвота, водянистый стул, эксикоз), а для вторых интоксикация и колитическая симптоматика. По данным посева кала при сочетанных инфекциях активация условно-патогенной флоры отмечалась достоверно чаще по отношению к моноинфицированию и сопровождалась колидистальным синдромом. По-видимому, при вирусно-вирусных ассоциациях имеет место развитие вторичных

иммунодефицитных состояний, а при вирусно-бактериальных выраженное нарушение микробно-тканевого комплекса в СО кишечника. Очевидно, что ОКИ сочетанной этиологии требуют особых подходов в ведении, направленных на повышение эффективности ведения таких детей и профилактики постинфекционных нарушений.

Внимание исследователей постоянно привлекает патогенез ОКИ, в том числе сочетанной этиологии, чему и посвящен данный раздел работы. В частности, с позиций механизмов развития синдрома эндогенной интоксикации интерес представляет динамика активности печеночных ферментов и показателей белкового метаболизма, характеризующих выделительную функцию почек.

О выраженности синдрома печеночно-клеточного цитолиза мы судили по активности аланинаминотрансферазы (АлАТ). Наиболее выраженные изменения по этому показателю мы отметили в группе детей с РВИ. При поступлении активность фермента составляла $53,1 \pm 10,2$ Ед/л затем к 4 дню она нарастала до $93,3 \pm 23,1$ Ед/л на и снижалась только к 7 суткам. У больных с ОКИ норо- и аденовирусной этиологии наблюдалась схожая динамика, но значения АлАТ в этих случаях были достоверно ниже, чем при РВИ, причем различия сохранялись вплоть до 7 дня.

Активность АсАТ при поступлении у большинства детей с ОКИ была в пределах нормы, затем, на 1-4 сутки отмечалась тенденция к повышению этого показателя во всех этиологических группах, а к 7 дню госпитализации активность АсАТ при ОКИ норовирусной и аденовирусной этиологии приходила в норму, а при РВИ оставалась повышенной (Рис. 9). На 4 сутки госпитализации различия в активности АсАТ между группой детей РВИ, с одной стороны, и НВИ и АВИ, с другой, были достоверными ($p < 0,05$).

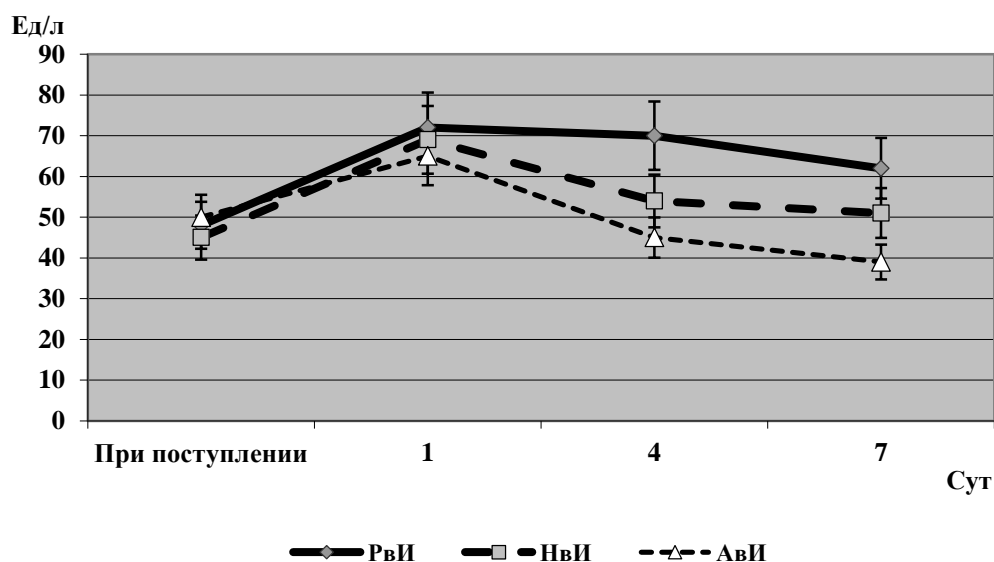


Рисунок 9. Активность АСТ у детей с ОКИ вирусной этиологии в динамике госпитализации

Таким образом, можно предположить, что для ОКИ ротавирусной этиологии характерна гепатотропность, о чем свидетельствует повышение активности трансаминаз, что, по-видимому, требует своего отражения в диагностических и лечебных мероприятиях. С другой стороны, избыточная активация ферментов, в том числе АлАТ и АсАТ можно рассматривать как компонент патогенеза синдрома эндогенной интоксикации или эндотоксикоза [Перегудов С. И., 1999].

Средние показатели активности щелочной фосфатазы во всех этиологических группах не различались достоверно и не отличались от референсных значений. При этом так же наблюдалось некоторое повышение активности фосфатазы в первые сутки после поступления с полной нормализацией к выписке. Оценка динамики активности другого фермента, характеризующего синдром холестаза - гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) показала, что если в момент поступления во всех этиологических группах среднее значение данного показателя было умеренно повышенным - $72-77$ Ед/л, то уже через сутки активность фермента достоверно возросла в группе РВИ по сравнению с АВИ, соответственно $96,2 \pm 9,3$ и $80,1 \pm 11,3$ Ед/л ($p < 0,05$). К 7 суткам после поступления во всех группах активность ГГТП возвращалась к исходным значениям. Таким образом, в целом можно отметить, что холестатический синдром не является сколько-либо

клинически значимым в течение ОКИ вирусной этиологии, изменения щелочной фосфатазы и ГГТП носят транзиторный характер и не требуют последующего наблюдения и коррекции.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - это фермент, катализирующий превращение лактата в пируват в ходе цикла трикарбоновых кислот – основного механизма образования энергетических субстратов, необходимых для жизнедеятельности клеток. Нами выявлено, что в плазме крови детей с ОКИ ротавирусной этиологии, при поступлении значения данного показателя были увеличены - до 388-427 Ед/л. Спустя сутки после поступления значение показателя увеличилось до 509 ± 31 Ед/л, в то время как в группах детей с НВИ увеличение было менее выражено, при АВИ вообще наблюдалось некоторое снижение активности ЛДГ. К 4-7 суткам активность ЛДГ снизилась у большинства больных во всех этиологических группах и к моменту выписки не отличалась достоверно от показателей при поступлении (Рис. 10).

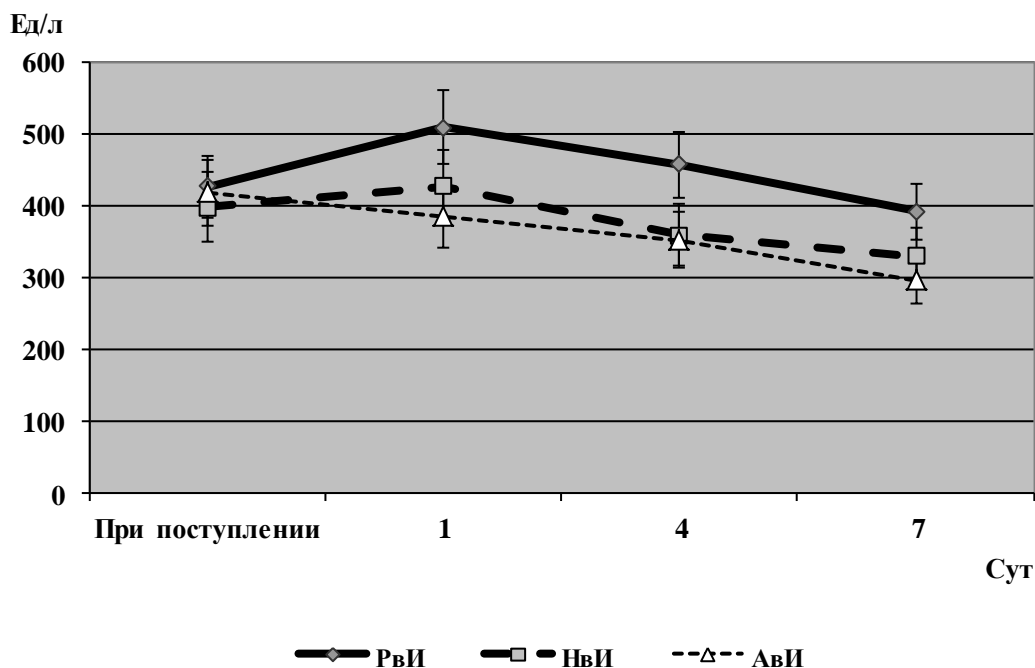


Рисунок 10. Активность ЛДГ у детей с ОКИ вирусной этиологии в динамике госпитализации

В целом проведенные исследования свидетельствовали, что при поступлении у большинства детей с ОКИ вирусной этиологии, особенно ротавирусной, обнаруживается повышенная активность печеночных ферментов, отражающих синдром печеночно-клеточного цитолиза, по-видимому, как одну из граней эндотоксикоза. После максимального уровня активности ферментов на 1-4 сутки периода наблюдения у большинства пациентов было отмечено снижение значений исследуемых параметров.

При исследовании состояния почечных функций при ОКИ выявлено, что динамика показателей креатинина и мочевины крови в остром периоде ОКИ, установленная нами, указывает на наличие у части детей с РВИ функциональной почечной недостаточности, которая была выражена в разной степени в течение периода наблюдения. Так, при поступлении средние значения концентрации креатинина, конечного продукта распада белка, в плазме крови во всех этиологических группах составили от 98 до 101 мкмоль/л. В течение первых суток после поступления концентрация его нарастала, в наибольшей степени у детей с РВИ (140 ± 16 мкмоль/л). Затем он снижался во всех группах, практически достигал начальных значений к выписке (Рис. 11).

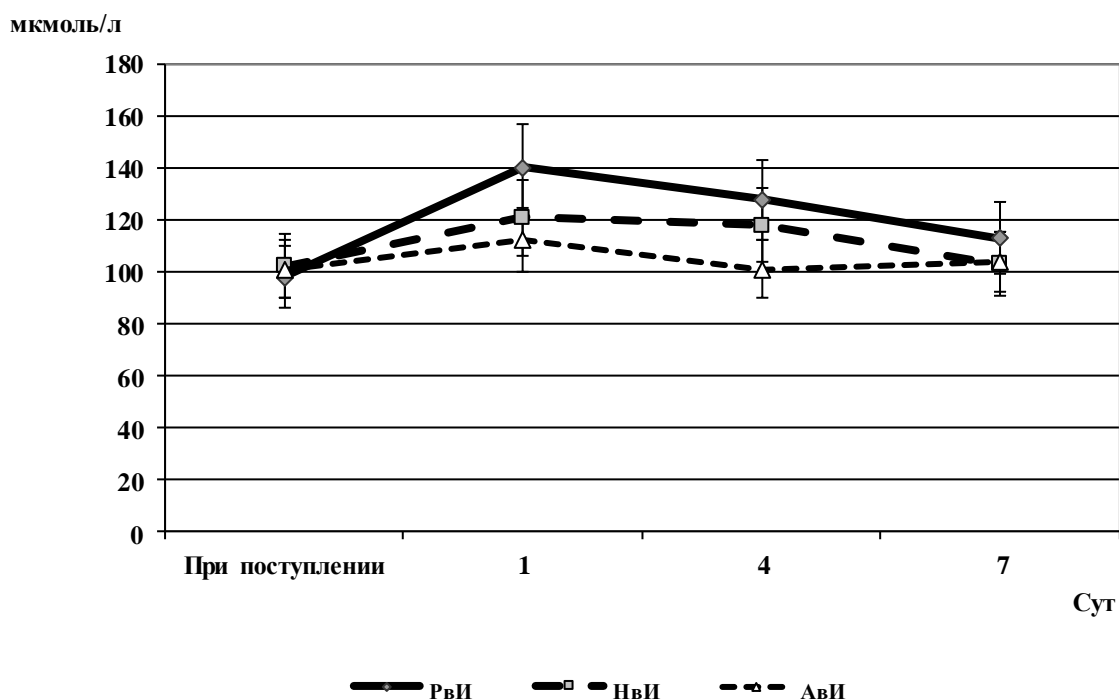


Рисунок 11. Концентрация креатинина у детей с ОКИ вирусной этиологии в динамике госпитализации

Сходной была динамика уровня мочевины в плазме крови обследованных детей, однако, пик ее концентрации пришелся на 4 сутки. При поступлении уровень мочевины во всех группах приближался к верхней границе нормы, составляя от 6,4 до 7,0 ммоль/л. На 1 сутки после поступления значение показателя у детей с РВИ составило $12,6 \pm 2,1$ ммоль/л, при другой этиологии РВИ ниже ($10,2 \pm 1,1$ и $9,1 \pm 1,1$ ммоль/л), к 4 суткам она возрастала, но различие между этиологическими группами было недостоверно ($p < 0,05$). К 7 суткам после поступления во всех этиологических группах у детей показатели мочевины вернулись к первоначальным значениям.

Выявленные изменения функционального состояния почек по показателям креатинина и мочевины свидетельствуют о развитии относительной недостаточности на фоне эндотоксикоза.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при вирусных ОКИ у детей развивается и в течение 1-4 суток заболевания сохраняется эндотоксикоз, связанный, очевидно с функциональной недостаточностью органов детоксикации. В частности, нарушение функции почек проявляется повышенными уровнями креатинина, мочевины и остаточного азота. В наибольшей степени эти изменения выражены у детей с ОКИ ротавирусной этиологии. Очевидно, что полученные результаты подчеркивают необходимость поиска путей усиления детоксикационной терапии при ОКИ вирусной этиологии.

Для более детального изучения частоты встречаемости, выраженности и длительности синдрома эндотоксикоза при ОКИ вирусной этиологии нами был определен в динамике лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который считается общепринятым критерием для оценки этого состояния. Подсчет ЛИИ проводится по формуле $ЛИИ = (4Ми + 3Ю + 2С + П) * (Пл + 1) / (Мон + Лимф) * (Э + 1)$,

где Ми - миелоциты, Ю - юные, П - палочкоядерные, С - сегментоядерные, Пл - плазматические клетки, Мон - моноциты, Лимф - лимфоциты, Э - эозинофилы.

В норме ЛИИ равен 0,68 (0,25-1,06).

Дополнительным гематологическим параметром, характеризующим степень интоксикации, является индекс ядерного сдвига (ИЯС), который высчитывался по формуле: $ИЯС = Ми + Ю + П / С$. В норме индекс ядерного сдвига находится в пределах 0,05-0,08 (В.П.Самсонов, 2005).

Согласно полученным нами данным, в остром периоде ОКИ наблюдаются сдвиги в лейкоформуле, характерные для эндогенной интоксикации, выраженность которых различаются в зависимости от тяжести клинического течения и этиологии (Таб. 6).

Таблица 6

Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у детей с ОКИ вирусной этиологии

Срок, сут	Группа сравнения	РВИ (n=132)	НВИ (n=38)	АВИ (n=31)
	0	1	2	3
Поступление	0,64±0,26	1,70±0,65* ^{0-1, 1-2}	0,81±0,65* ¹⁻²	1,04±0,59
1		1,64±0,61* ⁰⁻¹	0,78±0,54	1,06±0,56
4		1,02±0,63	0,71±0,51	0,89±0,47
7		0,87±0,51	0,67±0,49	0,80±0,45

Примечания:

*⁰⁻¹ - различия достоверны (при $p < 0,05$) между 0 и 1 столбцами

*¹⁻² - различия достоверны (при $p < 0,05$) между 1 и 2 столбцами

Нами установлено, что при поступлении, как и спустя сутки, имеется достоверное повышение ЛИИ в группе больных ОКИ ротавирусной этиологии при сопоставлении с группой сравнения и детьми с НВИ ($p < 0,05$). Наименьшим уровнем эндотоксикоза характеризуется ОКИ норовирусной этиологии, к 4 дню заболевания показатель ЛИИ в этой группе сравнивается с условно-здоровыми. ОКИ аденовирусной этиологии характеризуются умеренно-выраженной, но более продолжительной интоксикацией, которая у части детей сохранялась к 7 дню.

В целом можно отметить, что ЛИИ во всех группах в 7 дню госпитализации снижался, что соответствовало и клиническому выздоровлению. Индекс ядерного сдвига (ИЯС) составлял в группе сравнения $0,05 \pm 0,03$ и не отличался достоверно от детей с ОКИ вирусной этиологии ($0,07 \pm 0,04$) ($p > 0,05$).

Так же нами установлено, что уровень и динамика ЛИИ в процессе развития ОКИ ротавирусной этиологии различаются в зависимости от степени тяжести заболевания. При легком и среднетяжелом течении к 7 дню уровень ЛИИ нормализуется, а при тяжелом остается повышенным, достоверно превышая показатели в группе здоровых детей ($p < 0,05$). При сочетанной этиологии ОКИ, нами клинически установлено более тяжелое течение заболевания. Эти наблюдения были подтверждены и при лабораторном обследовании, включая отдельные биохимические тесты и гематологические тесты, характеризующие выраженности эндотоксикоза (Таб. 7).

При анализе полученных данных обращает на себя внимание, что определяющую роль в поражении гепатобилиарной системы, судя по показателям печеночно-клеточного цитолиза и холестаза, играет ротавирус, при этом сочетанные вирусно-вирусные ассоциации не утяжеляют степень поражения печени. В то же время вирусно-бактериальные инфекции отличаются достоверно более выраженным поражением почек, уровень мочевины и остаточного азота при вирусно-бактериальных поражениях достоверно выше, чем в группе сравнения и несколько выше, чем при РВИ и сочетанных вирусно-вирусных поражениях.

Таблица 7

Биохимические показатели при ОКИ ротавирусной и сочетанной этиологии в первые сутки госпитализации.

Биохимический показатель	Здоровые	Этиология		
		РВИ (n=132)	Вирусно-вирусная (n=39)	Вирусно-бактериальная (n=109)
АлАТ, Ед/л	26,2 _± 12,1	75,1 _± 18,3 ²⁻³	79,4 _± 19,9 ²⁻⁴	72,3 _± 17,7 ²⁻⁵
АсАТ, Ед/л	21,9 _± 10,6	63,0 _± 15,8 ²⁻³	66,2 _± 16,7 ²⁻⁴	69,1 _± 18,5 ²⁻⁵
ЛДГ, ед/л	253,7 _± 46,9	446,5 _± 86,3 ²⁻³	461,2 _± 89,4 ²⁻⁴	474,9 _± 89,3 ²⁻⁵
ЩФ Ед/л	98,5 _± 15,1	126,3 _± 34,5	133,1 _± 37,6	121,3 _± 34,5
ГГТП, Ед/л	41,1 _± 8,2	81,4 _± 14,8 ²⁻³	86,1 _± 17,2 ²⁻⁴	85,4 _± 16,5 ²⁻⁵
Мочевина ммоль/л	6,4 _± 2,3	10,3 _± 2,7	10,9 _± 2,9	14,8 _± 3,2 ²⁻⁵
Креатинин мкмоль/л	64,1 _± 23,3	119,8 _± 32,5	121,7 _± 32,5	124,6 _± 34,7
Остаточный азот ммоль/л	20,7 _± 5,1	36,4 _± 7,9	33,5 _± 7,3	40,4 _± 8,3 ²⁻⁵

Примечание: ²⁻³ различие достоверно (p<0,05) между здоровыми и больными ОКИ ротавирусной этиологии

²⁻⁴ различие достоверно (p<0,05) между здоровыми и больными ОКИ вирусно-вирусной этиологии

²⁻⁵ различие достоверно (p<0,05) между здоровыми и больными ОКИ вирусно-бактериальной этиологии

Полученные данные так же свидетельствуют о том, что степень интоксикации по показателю ЛИИ при вирусно-бактериальных ОКИ значительно выраженнее, чем при РВИ и или вирусно-вирусных ассоциациях (Таб. 8).

Таблица 8

Уровень и динамика лейкоцитарного индекса интоксикации у детей с ОКИ ротавирусной и сочетанной этиологии

Срок, сут	Здоровые	Этиология ОКИ		
		Ротавирусная (n=132)	Вирусно-вирусная (n=39)	Вирусно-бактериальная (n=109)
	1	2	3	4
Поступление	0,72 _± 0,23	1,66 _± 0,71	1,73 _± 0,77	2,06 _± 0,88
1		1,64 _± 0,68	1,72 _± 0,71	2,21 _± 0,84
4		1,18 _± 0,65	1,34 _± 0,63	1,89 _± 0,72
7		0,82 _± 0,59	0,84 _± 0,51	1,44 _± 0,61

Таким образом, проведенные исследования показали, что при вирусных ОКИ у детей развивается и в течение 1-4 суток заболевания сохраняется эндотоксикоз. В наибольшей степени эти изменения выражены у детей с РВИ. Дополнительным подтверждением данного патогенетического механизма является изменение индексов интоксикации, в частности ЛИИ и ИЯС – их уровень при легком и среднетяжелом течении к 7 дню нормализуется, а при тяжелом течении РВИ и вирусно-бактериальных ассоциациях остается повышенным.

На современном этапе серьезной проблемой педиатрии и инфектологии являются повторные ОКИ, которые имеют место не менее чем у 20% детей, перенесших эпизод кишечной инфекции (Ю.В.Лобзин, 2016). После повторных эпизодов ОКИ более чем в половине случаев регистрируется развитие патологии со стороны ЖКТ в виде различных форм функциональных расстройств органов

пищеварения, ферментной недостаточности, СИБР и других форма дисбиоза (Григорович М.С., 2011).

Согласно полученным нами данным, среди детей, поступивших в стационар в течение 2012-2014 гг. доля уже перенесших ОКИ составляла от 22,6 до 24,1 % (Таб. 9). Часть детей госпитализировалась в третий раз, доля их составила в 2012 г. – 9,6 %, в 2013 г. – 11,1 %, в 2014 г. – 9,7 %.

Таблица 9

Частота повторных поступлений в стационар детей, переболевших РВИ, в течение года после выписки

Показатели	2012		2013		2014	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество переболевших РВИ	532	100	495	100	620	100
Количество поступивших второй раз в течение года после выписки	128	24,1	112	22,6	145	23,4
Количество поступивших в третий раз в течение года после выписки	52	9,6	55	11,1	60	9,7

Преимущественно среди поступивших с повторными эпизодами ОКИ были дети первых 4 лет жизни, перенесшие ранее РВИ тяжелой и среднетяжелой степени. Чаще всего, в дебюте заболевания фигурировали такие диагнозы как острое респираторное заболевание, в том числе с кишечным синдромом.

В этиологической структуре повторно заболевших ОКИ так же преобладала РВИ, однако, чаще встречались вирусно-вирусные (5,6% при первичном случае ОКИ и 16,3% при повторном, $p < 0,05$) и вирусно-бактериальные ассоциации (15,8% при первичном случае ОКИ и 20,4% при повторном; $p > 0,05$) (Рис. 12).

Во всех случаях вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций одним из инфекционных агентов выступал ротавирус, таким образом, суммарная выявляемость РВИ у детей при повторном поступлении в инфекционный стационар составила 91,3%. По-видимому, нельзя исключить, что при сочетанной инфекции речь может идти о суперинфицировании патогенами носителей РВИ в периоде поздней реконвалесценции.

Клинические проявления ОКИ при повторных поступлениях, как правило, были более легкими по сравнению с первой госпитализацией. Так если тяжелое течение при первичной РВИ отмечалось более чем у четверти больных, то при повторной только у каждого пятого, значительно возросла доля больных с легким течением (Рис. 13).

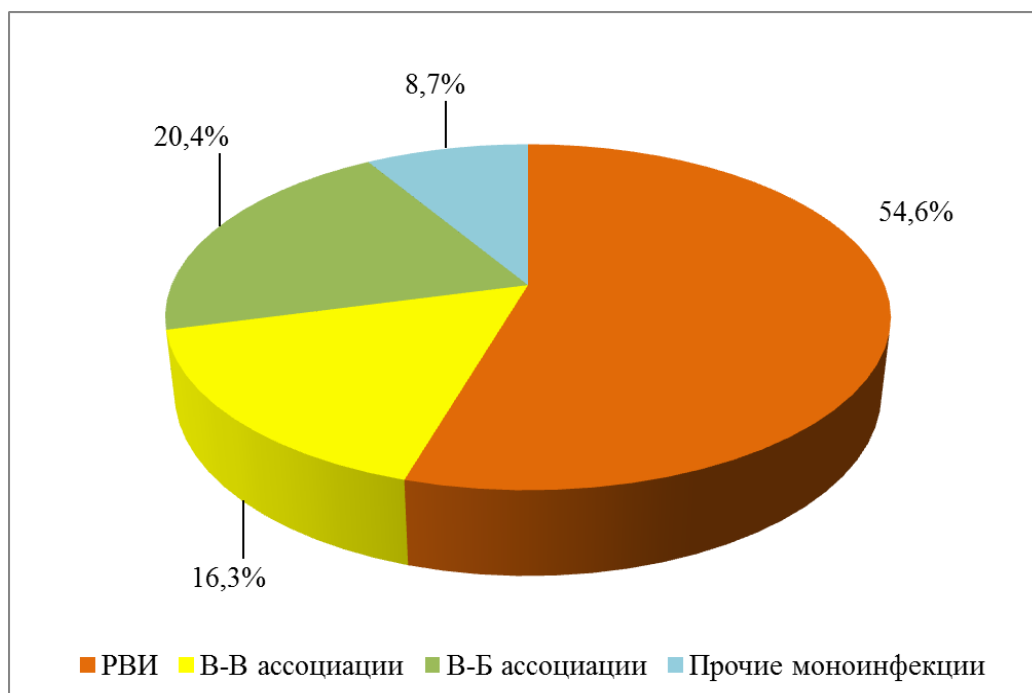


Рисунок 12. Этиологическая структура повторных ОКИ у детей.

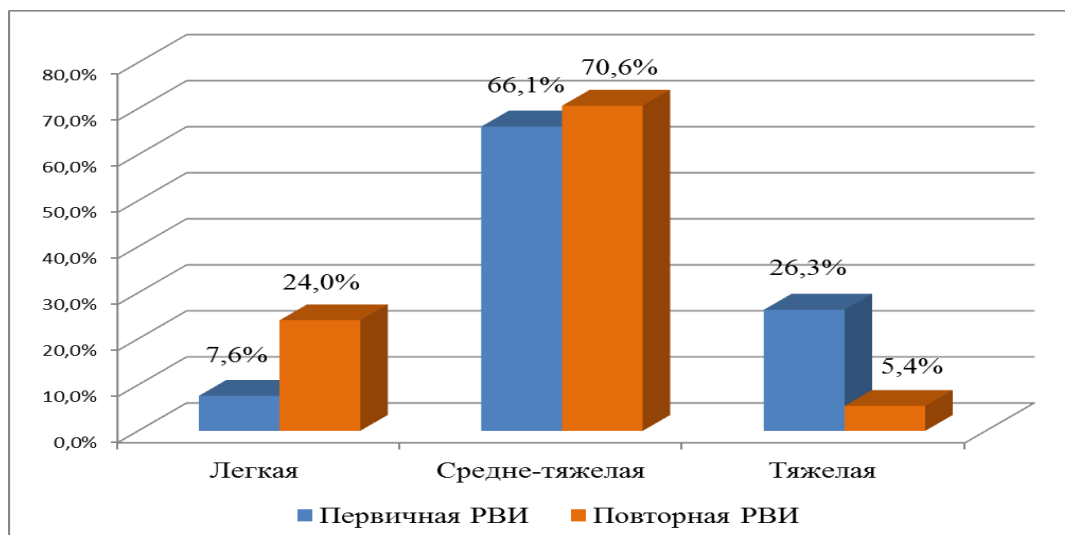


Рисунок 13. Структура РВИ по степени тяжести при первичном и повторном эпизоде

При повторной РВИ чаще встречались катаральные явления, абдоминальные боли, но реже отмечались собственно симптомы ОКИ – рвота, диарея и метеоризм, так же реже встречалось и повышение температуры тела, причем по большей части температура была субфебрильной (Таб. 10). При третьем эпизоде РВИ в течение года диарея и рвота встречаются еще реже (соответственно в 23,4 и 15,6% случаев), температура тела в большинстве случаев субфебрильная, инфекционный токсикоз не выражен, но имеются симптомы астенизации ребенка, как правило (56,7%) заболевание развивается уже на фоне неустойчивого стула и рецидивирующих абдоминальных болей.

То есть, по сути, при повторной и, особенно, при третьей в течение года РВИ, имеет место иная клиническая картина, при которой на первый план выходят катаральные симптомы, а картина поражения ЖКТ «смазана», что затрудняет диагностику и увеличивает сроки начала противоэпидемических и лечебных мероприятий.

Полученные данные можно трактовать таким образом, что после перенесенного первого эпизода РВИ, которая в большинстве случаев сохраняет свои типичные клинические проявления, определенный уровень специфических антител вырабатывается. Он не позволяет предотвратить повторную ОКИ, однако облегчает ее течение.

Частота симптомов при первичном и повторном эпизоде РВИ

Симптомы	Первичная (n= 529)		Повторная (n=167)	
	Абс.	%; 95% ДИ	Абс.	%; 95% ДИ
Интоксикация	296	56,0; 51,8-60,2	52	31,1; 23,1-39,1*
Лихорадка	320	60,5; 56,3-64,7	63	37,7; 29,3-46,1*
Катаральные явления	144	27,2; 23,4- 31,0	87	52,1; 43,5-60,7*
Рвота	479	80,3; 76,9-83,7	92	55,1; 46,5-63,7*
Боли в животе	84	15,9; 12,8-19,0	89	53,3; 44,7-61,9*
Метеоризм	341	64,5; 60,4-68,6	117	70,1; 72,1-86,1*
Диарея	520	98,3; 97,2-99,4	153	61,6; 53,2-70,0*

Вместе с тем, нарушение микробно-тканевого гомеостаза, сохраняющиеся после перенесенной РВИ, и связанные с ним мукозальное воспаление и ферментная недостаточность усиливают болевые диспепсические явления.

С целью изучения состояния верхних отделов пищеварительного тракта детям, перенесшим РВИ была проведена ЭГДС. Согласно полученным результатам у всех 76 детей при ЭГДС наблюдались изменения СО ВОПТ. В том числе, у 15 детей (19,7%) был выявлен эзофагит 1 или 2 степеней в виде гиперемии слизистой, у 51 ребенка (67,1%) констатирована гастропатия, у 43 (56,6%) дуоденопатия. Таким образом, поражения СО в виде гастропатии или дуоденопатии имелись в 90,8% случаев (69 детей), а в 11,8% (9 детей) отмечалось сочетание изменений СО пищевода, желудка и ДПК. Характер поражения СО желудка и ДПК, согласно эндоскопическому заключению, как правило, был поверхностный (гиперемическая гастродуоденопатия) – 61,8% (47 детей), но у 16 детей (21,1%) отмечалась отечность и утрированность складок, что расценивалось, как гипертрофическая гастродуоденопатия, еще у 7 детей (9,2%) в СО имелись кровоизлияния (геморрагическая гастропатия), а у 5 детей (6,6%) выявлялись эрозии желудка, либо луковицы ДПК (Рис. 14). Более чем у половины обследованных детей – 39 из 76 (51,3 %) при ЭГДС регистрировались двигательные нарушения в виде гастроэзофагеального, дуоденогастрального рефлюкса, или их сочетания

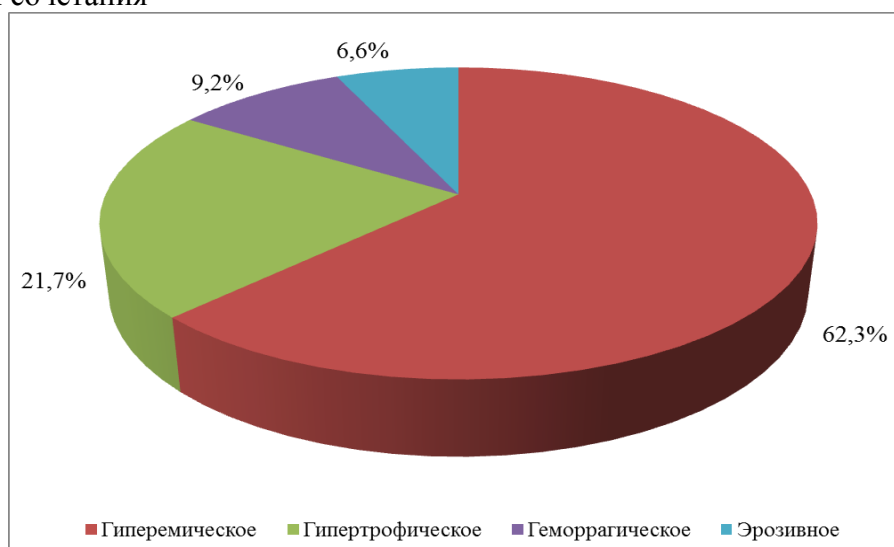


Рисунок 14. Характер поражения слизистой оболочки желудка и ДПК по данным эзофагогастродуоденоскопии (n = 76).

Части детей (64 ребенка) в ходе ЭГДС был произведен забор биоптата СО антрального отдела желудка с последующим морфологическим исследованием. При этом в собственном слое у большинства детей (73,4%) выявлялась более или менее выраженная лимфоплазмочитарная

инфильтрация и дистрофия эпителия, что можно расценивать как признаки хронического гастроуденита. У 29 детей (45,3%) выявлялись внутриэпителиальные лимфоциты и лейкоциты, выраженная инфильтрация СО, в 23 случаях при этом обнаруживался *H.pylori*. Таким образом, обсемененность СО желудка по данным морфологического обследования биоптата имела место у 35,9% детей.

В ходе исследования была выполнена оценка микробиологических показателей у 68 детей, перенесших ротавирусную кишечную инфекцию, не получавших в периоде реконвалесценции пробиотическую коррекцию (Таб. 11).

Таблица 11

Частота отклонений показателей кишечной микрофлоры у детей, перенесших повторные ОКИ

Микроорганизмы	Условно-здоровые (n=36)		Реконвалесценты повторной РВИ (n=68)	
	Абс.	%	Абс.	%
Снижение количества бифидобактерий (<10 ⁹ КОЕ/г)	8	22,2	40	58,9*
Снижение количества лактобактерий (<10 ⁷ КОЕ/г)	9	25,0	49	72,1*
Всего снижение количества бифидо- и лактобактерий	5	13,9	32	47,1*
Снижение общего количества <i>E.coli</i> (<10 ⁷ КОЕ/г)	11	30,6	22	32,4
Выявление гемолизирующих <i>E.coli</i>	1	2,8	6	8,8
Выявление <i>E.coli</i> с измененными свойствами	-	-	4	5,9
Рост УПМ свыше 10 ⁴ КОЕ/г	3	8,3	28	41,2*
Рост ассоциаций УПМ свыше 10 ⁴ КОЕ/г	1	2,8	10	14,8*

Примечание * - различие между основной группой и группой сравнения достоверные (p<0,05).

Обследование проводилось вне острого периода РВИ, не менее чем через 2 месяца после начала заболевания. Установлено, что более чем у половины обследованных - 40 детей (58,9 %), перенесших РВИ, был снижен уровень бифидобактерий, в 72,1 % случаев – содержания лактобактерий. При оценке степени микробиологических нарушений в соответствии с Отраслевым стандартом, 2003, среди обследованных преобладали дети со II степенью дисбиоза кишечника. При сопоставлении с показателями группы условно-здоровых детей выявлено достоверно более высокая частота снижения у лиц, перенесших повторные ОКИ количества бифидум- и лактобактерий и роста УПФ.

Кроме этого, в этой группе нами была определена переваривающая функция кишечника по данным копрограммы. При этом почти у половины детей была обнаружена панкреатическая или билиарная недостаточность по показателям нейтрального жира и жирных кислот. У трети детей выявлялся колидистальный синдром по показателям слизи и лейкоцитов (соответственно у 32,4 и 20,6 %), которые мы расценивали как свидетельство воспалительных изменений в толстой кишке. В целом изменения в копрограмме были выявлены у 49 детей (72,1%) (Таб. 12).

Таким образом, согласно полученным нами данным, после перенесенной РВИ у части детей, по крайней мере, в течение 2 месяцев сохраняются нарушения биоценоза кишечника в виде дефицита облигатной флоры и избыточного роста УПФ, у трети детей эти изменения сопровождаются развитием колидистального синдрома, а у половины имеются признаки пищеварительной недостаточности в виде панкреатического и билиарного синдрома.

Результаты копрологического исследования у детей, повторно перенесших РВИ

Копрологические показатели	Условно-здоровые (n=36)		Повторно перенесшие РВИ (n=68)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нейтральный жир	5	13,9	21	30,6*
Жирные кислоты	3	8,3	16	23,5*
Крахмал	9	25,0	22	32,4
Йодофильная флора	6	16,6	18	26,5
Слизь	4	11,1	22	32,4*
Лейкоциты	3	8,3	14	20,6*

Из 167 детей, повторно перенесших РВИ (средний возраст - $5,3 \pm 2,9$ лет), 162 ребенка (97,0%) на момент осмотра предъявляли жалобы гастроэнтерологического спектра. Боли в животе отмечали более половины обследованных - 92 ребенка (55,1%). В трети случаев абдоминальные боли сопровождались тошнотой или изжогой, что указывало на поражение гастродуоденальной зоны. В трех четвертях случаев детей, беспокоили нарушения стула в виде диареи, запоров или неустойчивого стула, как правило, сопровождающиеся метеоризмом. Таким образом, повторные эпизоды РВИ, в значительной степени нарушают состояние пищеварительной системы, приводя к развитию, не только нарушений биоценоза и пищеварительной недостаточности, к уже было показано, но и формированию функциональных расстройств.

Нами был проведен анализ болевого и диспептического синдрома, а так же нарушений дефекации с позиций ФР ЖКТ в соответствии с Римскими Критериями IV, 2016 (Бельмер С.В. и соавт., 2016). В большинстве случаев боли локализовались в околопупочной области или эпигастрии, у 31 ребенка (18,6%) боли усиливались после еды, сопровождались тошнотой, а у детей старшего возраста изжогой. У 6 детей (3,6%) на первый план выступали такие симптомы как снижение аппетита, быстрое насыщение, тошнота. Таким образом, у 37 детей (22,2%) в соответствии с Римскими критериями после повторного эпизода РВИ развивалась функциональная диспепсия (ФД), чаще болевой вариант (18,6%), реже постпрандиальный (3,6%).

У 62 детей (37,2%) абдоминальные боли сопровождались нарушениями частоты, консистенции и формы стула (сегментированный или неоформленный стул), метеоризмом, они ослаблялись после дефекации или исчезали после нее, позывы на дефекацию нередко носили императивный характер. Связь болевого синдрома с дефекациями позволила нам диагностировать такое функциональное расстройство как синдром раздраженного кишечника (СРК). При этом у 21 ребенка (12,6%) наблюдался вариант СРК с запорами, у 18 (10,8%) с диареей, у остальных 23 детей (13,8%) неспецифический вариант.

В части случаев (15 детей – 9,0%) симптомы ФД и СРК сочетались, а у 14 детей (8,4%) абдоминальные боли не сопровождались симптомами ФД или СРК, что позволило нам диагностировать у них еще одну форму ФР ЖКТ- функциональную абдоминальную боль. Из тех случаев, когда нарушения дефекации не сопровождались болями в животе, у 25 пациентов (15,0%) наблюдалась задержка стула, затруднения дефекации и прочие симптомы, позволяющие диагностировать функциональный запор. Важно отметить, что перечисленные жалобы появились впервые, после повторных эпизодов РВИ, что позволило нам расценить их как постинфекционные. Частоту и структуру постинфекционных ФР ЖКТ можно представить в следующем виде (Рис. 15).

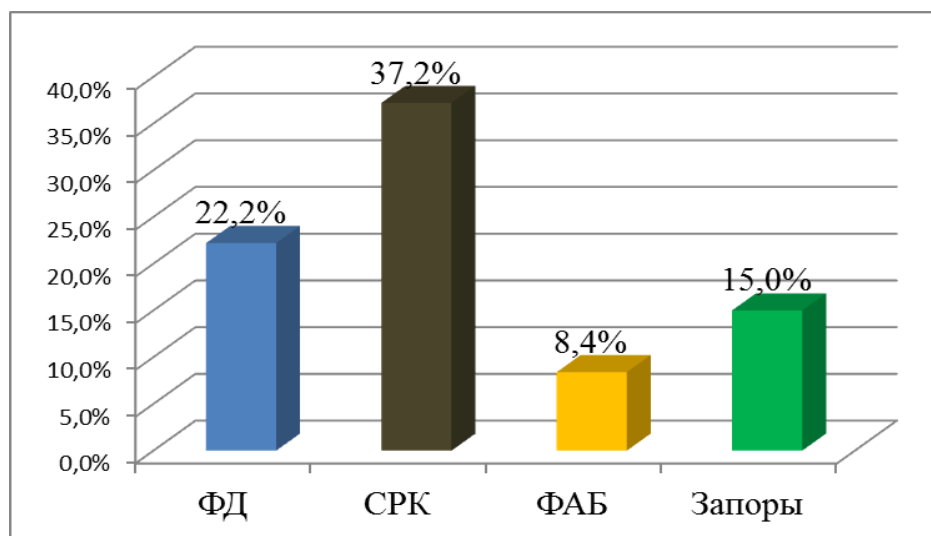


Рисунок 15. Частота постинфекционных расстройств у детей, перенёсших повторные эпизоды ротавирусной инфекции.

Наконец, у 112 детей (67,2%), перенесших повторные ОКИ отмечались метеоризм, вздутие живота, эпизоды диареи со стеатореей, копрологически, помимо нейтрального жира определялась амилорея, йодофильная флора, слизь, кал приобретал зловонный запах. Симптомы появлялись, либо усиливались после употребления молочных продуктов. Эти случаи мы расценивали как транзиторная лактазная недостаточность с СИБР.

Таким образом, согласно полученным данным, после повторных эпизодов ОКИ ротавирусной этиологии у 73, 8% развивались те или иные ФР. ЖКТ, у 67,2% клинические признаки мальабсорбции и СИБР. Указанные факты свидетельствуют о необходимости выработки комплекса мер, направленных на ограничение циркуляции возбудителей ОКИ в детской популяции, выявление групп риска и профилактику повторных эпизодов ОКИ, прежде всего ротавирусной этиологии, как наиболее распространенной и тяжело протекающей. Можно предположить, эти меры будут способствовать и снижению распространенности гастроэнтерологической патологии в детской популяции.

В развитии повторных ОКИ, очевидно, может играть роль ряд факторов, как внешней среды, например, циркуляция возбудителя в популяции, экологический фон, санитарно-гигиенические условия, так и особенностей организма, прежде всего резистентности, как общей, так и местной [Горелов А.В., 200]. Нами было проанализировано более 40 клинических и анамнестических факторов с позиций риска развития повторных эпизодов РВИ, наиболее значимые, приведены в таблице 13.

Согласно полученным данным, достоверную значимость имеют роды путем кесарева сечения, прием антибиотиков в неонатальном периоде и раннее искусственное вскармливание – факторы, препятствующие становлению нормального биоценоза с первых дней жизни ребенка.

Кроме этого, нами была установлена значимость нерационального прикорма, сроков и порядка введения, в том числе раннего (до 9 месяцев) введения цельного коровьего молока. Известно, что период введения прикорма сам по себе увеличивает риск ОКИ, который потенцируется при погрешностях его проведения. Повышает риск повторных случаев ОКИ и прием антибиотиков чаще 1 раза в год, а также наличие у ребенка отягощенного аллергического фона в форме аллергических заболеваний и реакций.

Полученные результаты позволяют сформировать группу риска детей по развитию повторных эпизодов ОКИ для проведения с ними профилактических мероприятий. Дисбаланс нормальной микрофлоры, развивающийся в исходе ОКИ, сопровождается нарушением метаболической функции слизистой оболочки, приводит к различным функциональным и соматическим изменениям в кишечнике.

Особенности анамнеза и состояния здоровья у детей с повторными эпизодами ОКИ вирусной этиологии.

Фактор	Повторно перенесшие ОКИ (n=167)		Не имевшие повторные эпизоды ОКИ (n=529)		χ^2	P
	Абс.	%	Абс.	%		
Патология беременности	54	32,3	143	27,0	0,185	0,191
Роды путем кесарева сечения	21	12,6*	37	7,0	5,2	0,023
Преждевременные роды	20	12,0	44	8,4	1,96	0,162
Антибиотики в неонатальный п-де	41	24,6*	52	9,9	23,5	0,001
Патология неонатального п-да	85	50,9	247	46,7	0,90	0,343
Раннее искусств. Вскармливание	58	34,7*	106	20,0	15,2	0,001
Дефекты вскармливания в том числе коровье молоко до 9 мес.	60	35,9*	124	23,4	10,2	0,001
	31	18,6*	42	7,9	15,5	0,001
Отягощенный аллергический фон	43	25,7*	66	12,5	16,1	0,001
Частые простудные заболевания	78	46,7	214	40,4	2,07	0,151
Прием антибиотиков более 1 раза в год	53	31,7*	85	16,1	19,4	0,001
Паразитарные инвазии	22	13,2	49	9,3	2,10	0,147

Примечание: * - различие между группами достоверно ($p < 0,05$)

Наши исследования, приведенные выше, обозначили ряд нерешенных вопросов. Во-первых, существующие подходы терапии эффективно обеспечивают купирование симптомов острого периода, но в части случаев, по нашим данным при ОКИ ротавирусной этиологии до 40%, в периоде реконвалесценции сохраняется носительство и выделение вируса, проблема усугубляется при вирусно-вирусных ассоциациях. Второй нерешенный вопрос – более длительное сохранение диареи и копрологических нарушений, в частности колидистального синдрома при сочетанных вирусно-бактериальных ассоциациях. И, наконец, вопрос терапии повторных ОКИ, который, по нашему мнению, связан с двумя выше перечисленными.

Для решения поставленных вопросов нами предложены определенные дополнения к стандартной терапии ОКИ, эффективность которых оценена в настоящей главе по динамике основных клинических симптомов, копрологических показателей и вирусывыделения у детей со среднетяжелыми первичными и повторными ОКИ ротавирусной и сочетанной этиологии, поступивших в стационар. Оценка динамики состояния детей с ОКИ показала, что на 4-е сутки от момента поступления в группе сравнения (I.1 группа) было только 44,4%; 95% ДИ 34,3-57,3% (33 ребенка), состояние которых можно было охарактеризовать как клиническое выздоровление. В то же время, в группах больных, получавших комплексное лечение, с включением индуктора интерферона (I.2 группа), удельный вес пациентов с исчезновением симптоматики был выше и составил 65,4%; 95% ДИ 54,4-76,4% (54 ребенка), тем не менее, различие между группами к 4 суткам заболевания не было достоверным ($p > 0,05$).

Спустя 7 суток с момента заболевания в группе, получавшей индуктор интерферона у абсолютного большинства детей (94,4%; 95% ДИ 89,1 - 99,7%) состояние могло быть клинически

охарактеризовано как выздоровление, тогда как среди детей группы сравнения у 22,2% (16 детей) сохранились отдельные симптомы ОКИ в виде диареи либо субфебрильной температуры, в данной случае различия между сравниваемыми группами достоверны ($p < 0,05$).

Копрологические нарушения оказались более стойкими, чем клинические симптомы. Оценка показателей копрограммы в сравниваемых группах показала, что к концу первой недели ОКИ в группе I.1 доля пациентов с отсутствием отклонений составила только 18,1%; 95% ДИ 9,2 – 27,0% (13 детей), а в I.2 – 27,8%; 95% ДИ 17,5 – 38,1% (20 детей), различия между группами недостоверны ($p > 0,05$). Анализ распространенности и структуры копрологических синдромов показала, что самым частым копрологическим синдромом, развивавшимися в исходе острого периода ОКИ (7 суток заболевания) являлся панкреатический, критериями которого было наличие в кале нейтрального жира, соединительной ткани, внеклеточного крахмала, реже встречались коллидистальный и билиарный. Таким образом, в группе детей, получавших, помимо стандартной терапии, противовирусное средство, показатели копрограммы были лучше, чем в группе сравнения, но различия были недостоверны.

Данные о наличии воспалительной реакции в дистальных отделах кишечника, полученные нами при проведении копрологического исследования были подтверждены результатами бактериологического посева, проведенного у части детей на 10-14 день после начала ОКИ на фоне клинического выздоровления. В группе I.1 по нашим данным состояние биоценоза кишечника как по частоте снижения облигатной флоры (эшерихий, бифидум- и лактобактерий), так и по повышению УПФ пострадало в наибольшей степени. Три четверти детей этой группы 75,0%; 95% ДИ 60,0-90,0% (24 ребенка), имели снижение уровня эшерихий и/или лактобактерий, почти половина – избыточный рост УПФ (Таб. 14). В группе детей в целом состояние биоценоза кишечника оказалось лучше, частота отклонений по всем анализируемым показателям меньше, но достоверность различия $p < 0,05$ была получена только по частоте снижения титра эшерихий.

Таблица 14

Доля детей со сниженным содержанием облигатной флоры и повышенным содержанием УПФ на 14 день ОКИ при различных вариантах терапии

Доля детей с отклонением по содержанию	Группа I.1 (n=32)		Группа I.2 (n=30)		Достоверность различия P
	Абс.	%	Абс.	%	
Эшерихий	15	46,9	8	26,7	<0,05
Бифидобактерий	6	18,8	4	13,3	>0,05
Лактобактерий	18	56,3	13	43,3	>0,05
Условно-патогенной флоры	14	43,8	10	33,3	>0,05

В качестве объективного критерия оценки динамики синдрома инфекционного токсикоза при различных вариантах лечения нами использовался лейкоцитарный индекс интоксикации, что позволило продемонстрировать отличия в группах сравнения. При поступлении значения данного показателя составили в среднем $1,75 \pm 0,67$ и достоверно не различались, через 4 суток после начала лечения в группе сравнения ЛИИ несколько повысился до $1,93 \pm 0,55$, в то время как в группе I.2 он снизился до $1,36 \pm 0,61$, к 7 дню различия стали достоверными ($p < 0,05$).

Изучение динамики санации больных детей от ротавируса показало, что на 4 сутки после поступления в группе I.1 доля детей без выделения ротавируса составила 5,6%; 95% ДИ 0,3-10,9% (4 ребенка), а среди пациентов, получавших в комплексе лечения индуктор интерферона, доля детей с отрицательным тестом на вирус составила 45,8%, 95% ДИ 37,0 – 60,0% (33 ребенка), что достоверно выше ($p < 0,05$) (Таб. 15).

Через 7 суток после поступления в группе I.2 отсутствие ротавируса отмечено в 75,0%; 95% ДИ 65,0 – 85,0% случаев, тогда как в группе сравнения доля таких пациентов составила 33,3%; 95% ДИ 22,1 – 43,9% (24 ребенка), что достоверно ниже ($p < 0,05$). Чрезвычайно важно, что к периоду ранней реконвалесценции, на 10-14 день заболевания, когда симптомы РВИ стихали, у 40,3% детей, получавших стандартную терапию ОКИ, выделялся ротавирус, то есть эффективность элиминации составляла 59,7%; 95% ДИ 48,4 – 71,0%.

Таблица 15

Динамика санации от ротавируса при различных вариантах лечения (число и удельный вес детей без выделения возбудителя)

Срок заболевания, (сутки)	Группа I.1 (n=72)		Группа I.2 (n=72)		Достоверность различия p
	Абс.	%	Абс.	%	
4	4	5,6	33	45,8	(p<0,05)
7	24	33,3	54	75,0	(p<0,05)
10	43	59,7	67	83,1	(p<0,05)

Только использование противовирусного препарата, в нашем случае это аффинно очищенные антитела к человеческому интерферону- γ в течении 10 дней в возрастных дозах, в составе комплексной терапии позволяло добиться достоверно более высокого результата в элиминации вируса, приближающегося к абсолютному –83,1%; 95% ДИ 89,2 – 99,0%. Можно полагать, что сохранение носительства ротавируса по окончании острого период может иметь не только эпидемиологическое значение – такие дети попадают в организованные коллективы, заражая здоровых детей, но и клиническое, облегчая условия для возникновения повторных ОКИ.

При характеристике клинических особенностей РВИ нами было показано, что в случае моноинфицирования диарейный синдром проявляется частым жидким стулом без видимых патологических примесей. При сочетанных вирусно-бактериальных ОКИ нередко присоединяется колитический синдром – в стуле появляется слизь. Копрологические изменения при ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии характеризуются, по нашим данным в 89,0% случаев колидистальным синдромом в виде наличия слизи, йодофильной флоры, большого количества лейкоцитов (более 10 в поле зрения). В этих случаях диарея по сравнению с моноинфицированием ротавирусом продолжается более длительно, в исходе острого периода на стандартной терапии у каждого шестого ребенка сохраняется неустойчивый стул и метеоризм.

Это, по нашему мнению, является обоснованием для назначения в случае ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии в составе комплекса лечения местной антибактериальной терапии в частности препарата нитрофуранового ряда нифуроксазида. В качестве косвенного, но высоко достоверного признака бактериального инфицирования при РВИ, мы рассматривали колитический синдром, то есть наличие в кале слизи. Этот признак определяется клинически уже при поступлении, что позволяет начать антибактериальную терапию. Как показали результаты бактериологического исследования при такой картине в 87,3% у детей с РВИ обнаруживалось бактериальное инфицирование. Чаще в роли бактериального агента выступали шигеллы, реже сальмонеллы и энтеропатогенные эшерихии, кампилобактер. Применение нифуроксазида при наличии синдрома колита сокращает длительность большинства симптомов ОКИ, по таким признакам как метеоризм и диарея различия достоверны (p<0,05). (Таб. 16)

Оценка динамики состояния детей с ОКИ показала, что на 4-е сутки от момента поступления в группу сравнения было только 6 детей (17,1%; 95% ДИ 4,6-29,6%), состояние которых можно было охарактеризовать как клиническое выздоровление. В то же время, в группе больных, получавших комплексное лечение, с включением кишечного антибактериального средства, удельный вес пациентов с исчезновением симптоматики составил 58,3%; 95% ДИ 42,2-74,4% (21 ребенок), что достоверно выше.

На 7-е сутки ОКИ, в группе I.3, получавшей стандартную терапию только у 63,9% (23 ребенка) состояние могло быть охарактеризовано как клиническое выздоровление, в то время как среди детей, получавших с приема в составе комплексной терапии нифуроксазид у абсолютного большинства - 91,7% (95% ДИ 82,7 – 100,0%) клинические симптомы купировались, различия между группами достоверны (p <0,05)

Таблица 16

Длительность основных симптомов ОКИ вирусно-бактериальной этиологии при стандартной терапии и терапии с включением нифуроксазида

Симптомы	Длительность проявлений, сут	
	Группа I.3 (n=35)	Группа I.4 (n=36)
Интоксикация	4,4±0,7	2,1±0,4
Лихорадка	4,1±0,9	3,2±0,5
Катаральные явления	2,6±0,5	2,7±0,6
Рвота	2,9±0,5	2,9±0,6
Боли в животе	2,1±0,3	1,3±0,3
Метеоризм	2,4±0,3	0,9±0,3*
Диарея	5,8±0,8	2,4±0,4*

Примечание: * - различие достоверно при $p < 0,05$

Таким образом, отсутствие антибактериальной терапии при сочетанной вирусно-бактериальной этиологии ОКИ способствует сохранению симптомов после 7 дня заболевания у трети пациентов. Оценка показателей копрограммы в группах сравнения показала, что к концу первой недели ОКИ в группе I.3 доля пациентов с отсутствием отклонений составила только 14,3%; 95% ДИ 2,7 – 25,9% (5 детей), в I.4 - 52,8%; 95% ДИ 40,9 – 66,1% (19 детей), различия достоверны. Включение кишечного антисептика в состав комплексной терапии ОКИ сочетанной этиологии обеспечивает лучшие копрологические показатели по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию.

Анализ распространенности и структуры копрологических синдромов показал, что самым частым копрологическим синдромом при ОКИ сочетанной этиологии являлся колидистальный, критериями которого являлись лейкоциты, слизь, йодофильная флора. В группе детей, получавших стандартную терапию, общая частота копрологических синдромов составила 85,7%, в том числе колидистального 56,9%, в том случае, если дети помимо стандартной терапии, получали нифуроксазид, эти показатели составили соответственно 47,2 и 12,%, различия по частоте колидистального синдрома между группами достоверны ($p < 0,05$).

Данные о наличии воспалительной реакции в дистальных отделах кишечника, полученные нами при проведении копрологического исследования были подтверждены по результатам бактериологического посева, проведенного у части детей через 2 недели после ОКИ на фоне клинического выздоровления. В группе I.3 по нашим данным состояние биоценоза кишечника как по частоте снижения облигатной флоры (эшерихий, бифидум- и лактобактерий), так и по повышению УПФ пострадало в большей степени. Более 80% детей этой группы - 81,0%; 95% ДИ 64,2-97,8% (24 ребенка), имели снижение уровня эшерихий и/или лактобактерий, более половины – избыточный рост УПФ.

Принципиально иным было состояние биоценоза в группе детей, получавших нифуроксазид, в частности, избыточный рост УПФ здесь встречался в 5 раз реже, чем в группе сравнения (Таб. 17).

Таблица 17

Доля детей со сниженным содержанием облигатной флоры и повышенным содержанием УПФ на 14 день ОКИ при различных вариантах терапии

Доля детей с отклонением по содержанию	Группа I.3 (n=21)		Группа I.4 (n=22)		Достоверность различия P
	Абс.	%	Абс.	%	
Эшерихий	13	61,9	5	22,7	<0,05
Бифидобактерий	6	28,6	3	13,6	>0,05
Лактобактерий	16	72,2	5	22,7	<0,05
Условно-патогенной флоры	17	81,0	4	18,2	<0,05

В целом дисбиоз кишечника был диагностирован в группе детей получавших нифуроксазид в 15,7% случаев (95% ДИ 3,6 – 27,8%), что так же достоверно реже, чем в группе сравнения. Таким образом, включение нифуроксазида в комплексную терапию ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии обеспечивает протективный эффект в плане нарушений биоценоза кишечника, эффективно препятствует росту УПФ.

Изучение динамики санации больных детей от ротавируса показало, что на 4 сутки после поступления в группе I.3 доля детей без выделения ротавируса составила 5,7%; 95% ДИ 0,3-11,8% (2 ребенка). В группе I.4 таких больных было несколько больше – 11,6%; 95% ДИ 1,1 – 22,1% (4 ребенка). Такая же тенденция сохранялась через 7 и 10-14 суток после поступления - в сравниваемых группах отсутствие ротавируса отмечено соответственно в 48,6%; 95% ДИ 29,2 – 62,2% и 52,7%; 95% ДИ 36,4 – 64,0%, в обоих случаях различия между группами не достоверны. Так же не были нами выявлены достоверные отличия и на 10-14 день заболевания, когда симптомы ОКИ стихали, таким образом, прием нифуроксазида не увеличивает достоверно процесс элиминации ротавируса при сочетанных вирусно-бактериальных ОКИ.

Закономерной представляется постановка вопроса о эрадикации бактериального агента в группах сравнения. При поступлении в стационар по результатам бактериологического обследования патогенные кишечные бактерии были обнаружены у 87,3% детей колитическим синдромом (у остальных диагноз подтвержден серологически), что позволяет рассматривать наличие слизи в каловых массах и/или 10 и более лейкоцитов в поле зрения в копрограмме как высокочувствительный метод предварительной клинической диагностики бактериальной инфекции при ОКИ.

Мы проводили повторные бактериологические исследования на 10-14 день заболевания, то есть в периоде ранней реконвалесценции. Установлено, что исходно в сравниваемых группах процент выявленных бактериальных патогенов были сопоставимы и составлял в группе I.3 85,7% (30 детей) и 88,9% (32 ребенка). К периоду ранней реконвалесценции в группе детей, получавших стандартную терапию, бактериальные патогены выявлялись у 51,4%; 95% ДИ 34,8 – 68,8% (18 детей), а в группе, получавшей нифуроксазид они обнаруживались достоверно реже – у 6 детей - 16,7%; 95% ДИ 4,5 – 28,9%. Таким образом, применение нифуроксазида в комплексной терапии ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии обеспечивает эрадикацию бактериальных патогенов в большинстве случаев.

В ходе изучения состояния ЖКТ после перенесенной РВИ и предпосылок для развития повторных эпизодов ОКИ, нами были установлены некоторые закономерности. В частности нами установлено, что в периоде реконвалесценции уровень носительства РВ после моноинфекций достигает 40 -90%, а при сочетанной вирусно-бактериальной ОКИ – 50- 93% и выше. Во-вторых, в исходе ОКИ более чем у половины детей развивается дисбиоз кишечника, избыточный рост УПФ, а копрологически – колидистальный синдром.

В связи с этим мы посчитали обоснованным включение в терапевтический комплекс при повторных ОКИ ротавирусной этиологии обоих средств, эффект которых нами уже был доказан в настоящей работе – препарата аффинно очищенных антител к человеческому интерферону γ для улучшения элиминации ротавирусов и противомикробное лекарственное средство кишечного действия нифуроксазид.

Нами было проведено сравнение динамики состояния детей с первичными и повторными случаями ОКИ на стандартной терапии, а также при повторных случаях на предложенной нами комплексной терапии. Анализ результатов показал, что на 4-е сутки от начала лечения в группе детей с повторными эпизодами ОКИ, состояние которых можно было охарактеризовать как клиническое выздоровление было 54,8%; 95% ДИ 42,4-67,2% (34 ребенка), что несколько выше, чем при первичных эпизодах, но ниже, чем в случае назначения комплексной терапии, различия недостоверны ($p > 0,05$). Спустя 7 суток с момента заболевания в группах с первичным и повторным эпизодом ОКИ на стандартной терапии состояние большинства детей могло быть клинически охарактеризовано как выздоровление соответственно (77,8%; 95% ДИ 68,2 – 87,4% и 71,0%; 95% ДИ 59,7 – 82,4%), тогда как в группе детей, получавших комплексную терапию у достоверно большего числа наблюдалось полное отсутствие симптомов ОКИ 96,8%; 95% ДИ 92,4 – 100,0% (60 детей) ($p < 0,05$) (Таб.18).

Таблица 18

Доля детей с клиническим выздоровлением на 4 и 7 сутки от начала ОКИ при различных вариантах лечения

Сутки заболевания	Первичная ОКИ, группа I.1 (n=72)		Повторная ОКИ, группа II.1 (n=62)		Повторная ОКИ, группа II.2 (n=62)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	4	32	44,4	34	54,8	41
7	56	77,8	44	71,0	60	96,8 I.1-II.2; II.1-II.2

Примечание: I.1-II.2 – различие достоверно ($p < 0,05$) между группой сравнения при первичной ОКИ и исследуемой группой при повторной ОКИ

II.1-II.2 – различие достоверно ($p < 0,05$) между группой сравнения и исследуемой группой при повторной ОКИ

Копрологические нарушения при повторной ОКИ оказались более выраженными, чем при первичной. Оценка показателей копрограммы в группах сравнения при первичной и повторной ОКИ показала, что к 7 дню заболевания в группе II.1 доля пациентов с копрологическими нарушениями составила 93,5%; 95% ДИ 87,4 – 99,6% (58 детей), в то же время в группе II.2, получавшей комплексную терапию, включавшую антибактериальное средство частота нарушений оказалась достоверно ниже групп сравнения как при первичной, так и при повторной ОКИ - 51,6%; 95% ДИ 39,2 – 64,0% (32 ребенка). Таким образом, и при повторных ОКИ включение антибактериального препарата местного действия в состав комплексной терапии обеспечивает лучшие копрологические показатели.

При реализации данного этапа работы нами так же у части детей был проведен бактериологический посев кала. Согласно полученным результатам, наибольшие отклонения в микробном пейзаже наблюдались в группе, получавшей стандартную терапию при повторных ОКИ. В данной группе, по нашим данным, состояние биоценоза кишечника было нарушено почти у 90% пациентов, а рост УПФ наблюдался почти у половины – 45,8%; 95% ДИ 25,9 – 65,7%. В целом, сдвиги в состоянии микрофлоры при первичной и повторной ОКИ на стандартной терапии были схожи, но при повторной - более выражены. Наилучшим состоянием биоценоза было в группе детей, получавших комплексную терапию, включающую нифуроксазид и индуктор интерферона. В группе II.2, снижение числа эшерихий и лактобактерий наблюдалось в 2 раза реже, а избыточный рост УПФ в 4 раза реже (различия достоверны, $p < 0,05$). Таким образом, включение нифуроксазида в комплексную терапию повторных ОКИ так же обеспечивает протективный эффект в плане нарушений биоценоза кишечника, эффективно препятствует росту УПФ.

Изучение динамики санации больных детей от вируса-возбудителя ОКИ показало, что на 4 сутки после поступления в группе II.1 доля детей без выделения ротавируса составила 8,1%; 95% ДИ 0,3-10,9%, а среди получавших в комплексе лечения анаферон, доля детей с отрицательным тестом на вирус уже на 4 сутки составила 46,8%, 95% ДИ 37,0 – 60,0% , что достоверно выше остальных групп ($p < 0,05$) (Таб. 19).

К концу первой недели терапии такая тенденция сохранялась и в группе, принимавшей комплексную терапию, включая противовирусное средство элиминация ротавируса оказалась достоверно выше. Таким образом, при повторной РВИ к периоду ранней реконвалесценции, на 10-14 день заболевания, еще у большего числа детей, находившихся на стандартной терапии выделялся ротавирус, элиминация достигала лишь 58,1%. В группе детей, принимавшей наряду со стандартной терапией нифуроксазид и индуктор интерферона элиминация оказалась достоверно чаще, хотя и не достигала результатов, полученных при лечении противовирусным средством первичных РВИ.

Динамика санации от ротавируса при первичной и различных вариантах лечения повторной РВИ

Срок заболевания, (сутки)	Группа I.1 (n=72)		Группа II.1 (n=62)		Группа II.2 (n=62)		Различие достоверно (p<0,05)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
4	4	5,6	5	8,1	29	46,8	I.1-II.2, II.1-II.2
7	24	33,3	23	37,1	44	71,0	I.1-II.2, II.1-II.2
10	43	59,7	36	58,1	53	85,5	I.1-II.2, II.1-II.2

Примечания:

I.1-II.2 – различие достоверно между стандартной терапией первичных и комплексной повторных РВИ

II.1-II.2 - различие достоверно между стандартной и комплексной терапией повторных РВИ

Самая частая форма инфекционно-зависимой пищеварительной недостаточности - нарушение расщепления лактозы кишечным энзимом – лактазой (Iturriza-Gimara M. et al., 2009). Снижение лактазной активности имеет место не только в остром, но в начальной фазе восстановительного периода и во многом определяет тяжесть диарейного синдрома и степень пищеварительных нарушений в периоде ранней реконвалесценции. В связи с этим есть основания полагать, что исключение из рациона больных ОКИ молока и молочных продуктов уже с первых дней заболевания будет способствовать сокращению сроков диареи, продолжительности ОКИ в целом и улучшению их исходов.

Нами было проведено сравнение динамики клинических показателей и экскреции простых углеводов в кале у 112 пациентов с РВИ. Все дети были рандомизировано разделены на 2 равные по численности группы, первая получала стандартное лечение ОКИ и обычную по возрасту диету, вторая – стандартное лечение и безлактозную диету. Критерием исключения из данного раздела исследования являлось грудное вскармливание.

В норме содержание остаточных углеводов в кале не должно превышать 0,25% для детей старше года. В нашем исследовании при поступлении в общей массе доля детей с нормальным их содержанием составила 64,3%, а у 15,9% детей содержание углеводов было резко повышено. На 7-е сутки на фоне различий в нагрузке лактозой были отмечены существенные отличия в содержании углеводов в группах сравнения. (Таб. 20).

Таблица 20

Динамика содержания остаточных углеводов в кале у детей с РВИ на фоне лактозосодержащей и безлактозной диеты.

Содержание остаточных углеводов в кале	При поступлении		Через 7 суток после поступления			
	Всего (n=112)		Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=56)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальное (до 0,25%)	72	64,3	7	12,5	49	87,5 p ₁₋₂ <0,05
Умеренно повышено (до 1 %)	34	20,0	16	28,6	6	10,6 p ₁₋₂ >0,05
Значительно повышено (более 1%)	27	15,9	33	58,9	1	1,9 p ₁₋₂ <0,05

Примечания:

p₁₋₂ - различия достоверны при p<0,05 между группами, получавшими лактозосодержащее и безлактозное питание.

Так, в группе, получавшей лактозосодержащее питание доля детей со значительным увеличением остаточных углеводов в кале возросла до 58,9%, а доля детей с нормальным содержанием остаточных углеводов снизилась до 12,5%, то есть при стандартном лечении и на обычном питании у большинства детей с РВИ развивается лактазная недостаточность. Закономерно, что на фоне безлактозного питания у абсолютного большинства детей уровень остаточных углеводов в кале был нормальным. На безлактозной диете достоверно быстрее ($p < 0,05$) купировались такие симптомы как метеоризм и диарея. Продолжительность остальных анализируемых признаков в зависимости от типа питания значимо не различались.

К моменту выписки, то есть в среднем на 7-й день заболевания почти у половины детей (48,2%), получавших питание с содержанием лактозы, сохранялся неустойчивый стул со склонностью к диарее, метеоризм. В группе, которая получала безлактозное питание только у 3 детей (5,4%) к 7 дню заболевания сохранялись жалобы на неустойчивый стул и метеоризм, различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Копрологические синдромы к концу первой недели ОКИ в группе детей, получавших лактозосодержащее питание, имелись у 80,4%; 95% ДИ 90,8 – 71,1%, в то время как среди детей, находившихся на безлактозной диете копрологические отклонения выявлялись только в четверти случаев 25,0%; 95% ДИ 13,7 – 36,3% (16 детей), различие достоверно.

Кроме этого, по результатам бактериологического посева кала, проведенного на 10-14 день после начала ОКИ нами так же получены достоверные отличия. В группе, получавшей безлактозное питание, по нашим данным нарушения биоценоза кишечника, как по частоте снижения облигатной флоры, так и по частоте повышения титра УПФ встречались достоверно реже. В частности, избыточный рост УПФ здесь встречался в 2,8 раза реже, чем в группе сравнения (Таб. 21).

Таблица 21

Доля детей со сниженным содержанием облигатной флоры и повышенным содержанием УПФ на 10-14 день после начала заболевания РВИ на фоне безлактозного и обычного питания

Доля детей с отклонением по содержанию	Обычное питание (n=32)		Безлактозное питание (n=31)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Эшерихий	15	46,9	8	25,8	>0,05
Бифидобактерий	6	18,8	4	12,9	>0,05
Лактобактерий	18	56,3	7	22,6	<0,05
Условно-патогенной флоры	14	43,8	5	16,1	<0,05

Полученные в ходе исследования материалы были использованы при разработке и внедрении системы помощи больным вирусными ОКИ у детей в Краснодарском крае. Система борьбы с ОКИ должна функционировать на различных уровнях, что, во многом, и определяет ее эффективность. В первую очередь для ее реализации необходимы усилия врачей педиатров, контроль и координацию действий должны обеспечивать инфекционисты поликлиник. И, наконец, специализированный этап помощи инфекционным больным, профилактики заболеваемости в регионе остается за областными (в Краснодарском крае - краевой) больницами.

В течение 2007-2015 гг. было осуществлено внедрение современных методов диагностики вирусных ОКИ в ряде учреждений Краснодарского края, что способствовало существенному возрастанию уровня выявления возбудителей, в свою очередь, повышение точности диагностики способствовало назначению патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

Общий объем диагностики вирусных ОКИ с помощью метода исследования ИФА в ЛПУ региона значительно возрос с 2007 по 2015 гг., при этом произошло увеличение количества анализов, выполняемых с помощью данного метода в 2,5 раза – с 1034 исследований в 2007 г. до 2586 анализов, выполненных в 2015 г. Наиболее интенсивно современные методы диагностики, внедрялись в СКДИБ - за 9 лет с 2007 по 2015 гг. объем диагностики возрос в 9 раз. В ряде ЛПУ был внедрен в практику метод полимеразной цепной реакции для выявления возбудителей ОКИ у детей. Так, если в 2010 г. в учреждениях края было выполнено только 367 анализов с помощью этого

метода, то в 2011 г. наблюдалось увеличение объема ПЦР-диагностики в 2,5 раза – до 851 анализа, а в 2012 г. объем исследований увеличился до 1113 случаев.

В рамках нашей работы был выполнен опрос 56 родителей детей, переболевших вирусными ОКИ, для выявления их информированности по вопросам, связанным с заболеванием, а также участием родителей в реабилитационных мероприятиях. В процессе повторных осмотров мы опрашивали родителей о выполнении рекомендаций, которые они получили в отношении режима дальнейшего лечения, питания и образа жизни детей, переболевших ОКИ вирусной этиологии с постинфекционной гастроэнтерологической патологией. Всего из опрошенных родителей полностью выполняли рекомендации 31,7%, частично 20,1%. И совсем не выполняли 48,2% родителей детей. Повторные обращения были обусловлены сохраняющимися расстройствами стула и абдоминальными болями.

Большинство опрошенных признаками кишечных инфекций считают сочетание желудочно-кишечных расстройств с повышением температуры тела. Некоторые опрошенные не рассматривали в качестве возможного проявления ОКИ сочетание разжижения стула с подъемом температуры тела и недомоганием. Из кишечных инфекций респондентам чаще известны такие заболевания, как дизентерия и сальмонеллез, реже РВИ, большинство опрошенных знают лишь об одной — двух из них.

В структуре факторов развития заболеваний из группы ОКИ более половины родителей указали, что это, в первую очередь, грязные руки, инфицированная вода и пища, реже различные предметы обихода. Опрошенные в большинстве случаев не отмечали возможности возникновения болезни при несоблюдении правил личной гигиены. Часто родителей считают, что больной с жидким стулом как проявлением кишечной инфекции не является заразным для окружающих.

Ответы респондентов на вопросы свидетельствуют о недостаточной осведомленности о мерах предосторожности и тактике ведения в случае возникновения ОКИ, хотя более половины из них сообщили о наличии одного, а иногда двух-трех случаев кишечной инфекции, желудочно-кишечных расстройств у своего малыша или у близких родственников. При появлении просто жидкого стула обращаются к участковому врачу лишь треть опрошенных, половина респондентов лечат ребенка самостоятельно или обращаются к знакомому врачу. При сочетании жидкого стула со рвотой и подъемом температуры тела картина ответов существенно меняется - большинство родителей обращаются за медицинской помощью к участковому педиатру, реже лечат ребенка сами и обращаются к знакомому врачу.

Родители достаточно часто самостоятельно лечат себя и детей при появлении жидкого стула или рвоты, при этом часто респонденты не знают о значении регидратации и не владеют знаниями по методике ее проведения. Часть опрошенных используют лекарственные препараты, не рекомендуемые в детском возрасте или не имеющие в данном случае показаний, что может способствовать развитию побочных эффектов и хронизации процесса.

Изучение ситуации с учетом детей с постинфекционной гастроэнтерологической патологией показало, что из 56 родителей, ответивших на вопрос о постановке на учет, лишь 6 человек сообщили, что встали на учет в поликлинике по месту жительства, что составило 10,1%. При этом назывались разные причины. Большая часть опрошенных (38,3 %) сообщила об отсутствии активных жалоб у ребенка что, по их мнению, явилось причиной непостановки на учет. Об отсутствии квалифицированного специалиста в поликлинике по месту жительства сообщила также значительная часть респондентов – 31,3 %. Неудовлетворенность предыдущими обращениями указали в качестве причины не постановки на учет 21,3 % опрошенных.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об относительно низкой информированности родителей детей, переболевших ОКИ вирусной этиологии. Для респондентов были характерны низкий уровень знаний в отношении профилактики, проявлений ОКИ и мерах в случае развития заболевания; сложности в постановке на учет в ЛПУ по месту жительства; невыполнение врачебных рекомендаций по долечиванию заболевания и реабилитации; приверженность к самолечению, особенно в дебюте заболевания. Только часть родителей выполняют назначения и советы врача в полном объеме и регулярно, при этом наиболее часто родители ссылаются на нехватку времени, отсутствие понимания целесообразности назначений врача. Эти факторы могут быть успешно преодолены в процессе образовательных программ, что в свою очередь свидетельствует о необходимости совершенствования системы санитарно-просветительной работы.

На следующем этапе работы нами был проведен опрос 32 педиатров об их информированности о проблеме острых вирусных ОКИ у детей и знании методов реабилитации переболевших детей. Большинство опрошенных (90%) отметило, что непосредственно сталкиваются с проблемой реабилитации детей после ОКИ. При этом назначают комплекс лечебно-восстановительных мероприятий детям, переболевшим ОКИ, 64,3% опрошенных, 17,9 % респондентов указали, что это не входит в их обязанности. Рекомендации включают диету и биопрепараты, ферментотерапию, реже советы по уходу и режиму, антибактериальные, витамины, фитотерапию.

Пробиотические продукты функционального питания (продукты, обогащенные пре- и пробиотическими факторами, БАД) рекомендуют 32,1% опрошенных. В лечении и реабилитации детей при ОКИ очень редко используются энтеросорбенты, хотя их свойства респондентам известны.

Следует отметить, что нередко сами педиатры не имеют возможности своевременно получать информацию о новых к диагностике и лечению и реабилитационно-восстановительным мероприятиям у детей, перенесших ОКИ. Так, 35,7% респондентов считают, что не имеют достаточно информации для проведения реабилитации детей после кишечных инфекций. При этом, независимо от специальности, преобладает мнение опрошенных врачей (82,2% опрошенных) о необходимости на современном этапе доработки, уточнения вопросов реабилитации и диспансеризации детей, перенесших ОКИ, и издания с этой целью новых методических материалов.

Проведенные нами исследования указывают на то, что ОКИ, в частности вирусной этиологии, являются фактором риска развития гастроэнтерологической патологии. В структуре заболеваний органов ЖКТ, выявленных у детей, перенесших ротавирусный гастроэнтерит, преобладала функциональная патология кишечника и ВОПТ.

Итак, успешность борьбы с ОКИ и постинфекционной гастроэнтерологической патологией определяется не только объективными факторами (материально-техническая база, социально-экономические условия, состояние здоровья населения), но и осведомленностью населения и медицинских работников о современных представлениях в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при кишечных инфекциях, что подчеркивает необходимость просветительских и образовательных мероприятий.

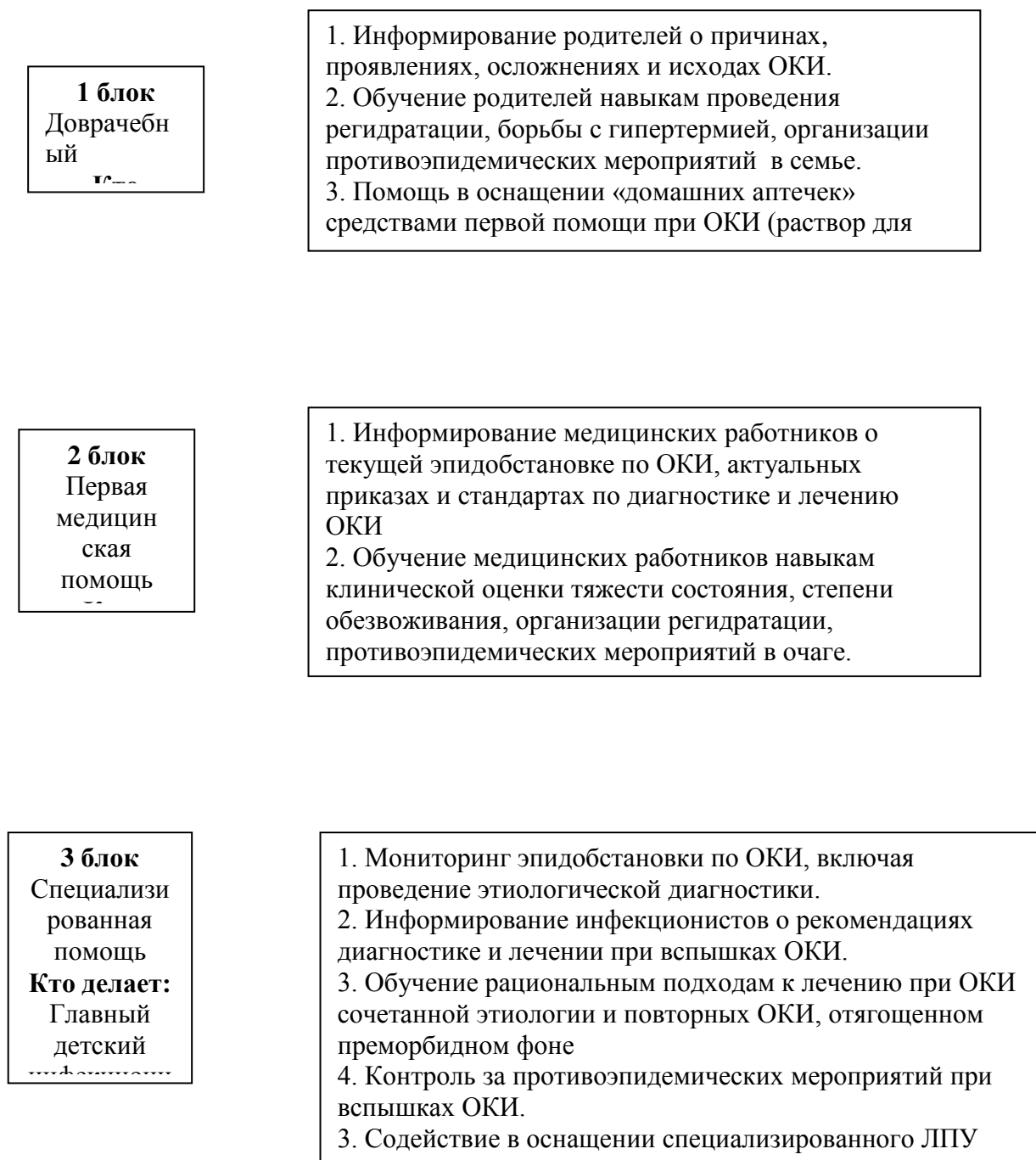
В связи с выявленными проблемами нами была предложена и внедрена в практику работы детской инфекционной службы Краснодарского края система мероприятий на этапах оказания помощи (Схема 1).

Прогноз ОКИ во многом определяется ранним началом регидратационной терапии и рациональным выбором ОРС, а значит своевременным распознаванием заболевания. Гарантировано это может обеспечить только семья ребенка при условии обладания достаточными знаниями и средствами в «домашней аптечке». В связи с этим важен информационно-просветительский аспект работы участкового педиатра и медицинской сестры. В частности, родители должны быть проинформированы о методах регидратации и объемах жидкости, предпочтительных ОРС, например, с низкоосмолярным составом.

ОКИ опасны, прежде всего, развитием тяжелых осложнений, первые признаки которых требуют неотложного обращения за медицинской помощью в любое время суток. К ним относятся острая почечная недостаточность, на то указывает задержка мочи, токсикоз с эксикозом (вялость, заторможенность), на фоне ОКИ возможно развитие инвагинации кишечника (некупирующиеся боли в животе), гипертермических судорог. Родители должны знать о перечисленных осложнениях и их признаках.

Медицинские работники ЛПУ первичного звена должны на постоянной основе быть ориентированы в текущей эпидемиологической обстановке, они должны уметь клинически оценивать тяжесть состояния больного ребенка и рассчитывать объем регидратационных мероприятий. Только участковый врач может организовать противоэпидемические мероприятия не только в окружении ребенка, но и на участке, в организованном коллективе.

Схема совершенствования помощи детям с ОКИ на этапах оказания помощи.



Определяющая роль в улучшении помощи детям с ОКИ, контроле за противоэпидемическими мероприятиями, особенно при вспышках ОКИ, содействии в оснащении специализированных ЛПУ медикаментами и средствами для лечения ОКИ, а также оценке эффективности мероприятий на этапах медицинской помощи принадлежит главному специалисту субъекта Федерации – детскому инфекционисту.

Итак, успешность борьбы с ОКИ и постинфекционной гастроэнтерологической патологией определяется не только объективными факторами (материально-техническая база, социально-экономические условия, состояние здоровья населения), но и осведомленностью населения и медицинских работников о современных представлениях в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при кишечных инфекциях, что подчеркивает необходимость просветительских и образовательных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1.С 2007 до 2015 гг. число случаев ОКИ у детей, госпитализированных в стационары Краснодарского края, возросло на 83,3%, что при сохранении существующих тенденций позволяет предполагать удвоение числа случаев регистрации ОКИ у детей каждые 10-12 лет. В этиологической структуре значительный удельный вес занимают вирусные, в том числе сочетанные вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные инфекции, их суммарный удельный вес в структуре всех зарегистрированных ОКИ составляет 32,8%. Применение комплексного подхода, включающего одномоментное применение методов ИФА и ПЦР позволяет повысить уровень этиологической верификации ОКИ до 64,9%.

2.В этиологической структуре вирусных диарей у детей преобладает РВИ - 76,4%, доля НВИ составляет 12,6%, АВИ 40,41 типов - 5,3%, вирусно-вирусных ассоциаций -5,6%; в том числе в 15,8% этиология ОКИ была сочетанной вирусно-бактериальной. Две трети случаев РВИ и АВИ приходится на детей до 3 лет, в то время как НВИ в 42,5% регистрируется у детей школьного возраста. На протяжении года происходит смена доминирующих возбудителей вирусных ОКИ: три четверти всех случаев РВИ приходятся на период с января по май; подъемы заболеваемости НВИ отмечаются в январе-феврале и августе-сентябре, АВИ - в октябре.

3. Особенности течения ОКИ в Южном Регионе в летний период является высокий удельный вес тяжелых форм (26,3%), преимущественно сочетанной этиологии, выраженность интоксикации и обезвоживания, большая продолжительность основных симптомов ОКИ.

4.Тяжелое течение при ОКИ сочетанной этиологии регистрируется в 26,3% случаев, что достоверно чаще, чем при моноинфицировании (16,5%); при вирусно-вирусных ассоциациях в клинической картине присутствуют симптомы, характерные для каждой инфекции, признаки интоксикации обнаруживаются у всех больных, а продолжительность основных симптомов ОКИ больше, чем при моноинфицировании. ОКИ вирусно-бактериальной этиологии характеризуются диареей с колитическим синдромом, абдоминальными болями, у всех пациентов выражены симптомы интоксикации, у большинства (86,2%) сохраняется лихорадка до 6 дней. При стандартной терапии ОКИ вирусной и сочетанной этиологии сроки элиминации вирусов в течении двух месяцев составляет 59,7% (95% ДИ 48,4 – 71,0%); повторное бактериовыделение 48,6% (95% ДИ 34,8 – 68,8%).

5.Патогенетической особенностью ОКИ вирусно-бактериальной этиологии, а так же тяжелых форм РВИ у детей является развитие эндотоксикоза в дебюте заболевания. Маркерами эндогенной интоксикации при РВИ являются печеночные трансаминазы и ЛДГ, а при вирусно-бактериальных ассоциациях - креатинин и мочевины, нормализующиеся при легком и среднетяжелом течении к 7 дню болезни, а при тяжелом течении сохраняются повышенными в эти сроки($p<0,05$).

6.Частота повторных в течение года РВИ составляет 22,6 - 24,1 % , их этиологической особенностью является большая частота сочетанного инфицирования вирусно-вирусными (5,6% при первичном случае и 16,3% при повторном, $p<0,05$) и вирусно-бактериальными (соответственно 15,8% и 20,4%; $p>0,05$) ассоциациями, клиническая картина характеризуется большей частотой катаральных явлений, абдоминальных болей, при менее выраженных симптомах поражения ЖКТ, температурной реакции и тяжести течения. Факторами риска развития повторных ОКИ являются в перинатальном периоде роды путем кесарева сечения, прием антибиотиков, искусственное вскармливание с рождения; на первом году жизни - нерациональный прикорм, прием антибиотиков чаще 1 раза в год, а также наличие у ребенка отягощенного аллергического фона.

7. При ЭГДС у всех детей, перенесших повторные РВИ, наблюдались воспалительные изменения слизистой оболочки верхних отделах пищеварительного тракта, морфологически у 73,4% выявляется лимфоплазмозитарная инфильтрация и дистрофия эпителия, обсемененность слизистой оболочки желудка *N.pylori* имеет место в 35,9% случаев. При посеве кала в периоде реконвалесценции более чем у 50,0% больных снижен уровень бифидобактерий, у 72,1% лактобактерий, имеется достоверно большая частота избыточного роста условно-патогенной флоры ($p<0,05$). У половины детей обнаружена панкреатическая или билиарная недостаточность, у трети колидистальный синдром, в целом изменения в копрограмме выявлены у 72,1% детей. В периоде реконвалесценции у 22,2% детей после повторного эпизода РВИ развивается функциональная диспепсия, у 37,2% -синдром раздраженного кишечника, у 15,0% -функциональные запоры; повышение экскреции углеводов в кале, как следствие лактазной недостаточности имеет место- у

87,5% .

8. Основными проблемами ведения детей с ОКИ на доврачебном этапе являются недостаточная осведомленность о мерах профилактики ОКИ и первой помощи в случае возникновения заболевания -69,8 %; на амбулаторном этапе - неполное соблюдение медицинскими работниками стандартов лечения ОКИ (редкое использование пробиотиков, сорбентов, проблемы при проведении оральной регидратации) – 67,9%; на стационарном этапе - формализованный подход к терапии без учета преморбидного фона, предшествующего инфекционного анамнеза, клинических особенностей). Общей проблемой в ведении больных после этапа стационара является недостаточное внимание к реабилитации детей, перенесших ОКИ (89,9% родителей и 35,7% врачей первичного звена).

9. Применение в составе стандартной комплексной терапии первичной РВИ, противовирусного препарата аффинно очищенных антител к человеческому интерферону- γ позволяет достоверно повысить долю детей с полным купированием симптомов к 7 дню заболевания с 77,8 до 94,4% ($p < 0,05$), элиминацию вируса с 39,7 до 83,1% ($p < 0,05$). Включение в терапию первичной сочетанной РВИ, протекающей с синдромом колита, нифуроксазида обеспечивает повышение доли детей с полным купированием симптомов с 63,9% до 91,7% и сокращение сроков диареи с $5,8 \pm 0,8$ до $2,4 \pm 0,4$ сут. ($p < 0,05$); при повторной РВИ включение в базисную терапию противовирусного препарата и нифуроксазида обеспечивает повышение доли детей с полным клиническим выздоровлением с 71,0 до 96,8%, а элиминацию вируса с 58,1 до 85,5% ($p < 0,05$).

10. Применение разработанного нами комплекса лечебно-диагностических мероприятий позволяет повысить эффективность этиологической диагностики ОКИ в 1,3 раза, обеспечить увеличение частоты элиминации возбудителей ОКИ в 1,5 раза, ускорения выздоровления и сокращения сроков полного купирования в 1,4 раза

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности этиологической расшифровки ОКИ, в том числе вирусной и вирусно-бактериальной этиологии, у детей показано применение комплекса современных методов ИФА и ПЦР («АмплиценсОКИ-скрин-FL») в первые дни манифестации болезни, а так же у реконвалесцентов РВИ при развитии новых, в том числе, протекающих «под маской» респираторных заболеваний.

2. Сохранение симптомов ОКИ после 7 дня заболевания или смешанная симптоматика, включая колитический синдром, указывают на наличие сочетанной этиологии заболевания и требует дополнительных диагностических и лечебных мероприятий, направленных на элиминацию возбудителей и борьбу с эндотоксикозом.

3. В качестве ранних прогностических признаков тяжелого течения ОКИ и эндотоксикоза следует рассматривать при РВИ печеночные трансаминазы и ЛДГ, а при вирусно-бактериальных ассоциациях креатинин и мочевины, наличие признаков эндогенной интоксикации обуславливает усиление детоксикационной терапии, включая сорбенты, а также диктует необходимость проведения оценки адекватности режима регидратации.

4. Эпизоды респираторных инфекций, развившихся в течение года после перенесенной РВИ следует рассматривать с позиций вероятности повторной РВИ, что требует более тщательного обследования в плане исключения симптомов ОКИ, сбора эпидемиологического анамнеза, проведения при необходимости вирусологического обследования с учетом предложенных нами критериев выявления группы риска по развитию повторной РВИ.

5. Дети, перенесшие повторный эпизод РВИ нуждаются в наблюдении гастроэнтеролога, при наличии гастроэнтерологических симптомов им требуется дополнительное обследование, включая ЭГДС, тест на *N.pylori*, копрограмму, диагностику дисбиоза кишечника, лактазной недостаточности, оценку наличия ФР ЖКТ в соответствии с Римскими критериями, IV (Рим, 2016), так же в проведении реабилитации в период реконвалесценции на протяжении 3-6 месяцев.

6. В состав комплексной терапии первичной РВИ рекомендуется включать противовирусный препарат аффинно очищенных антител к человеческому интерферону- γ , а при наличии синдрома колита – нифуроксазид в возрастных дозах, в случае повторной РВИ в стандартную терапию рекомендуется включать оба этих препарата, что обеспечивает ускорение выздоровления, элиминации возбудителя и уменьшает вероятность развития постинфекционной патологии ЖКТ.

7. С целью улучшения профилактики, ранней диагностики, терапии РВИ на догоспитальном этапе, а так же реабилитации детей, перенесших моно- и сочетанные формы РВИ и предупреждения развития у них гастроэнтерологической патологии рекомендуется применять разработанную нами систему лечебно- диагностических мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ:

1. Совершенствование подходов к ранней этиологической диагностике ОКИ у детей на этапах медицинской помощи.
2. Изучение эпидемиологических особенностей ОКИ ротавирусной и сочетанной этиологии у детей в условиях внедрения универсальной массовой вакцинации против ротавирусной инфекции
3. Дальнейшее изучение патогенеза ОКИ вирусной и сочетанной этиологии, установление закономерностей восстановления функционального состояния ЖКТ, микробиоты кишечника и иммунореабилитации в периоде реконвалесценции.
4. Выявление закономерностей формирования постинфекционной патологии ЖКТ с целью разработки мер ее профилактики.
5. Анализ эффективности стандартов лечения ОКИ на этапах медицинской помощи у детей с целью их совершенствования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Горелов А.В. Современный подход к коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы и синдрома мальабсорбции у детей, больных острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии / А.В.Горелов, А.А.Плоскирева, Д.В.Усенко, Н.Х.Тхакушинова // *Инфекционные болезни.* – 2010. – Т. 8 № 2. – С. 89-92.*
2. Соболева Н.Г. Подходы к комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова // *Вопр. современ. педиатрии.* – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 102-106.*
3. Соболева Н.Г. Эффективность пребиотиков и полиферментных препаратов в терапии острых кишечных инфекций у детей / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова // *Детские инфекции.* – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 53-57*.
4. Соболева Н.Г. Современные подходы к терапии вирусно-бактериальных гастроэнтеритов у детей раннего возраста в Краснодарском крае / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова, И.Г.Осипова, А.Г.Верменко // *Инфекционные болезни.* – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 78-82*.
5. Горелов А.В. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе /А.А.Плоскирева, А.В.Горелов, Д.В.Усенко, А.В.Бондарева, Н.Х.Тхакушинова, Л.У.Улуханова // *Инфекционные болезни.* – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 79-83*.
- 6 . Горелов А.В. Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы / А.В.Горелов, А.А.Плоскирева, Е.А.Дорошина, А.Т.Подколзин, Н.Х.Тхакушинова // *Инфекционные болезни.* – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 100-105*.
7. Соболева Н.Г. Острые гастроэнтериты у детей раннего возраста: опыт применения препарата энтерофурил / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова // *Фарматека.* – 2011. – № 18. – С. 68-72*.
8. Соболева Н.Г. Подходы к терапии ротавирусной инфекции у детей в Краснодарском крае / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова // *Практическая медицина.* – 2011. - № 6 (54). – С. 196-199*
9. Горелов А.В. Новые возможности в терапии острых кишечных инфекций у детей / А.В.Горелов, Л.В.Феклистова, А.А.Плоскирева, Е.Р.Мескина, А.В.Бондарева, Н.Х.Тхакушинова // *Инфекционные болезни.* – 2012. – Т. 10 № 1. – С. 42-49*.
10. Тхакушинова,Н.Х. Ротавирусная инфекция у детей / Н.Х.Тхакушинова // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2012. - № 2. – С. 56-59*.
11. Плоскирева А.А. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей / А.А.Плоскирева, А.В.Горелов, С.Н.Жучкова, А.В.Бондарева, Н.Х.Тхакушинова // *Инфекционные болезни.* – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 50-55*
12. Соболева Н.Г. Острые кишечные инфекции у детей: эффективность комбинированной терапии / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова // *Русский медиц. журнал.* – 2012. – Т. 20, № 33. – С. 1609-1613*.

13. Тхакушинова Н.Х. Диетическая коррекция острых кишечных инфекций у детей раннего возраста / Н.Х.Тхакушинова, Н.Г.Соболева // *Вопр. соврем. педиатрии.* – 2012. – Т.11, № 3. – С.87-89*.
14. Горелов А.В. Клинико-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций / А.В.Горелов, А.А.Плоскирева, Н.Х.Тхакушинова // *Инфекционные болезни.* – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 3-9*.
15. Тхакушинова,Н.Х. Современные возможности эффективного лечения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста (результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования лечебной эффективности анаферона детского) / Н.Х.Тхакушинова, Н.Г.Соболева // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 63-67*.
16. Горелов А.В. Современные принципы лечения ротавирусной инфекции у детей дошкольного возраста /А.В.Горелов, Д.В.Усенко, Н.Х.Тхакушинова // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* – 2012. – С. 50-54*.
- 17.Соболева Н.Г Эффективность энтерофурила в терапии ОКИ бактериальной этиологии у детей раннего возраста Краснодарского края / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова, Л.А.Леденко // *Фарматека.* – 2012. – № 7. – С. 110-113*.
18. Соболева Н.Г Опыт применения энтеросгеля при лечении ротавирусной инфекции у детей первого года / Н.Г.Соболева, Н.Х.Тхакушинова // *Матер.III Межрегион. конференции «Инфекц. болезни взрослых и детей. Акт.вопросы диагностики,лечения и профилактики» (Астрахань, 24-25 сентября 2012 г.).* – с. 65
19. Тхакушинова,Н.Х. Вирусные диареи у детей раннего возраста / Тхакушинова Н.Х., Осипова И.Г., Леденко Л.А., Тыщенко О.Б.// *Детские инфекции. Прил.-Материалы XI Конгресса детских инфекционистов «Педиатрия и инфекции» (Москва, 5-7 декабря 2012 г.).* – С.85.
20. Тхакушинова Н.Х. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии (методические рекомендации) -/ЦМС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,г.Краснодар 2012г -25с.
21. Тхакушинова Н.Х Хронические гастриты у детей в Краснодарском крае – роль вирусной инфекции в их развитии /Тхакушинова Н.Х.Соболева Н.Г // *Матер.III Межрегион. конференции «Инфекц.болезни взрослых и детей.Акт.вопросы диагностики,лечения и профилактики» (Астрахань, 24-25 сентября 2012 г.).*-С.65.
22. Плоскирева А.А. Результаты сравнительного исследования по оценке эффективности и безопасности пробиотиков в стартовой терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей / А.А.Плоскирева, Н.Х.Тхакушинова, А.В.Горелов // *Инфекц. болезни.* – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 50-55.*
23. Тхакушинова Н.Х Опыт использования новых технологий вакцинации детей при неблагоприятных эпидемических ситуациях /Тхакушинова Н.Х.,Александрова О.К., Лебедев В.В., Гречаная Т.В., Тешева С.Ч. // *Матер. IX научно-практич.конференции ЮФО с междун.участием «Акт.вопросы инфекц.патологии».*-Краснодар, 29-30 мая 2014 г. – С.31-33.
24. Тхакушинова Н.Х.,Мойсова Д.Л.,Лебедев П.В. Дифференциальная диагностика и лечение острых кишечных инфекций у взрослых. Применение бактериофагов для лечения и про-филактики кишечных инфекций (учебное пособие). ЦМС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России -М.: Изательский дом Академии Естествознания, 2014. –78 с.
25. Тхакушинова Н.Х Диагностика и лечение острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей (учебно-методическое пособие). ЦМС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.- Краснодар, 2014. – 57 с.
26. Тхакушинова Н.Х. Роль возбудителей вирусных гастроэнтеритов в формировании патологии желудочно-кишечного тракта у детей / Тхакушинова Н.Х., Бурлуцкая А.В., Задьян С.Е., Шатурина Т.Т. // *Детские инфекции.* – Прил. Материалы XV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 8-10 декабря 2016). – С.48-49.
27. Тхакушинова Н.Х. Роль вирусной инфекции в развитии хронических гастродуоденитов у детей / Тхакушинова Н.Х., Леденко Л.А.,Бевзенко О.В., Шатурина Т.Т.// *Детские инфекции.* – Прил. Материалы XV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 8-10 декабря 2016 г.). – С.49

28. Тхакушинова Н.Х. Этиологическая структура острых кишечных инфекций в Краснодарском крае за 2007-2015 гг / Тхакушинова Н.Х., Леденко Л.А., Бевзенко О.В., Шатурина Т.Т. // Детские инфекции. – Прил. Матер. XV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 8-10 декабря 2016 г.). – С.49-50.
29. Тхакушинова Н.Х. Особенности течения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у новорожденных детей г.Краснодара в 2016 г/ Тхакушинова Н.Х., Щербакова Т.В., Леденко Л.А., Федянина В.А. //Детские инфекции. Прил. Материалы XV Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 8-10 декабря 2016 г.). – С.54
30. Тхакушинова Н.Х. Влияние вирусов-возбудителей гастроэнтеритов на формирование хронических гастродуоденитов в детском возрасте /Тхакушинова Н.Х., Шатурина Т.Т., Верменко А.Г., Тыщенко О.Б., Погорелова А.С.// Журн.инфектологии.-Матер.Росс. конференции «Акт.проблемы инф.патологии» (Санкт-Петербург,1-3 марта 2017г.) Т.9. - №1.- С.130-131.
- 31.Тхакушинова Н.Х. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций вирусной и сочетанной этиологии у детей в Краснодарском крае. // Журн «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы».-2016.- №6 . –с. 29-35*.**
- 32. Тхакушинова Н.Х. Повторные острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии у детей: особенности течения, факторы риска, условия развития и исходы./ Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В. // Инфекционные болезни- 2017.- том 15 №1.-с.29-35*.**
- 33.Тхакушинова Н.Х. Влияние возбудителей острых кишечных инфекция на гастродуоденальную патологию детей /Тхакушинова Н.Х Леденко Л.А Бевзенко О.В. Задьян С.Е.// Матер. IX конгресса по инфекционным болезням с международным участием Москва, 27-29 марта 2017. –с 283.

* - поименованы в перечне ВАК

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВИ	аденовирусная инфекция
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммунофлуоресцентный анализ
ИФН	интерферон
ИЯС	индекс ядерного сдвига
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
НВИ	норовирусная инфекция
ОКИ	- острая кишечная инфекция
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РВИ	ротавирусная инфекция
РНК	рибонуклеиновая кислота
СКДИБ	специализированная краевая детская инфекционная больница
СО	слизистая оболочка
ФР	функциональные расстройства