

Каннер Екатерина Валерьевна

**ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ С СОЧЕТАННЫМ
ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТОВ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, ИММУНОПАТОГЕНЕЗ,
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора

Научный консультант:

Член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор **Горелов Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:

Краснов Виктор Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России

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

Ситников Иван Германович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России

Ведущая организация: ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 202 года в _____ час. _____ на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. За.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Острые респираторные (ОРИ) и кишечные (ОКИ) инфекции являются чрезвычайно распространенными и полиэтиологичным классами заболеваний. Согласно данным, приведенным в Государственном отчете о состоянии санитарно-эпидемического благополучия населения Российской Федерации (РФ) в 2019 году ОРИ занимали ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней. Показатель заболеваемости при этом составил 20862 на 100 тыс. населения, что мало отличается от данных последних десяти лет. Максимальная заболеваемость наблюдалась в возрастных группах 1–2 года – 107 116,7 и 3–6 лет – 103 765,0 на 100 тыс., это почти в 6 раз выше показателя для населения в целом (Государственный отчет, 2020).

До 80% всех случаев острых инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) у детей вызваны вирусными агентами, на втором месте со значительным отставанием находятся бактерии (Зайцева С.В. и соавт., 2017, Parrott G.L. et al., 2016, Wishaupt J.O., 2017). Ведущими синдромами ОРИ являются катаральный и гипертермический, вместе с тем нередко, к традиционной клинической картине присоединяются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде абдоминальных болей, диспепсии и диареи (Суховецкая В.Ф. и соавт., 2017, Шкарин В.В. и соавт., 2016, Тимченко В.Н. и соавт., 2017). Это может быть обусловлено несколькими причинами: особенностями возбудителя, сочетанным инфицированием агентами, тропными к дыхательной системе и ЖКТ, а также побочным действием лекарственных средств, используемых в терапии (Покровский В.И., 2013, Козулина И.С. и соавт. 2009, Белан Ю.Б. и соавт., 2015, Осадчук М.А. и соавт., 2014).

В настоящее время известно около 200 вирусов – возбудителей ОРИ и ОКИ (Кокорева С.П., 2008). Практически ежегодно происходит открытие новых вирусов, обладающих особыми свойствами (Berry M. et al., 2015, Le-Trilling V.T. et al., 2015). Помимо возбудителей ОРИ и ОКИ с избирательным поражением одной системы в последнее время привлекают внимание вирусы, вызывающие сочетанные поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов (СПРиЖКТ) (Малова И.А., 2016, Плоскирева А.А., Горелов А.В., 2016, Тхакушинова Н.Х., 2017). В частности, при коронавирусной инфекции, наряду с респираторными симптомами у 7,5% имеет место рвота, у 10% диарея (Николаева С.В. и соавт., 2017).

Чрезвычайно актуальна на сегодняшний день проблема микст-инфицирования, по некоторым данным, до 30% ОКИ имеют сочетанную этиологию (Гюлазян Н.М., 2009, Горелов А.В., 2013). В инфекционном отделении СПРиЖКТ было отмечено у каждого 4-5-го ребенка (Осидак Л.В., 2007). При сочетанном инфицировании кишечными и респираторными вирусами отмечается более тяжелое течение инфекционного процесса, смешанная симптоматика, высокая частота постинфекционного вирусно - и бактерионосительства (Юшук Н.Д., 2014, Беляев Д.Л., 2008, Голубев А.О., 2013).

Ведущим механизмом в противовирусной защите является система интерферонов (ИФН), которые выполняют контрольно-регуляторную функцию. В настоящее время открыто и изучено более 10 разновидностей ИФН трех типов. Интерфероны I и III типов имеют в основном общие механизмы индукции и передачи сигналов и стимулируют экспрессию сходных генов-мишеней, но используют различные рецепторы (Taniguchi M., 2018). В исследованиях установлено, что I и III типы не являются просто дублирующими клеточный ответ, они имеют и разную тканеспецифичность, и разное отношение к различным видам вирусного заражения, тип III действует преимущественно на эпителиальные клетки и тем самым обеспечивает прямую противовирусную защиту (Ye L., 2018). Вклад ИФН I и III типа в противовирусную защиту зависит от вида вируса, в частности IFN- λ гораздо более эффективен, чем ИФН - α/β при контроле ротавирусной инфекции (Hermant T., 2014). Таким образом, сравнительную важность ИФН I и III типов

для противовирусной защиты различных систем организма от конкретных вирусов еще предстоит изучить, что является актуальным направлением инфектологии.

Итак, проблема острых инфекций с СПРиЖКТ актуальна и имеет ряд аспектов. В клиническом плане очевидно, что сочетанная симптоматика не только затрудняет диагностику, но и является дополнительным фактором, усугубляющим метаболические нарушения и отягощающим течение заболевания. При проведении противоэпидемических мероприятий на дому, в организованных коллективах и в случае госпитализации таких пациентов возникают вопросы, связанные с различными путями передачи инфекции. Наконец, лечебные, профилактические и реабилитационные мероприятия при респираторных и кишечных инфекциях требуют разных подходов.

Степень разработки темы исследования

Различные аспекты острых респираторных и кишечных инфекций у детей активно изучаются учеными России и зарубежья вследствие высокой распространенности, большого экономического ущерба и сохраняющейся летальности. В работах академиков РАН В.И. Покровского, Н.Д. Ющука, Н.И. Нисевич, В.Ф. Учайкина, профессоров Н.В. Воротынцевой, Л.В. Феклисовой и др. достаточно полно описаны эпидемиология и классические клинические проявления моноинфекций как респираторной, так и желудочно-кишечной локализации.

Вместе с тем внимание исследователей привлекает проблема острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением обеих систем. В работах члена-корреспондента РАН А.В. Горелова, д.м.н. А.А. Плоскиревой, д.м.н. Н.Х. Тхакушиновой изучен спектр проявлений ротавирусной инфекции, включающий как гастроинтестинальные, так и респираторные симптомы, причем показано преобладание последних при повторном инфицировании. Е.А. Дорошиной, Г.А.Козиной, Л.А.Палатной представлены данные о частоте и структуре респираторных проявлений при таких кишечных инфекциях как норовирусная и аденовирусная. Полисистемность поражений при ОКИ, прежде всего, вирусной этиологии, описана Ю.Б. Белан и в работах зарубежных авторов М. Camilleri., V. Wiegering и других.

С другой стороны, к данной проблеме примыкает полисистемность поражений при «классических» респираторных инфекциях. В частности, в работах Л.В. Осидак установлена частота кишечных симптомов при парагриппе, аденовирусной, респираторно-синцитиальной и других ОРИ. Е.А. Дондурей при анализе эпидемических и спорадических случаев гриппа показано, что гастроинтестинальные симптомы развиваются у 30-50% таких больных. Практически ежегодно происходит открытие новых вирусов, обладающих особыми свойствами, в том числе и полисистемностью поражений, что отражено в работах отечественных и зарубежных ученых И.С. Козулиной, 2009, С.А. Царьковой, 2013, Ф.С. Харламовой, 2015, М. Berry, 2015, V.T. Le-Trilling, 2015.

На современном этапе инфектологии особый интерес вызывает сочетанная патология, место которой в структуре растет. В работах Д.Л. Беляева, О.А. Голубева, Н.М. Гюлазян, Е.В. Мелехиной, А.В. Сергеевой и других авторов продемонстрирована высокая частота и большая клиническая значимость сочетанных инфекций. Однако до последнего времени, ни эпидемиологи, ни клиницисты не уделяли должного внимания проблеме сочетанного поражения различных систем организма при ряде инфекций.

Нельзя не согласиться с мнением В.В. Шкарина и соавт., 2016 г., что полномасштабное решение этой проблемы должно включать в себя такие компоненты как изучение особенностей патогенеза и клинических проявлений при сочетанном поражении, в частности ВДП и ЖКТ, при ряде актуальных инфекций, внедрение в практику современных методов диагностики с учетом полиэтиологичности, организационные и терапевтические аспекты ведения пациентов с данной симптоматикой, диспансерное наблюдение за переболевшими с данными инфекциями, а также особенности санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Таким образом, исследованиями многих авторов созданы предпосылки для решения проблемы острых инфекций с СПРиЖКТ. В связи с этим в настоящей работе предпринят системный анализ имеющихся в мировой литературе данных, спланированы и осуществлены клинические, иммунологические, вирусологические и молекулярно-биологические исследования, призванные решить многогранную проблему сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов при острых вирусных инфекциях.

Цель исследования

Разработка лечебно-диагностических алгоритмов при острых вирусных инфекциях с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей на основании комплексной оценки этиологических факторов, клинико-лабораторных особенностей и иммунопатогенетических аспектов.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и этиологию острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.
2. Оценить факторы риска и преморбидные состояния, ассоциированные с развитием острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей, определить их диагностическую и прогностическую значимость.
3. Изучить клинико-лабораторные особенности течения и исходы острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов и выделить клинико-anamnestические варианты у детей разных возрастных групп.
4. Проследить катамнез детей, перенесших острые вирусные инфекции с СПРиЖКТ в плане формирования постинфекционной патологии дыхательной и пищеварительной системы.
5. Изучить динамику уровня ИФН I и III типов при острых респираторных, кишечных вирусных инфекциях и инфекциях с СПРиЖКТ у детей.
6. Определить динамику изменения альфа-разнообразия и бета-разнообразия микробиоты кишечника у детей с острой респираторной патологией в ходе антибактериальной терапии с применением метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК.
7. Разработать и оценить эффективность комплексных лечебно-диагностических алгоритмов при различных клинико-anamnestических вариантах острых вирусных инфекций с СПРиЖКТ у детей.

Научная новизна

В исследовании впервые на основании использования комплекса современных молекулярно-генетических методов изучена частота, этиологическая структура, дана клинико-эпидемиологическая характеристика острых вирусных инфекций, протекающих с СПРиЖКТ у детей различного возраста. Показана полиморбидность как хорошо изученных возбудителей инфекций респираторного и желудочно-кишечного трактов (грипп, РС-вирус, ротавирус, норовирус), так и "новых" вирусных инфекций (метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы).

Разработана концепция формирования, течения и исходов данного класса заболеваний. Описаны клинико-лабораторные особенности моно- и микст – вариантов инфекций, протекающих с СПРиЖКТ. Впервые предложено выделение четырех клинико-anamnestических вариантов этих инфекций, в ходе катамнестического наблюдения изучены их осложнения и исходы.

Анализ преморбидного фона в комплексе с катамнестическим наблюдением позволил определить факторы риска формирования постинфекционной патологии дыхательной и пищеварительной систем. Впервые разработано и оформлено в виде патента на программу для ЭВМ определение лечебно-профилактических мероприятий при острых вирусных инфекциях с СПРиЖКТ.

Сформулирована и научно обоснована новая научная идея, позволившая обогатить научную концепцию, о дисфункции мукозального иммунитета при острых вирусных инфекциях и выявить новые закономерности исследуемого явления, а также разработать новые терапевтические подходы. В частности, в ходе исследования установлены неизвестные ранее механизмы иммунопатогенеза острых вирусных инфекций, протекающих с СПРиЖКТ, изучены особенности продукции ИФН I и III типов при ОРВИ, ОКИ и острых вирусных инфекциях с СПРиЖКТ в свете теории единой иммунной системы слизистой желудочно-кишечного и респираторного трактов.

Доказано прогностическое значение определения данных цитокинов как ключевых индикаторов состояния мукозального иммунитета и как дополнительного критерия для оценки выраженности воспаления. Установлено, что определение соотношения ИФН I и III типов имеет маркерное значение для прогнозирования варианта течения острой вирусной инфекции: изолированной патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта или их сочетанного поражения.

На новом методологическом уровне с применением метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК в ходе реализации работы было выявлено изменение состава микробиоты в ходе антибактериальной терапии по показателю альфа-разнообразия с помощью индекса Шеннона и бета-разнообразия с помощью метрики UniFrac.

Предложена оригинальная идея дифференцированного использования при СПРиЖКТ пробиотических препаратов нового поколения, основанная на штаммоспецифичности, действие которых базируется не на гибели микроорганизмов, а на возможности влиять на их универсальные молекулярные комплексы, оказывать иммуностропное и биоценозрегулирующее влияние.

Научно обоснован комплекс противоэпидемических, диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий при острых инфекциях, протекающих с СПРиЖКТ у детей.

Практическая значимость

Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях острых инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей с учетом возраста позволят улучшить их диагностику, конкретизируют этиотропную и патогенетическую терапию.

Разработано и оформлено в качестве программы для ЭВМ определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с СПРиЖКТ (Патент на программу для № 2020614997 от 30.04.2020)

Данные об особенностях интерферонотропности острых инфекций, протекающих с различными клинико-anamnestическими вариантами СПРиЖКТ, конкретизируют лечебные мероприятия, обосновывают дифференцированное назначение иммуностропных препаратов.

Анализ преморбидного фона в комплексе с катаральным наблюдением позволил определить факторы риска формирования постинфекционной патологии дыхательной и пищеварительной систем.

Разработанный комплекс диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий при острых инфекциях, протекающих с СПРиЖКТ у детей, позволяет улучшить результаты лечения, исходы и предложить пути реабилитации у таких пациентов.

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 острых инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов выполнено по

принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований является сравнительным открытым рандомизированным с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре ОКИ и ОРИ удельный вес острых инфекций с СПРиЖКТ достигает 28,8%. Более часто сочетанные поражения встречаются у детей до 3-х лет. Превалирующим возбудителем при СПРиЖКТ является ротавирус, а наиболее часто сочетанное поражение развивается при энтеровирусной инфекции. Клинико-эпидемиологической особенностью инфекций с СПРиЖКТ является продолжительный период повышенной заболеваемости.

2. По порядку и срокам появления симптомов поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов предложено выделять клинико-anamnestические варианты СПРиЖКТ. Во всех возрастных группах достоверно преобладает 1-й клинико-anamnestический вариант с максимальной частотой встречаемости у детей старших возрастных групп, 2 и 3-й варианты преобладают у детей до 3-х лет.

3. В дебюте острого вирусного инфекционного процесса при СПРиЖКТ отмечается подъем ИФН- α и λ . Для дифференциальной диагностики предложено подсчитывать соотношение ИФН- λ /ИФН- α , что позволяет достоверно прогнозировать вариант течения острой вирусной инфекции: при соотношении 0,7- выше шанс развития ОРИ; 1,1 – инфекции с СПРиЖКТ; 3,1 – ОКИ.

К концу первой недели заболевания наблюдается снижение уровня обоих типов ИФН во всех группах сравнения, однако, падение уровня ИФН- α происходит более быстрыми темпами; имеет место корреляция высокой степени между концентрациями СРБ и ИФН- α и средней степени между гипертермией, лейкоцитозом и ИФН- α типа.

4. Клиническими особенностями инфекций с СПРиЖКТ, по сравнению с ОКИ и ОРИ, являются сложности оценки состояния больного, связанные с двойственным происхождением ряда симптомов, более тяжелое течение, большая частота осложнений и продолжительность заболевания. Установленные факторы риска и предрасполагающие факторы к развитию СПРиЖКТ позволяют прогнозировать вероятность его развития и проводить лечебно-профилактические мероприятия.

5. У детей с острой респираторной патологией, на фоне АБТ с помощью метода 16s-геномного секвенирования установлено достоверное угнетение богатства микробиоты кишечника, выраженное в достоверном снижении альфа-разнообразия и тенденция к снижению бета-разнообразия. Назначение пробиотического комплекса при ОРИ и ОКИ достоверно снижает частоту формирования СПРиЖКТ. Применение мультипробиотического комплекса с первого дня АБТ в течение 3-х недель достоверно снижает риск диареи, диспепсических симптомов.

Личное участие соискателя

Состоит в том, что автору принадлежит идея исследования, его научное обоснование и разработка протокола. Ведение пациентов, сбор материалов для проведения лабораторных исследований, создание базы данных, проведение статистического анализа, оценка полученных результатов с определением их научной и клинической значимости, оформление работы выполнены непосредственно автором.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу клинического отдела инфекционной патологии, используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора для обучения врачей, клинических ординаторов, аспирантов.

По материалам диссертации оформлено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем» (№ 2020614997 от 30.04.2020).

Издана глава в клиническом руководстве «Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение и профилактика: клиническое руководство» Геппе Н.А. и др.- М: МедКом-Про, 2018. 200 с.

Опубликована монография:

1. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Замалутдинова А.Г., Каннер Е.В., Горелов А.В. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов. Монография. Москва: издательство Сеченовского университета, 2020, 108 с.

Опубликованы пособия для врачей МЗ РФ:

1. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Усенко Д.В., Каннер Е.В. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: сборник. М.: Архивь внутренней медицины, 2018. 47 с.

2. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Петухова Е.В., Чугунова О.Л., Каннер Е.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Методы лечения и профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей. Методическое пособие для врачей. 2017.- 43 с.

3. Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Горелов А.В., Каннер Е.В., Плоскирева А.А., Будаковская А.В., Петухова Е.В., Зверева З.А. Клинико-лабораторная эффективность отечественного комбинированного иммунобиологического препарата интерферона в комплексном лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Учебное пособие. М., 2013. 50 с.

Опубликованы главы в карманных рекомендациях по педиатрии:

1. Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: рациональные подходы к их коррекции. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2018. 504 с.

2. Горелов А.В., Каннер Е.В., Максимов М.Л. Принципы терапии острых кишечных инфекций у детей. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2018. 504 с.

3. Каннер Е.В., Горелов А.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Питание детей первого года: актуальные вопросы и новые тренды. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2019. 456 с.

4. Каннер Е.В., Горелов А.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Питание детей от 1 года до 3 лет: современные подходы и пути оптимизации. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2019. 456 с.

5. Каннер Е.В., Горелов А.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Патогенетически обоснованный подход к профилактике и терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2019. 456 с.

6. Каннер Е.В., Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Современный взгляд на микробиомсберегающую терапию при применении антибиотиков у детей с острыми респираторными инфекциями: стремление к совершенству. Избранные вопросы педиатрии. Под общей редакцией Захаровой И.Н. М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»; 2020. – 384 с.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объемом 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.

Материалы исследования доложены и обсуждены на: XIV, XVII, XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство»; IX, X, XI Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням; VI, VII, IX, X, XI Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной и вакцинопрофилактики»; V Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»; X Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»; IX Всероссийском Конгрессе диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье», I Всероссийской научно-практической конференции детских диетологов; XV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»; на 5 заседаниях научно-практического общества инфекционистов Московской области (2015-2019 гг.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.09 – инфекционные болезни, как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов. Изучены эпидемиологические и клинические особенности течения инфекций с СПРиЖКТ у детей разных возрастных групп, в том числе при сочетанном инфицировании возбудителями острых респираторных и кишечных инфекций.

Публикации

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 33 печатных работах, в том числе 14 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций, оформлено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем» (№ 2020614997 от 30.04.2020), 1 монография, глава в клиническом руководстве, 3 пособия для врачей, 6 глав в карманных рекомендациях.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 217 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, пяти глав результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 320 источников, в том числе 145 отечественных и 175 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в 2010–2018 гг. на базах Детской инфекционной больницы №5 Департамента здравоохранения г. Москва (до 2012 г.) и инфекционных клинических больниц №1 и №2 Департамента здравоохранения г. Москва (с 2012 г.). Для выполнения эпидемиологического и клинико-anamnestического этапов в исследование было включено 4842 ребенка в возрасте от 3 мес. до 14 лет с клиникой ОКИ, ОРИ и сочетанной симптоматикой. После разработки на основании полученных данных прогностического и лечебно-профилактического алгоритмов на клинико-фармакологическом этапе, который проводился в 2018-2019 гг., в исследование было дополнительно включено 497 детей с клиникой ОКИ и ОРИ, обратившихся в стационар в

первые сутки заболевания. В возрастной структуре преобладали дети раннего и дошкольного возраста, доля которых в сумме превысила две трети от всех госпитализированных (табл. 1).

Таблица 1. Распределение госпитализированных детей по возрасту и полу на эпидемиологическом и клинико-анамнестическом этапах исследования

Возрастная группа	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	397	8,2	415	8,5	812	16,7
От 1 до 3 лет	1026	21,2	963	19,9	1989	41,1
От 4 до 6 лет	651	13,4	587	12,2	1238	25,6
От 7 до 14 лет	429	8,9	374	7,7	803	16,6
Итого	2503	51,7	2339	48,3	4842	100,0

Диагнозы ОРИ, ОКИ и их этиология устанавливались на основании клинической картины и лабораторно (по комплексу бактериологических, вирусологических и иммунологических методов). Осмотр и физикальное обследование пациентов осуществляли в динамике с момента поступления до выписки из стационара, данные фиксировали в историях болезни, а также заносили в специально разработанные нами формы пациентов, включенных в исследование. Часть пациентов наблюдалась катамнестически. Нами были изучены клинические особенности, этиологическая структура ОКИ, ОРИ и инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов.

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). Диагностика ОРИ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Национального научного общества инфекционистов России (2014) и Клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ.

Критериями включения в исследование являлись давность заболевания не более 2 суток, наличие в остром периоде инфекционного заболевания клинической картины ОКИ или ОРИ, затем, в зависимости от развития картины СПРиЖКТ, дети разделялись на группы сравнения; информированное согласие представителей ребенка (родители, опекуны) на проведение исследования.

Критерии исключения: наличие у ребенка тяжелой хронической патологии дыхательной или пищеварительной систем, осложненное и тяжелое течение инфекционного заболевания с развитием полиорганной недостаточности; исключительно бактериальная природа инфекционного заболевания; отказ родителей (опекунов) от сотрудничества; самовольный уход из стационара, существенные нарушения протокола исследования (пропуск приема препаратов более одного раза).

Исследование имело смешанный дизайн и на разных этапах было ретроспективным, либо проспективным (обсервационным и экспериментальным), рандомизированным неплацебоконтролируемым (табл. 2).

Таблица 2. Этапы исследования и их содержание

I. Эпидемиологический, n=4842	II. Клинический, n=4842	III. Иммунологический, n=139	IV. Клинико-фармакологический, n=497
- изучение частоты этиологической структуры инфекций с СПРиЖКТ,	-изучение особенностей течения инфекций с	- изучение особенностей врожденного иммунитета у детей с	- сравнительная оценка эффективности включения иммунокорректирующих

- эпидемиологическая характеристика острых инфекций с СПРиЖКТ у детей	СПРиЖКТ, - оценка особенностей преморбидного фона у детей с СПРиЖКТ	СПРиЖКТ - изучение взаимосвязи мукозального иммунитета дыхательной и пищеварительной систем у детей с СПРиЖКТ	средств в комплекс терапии детей с СПРиЖКТ - разработка комплекса профилактических и лечебных мероприятий инфекций с СПРиЖКТ у детей
---	--	--	---

В группе детей с СПРиЖКТ выделены подгруппы с различными вариантами взаимоотношений между симптомами поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов, изучены их этиологические и патогенетические аспекты. При этом выделены следующие подгруппы:

- а) с первичной манифестацией и преобладанием ОРИ и ранним (в первые 48 часов) присоединением кишечного синдрома;
- б) с первичной манифестацией и преобладанием ОКИ и ранним (в первые 48 часов) присоединением респираторного синдрома;
- в) с первичной манифестацией ОРИ и присоединением кишечного синдрома позже 48 часов;
- г) с первичной манифестацией ОКИ и присоединением респираторного синдрома позже 48 часов.

Исследование эпидемиологических и клинических особенностей острых инфекций с СПРиЖКТ, выполнено путем сплошного обследования детей, поступающих в инфекционные стационары и отвечающих критериям включения. Анамнестические данные (опрос детей и родителей, анализ карт развития ребенка и историй болезни) заносились в специально разработанную нами анкету. В ходе клинического осмотра особое внимание уделялось наличию и выраженности симптомов поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов, проводилось стандартное лабораторное обследование - общий анализ крови, мочи, кала, биохимический анализ крови на электролиты, маркеры воспаления, общий белок и альбумин.

Катамнез оценивали через 12 месяцев после выписки пациентов из стационара на основании телефонного опроса и изучения карт развития ребенка (Ф 112). Учитывали число перенесенных острых респираторных и кишечных инфекций за соответствующий период, частоту развития функциональной и хронической патологии респираторного и желудочно-кишечного трактов. При диагностике ФР ЖКТ использовались Римские критерии IV, 2016, раздел «Дети и подростки» (Huams J., 2016). Для объективизации оценки формы и консистенции стула использовалась Бристольская шкала (Meayers Scale) [Lewis S.J., Heaton K.W., 1997].

Этиологическая верификация ОКИ и ОРИ проводилась на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Вирусная этиология диареи подтверждалась дважды: в момент госпитализации и перед выпиской из стационара. Для одновременной детекции рота- и аденовирусных антигенов в фекалиях с 2013 г. использовалась иммунохроматографическая тест-система «RIDA® Quick Rotavirus/Adenovirus Combi» (R-biopharm AG, Германия). Кроме этого, для подтверждения ротавирусной этиологии ОКИ у некоторых пациентов применялась реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с живым эритроцитарным диагностикумом «Рота-тест» (НПО «Ростэпидкомплекс», г. Ростов-на-Дону, РУ №91/317/14). Для детекции широкого спектра возбудителей вирусных ОКИ (адено-, энтеро-, норо-, астро-, реовирусов) использовалась полимеразная цепная реакция с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на наличие соответствующих нуклеиновых кислот набором реагентов «АмплиСенс® ОКИ-скрин» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

С целью идентификации бактериальных возбудителей ОКИ было проведено бактериологическое обследование фекалий всех пациентов диарейным синдромом в момент госпитализации до начала антибактериальной терапии, в случае выделения патогенных энтеробактерий, при выписке проводили контрольные посевы двукратно. Также для выявления шигелл +ЭИЭ, сальмонелл, кампилобактеров и проч.использовали ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на наличие соответствующих нуклеиновых кислот набором реагентов «АмплиСенс® ОКИ-скрин» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). При отрицательных результатах, но при наличии явных признаков «экссудативного генеза диареи», больным на 5-7 сутки болезни выполнялось серологическое исследование крови в РПГА с сальмонеллезными, шигеллезными и иерсиниозными диагностикумами.

Для выявления и определения типа респираторных вирусов в мазках из носоглотки применяли метод мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с набором реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Для экстракции генетического материала исследуемых вирусов из клинического материала использовали набор реактивов, расходных материалов и автоматическую станцию «NucliSENS easyMAG» (bioMérieux, Франция). Для проведения реакции обратной транскрипции – комплект реагентов «РЕВЕРТА-L» с реагентом RT-G-mix-1 (ТУ 9398-005-01897593-2008) – вариант 100 (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) и программируемый амплификатор роторного типа Rotor-Gene 3000 (Corbett Research, Австрия). Анализ результатов проводился с помощью программного обеспечения, входящего в комплект амплификатора Rotor-Gene 3000. Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции на каждом из используемых каналов (FAM/Green, JOE/Yellow/HEX, ROX/Orange) с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что определяет наличие (или отсутствие) для данной пробы кДНК/ДНК значений порогового цикла «Сt» (Cycle threshold – пороговый цикл) в соответствующей графе таблицы значений, которая имеется в рекомендациях по проведению данных исследований.

Для выявления изменений биоценоза кишечника и их динамики в процессе лечения использовался 16s-гибридомный анализ образцов фекалий больных детей (совместно с Карасевым А.В. руководитель ООО “Кномикс”). В ходе исследования нами проводилась оценка альфа- и бета-разнообразия в результате терапии, изменение относительной представленности бактериальных таксонов; изменение метаболических путей и модулей микробиоты.

В ходе клинико-фармакологического этапа исследования проводилась оценка эффективности применения пробиотических комплексов для профилактики и лечения нарушений биоценоза кишечника и развития СПРиЖКТ у детей с ОРИ и ОКИ. Нами в процессе выполнения работы были опробованы мультипробиотики.

Одним из видов микроорганизмов, эффект которого в предотвращении и лечении инфекций респираторного тракта, как бактериальных, так и вирусных подтвержден экспериментальными и клиническими данными является *Lactobacillus plantarum*, который обладает способностью к колонизации различных локусов организма, являясь составной частью нормальной микробиоты желудочно-кишечного и урогенитального трактов (Liu L., 2015). Кроме того, в ряде экспериментальных работ продемонстрировано, что *L. plantarum* существенно улучшает как местный иммунный ответ слизистых оболочек, так и системный иммунитет в целом путем снижения TLR-2/4-зависимой продукции ИЛ-17 и ИЛ-23 (de Vos P., 2017, Mujagic Z., 2017).

Для изучения эффективности *L. plantarum* в качестве лекарственной формы, содержащей два штамма *L. plantarum* - LP01 и LP02, *Lactobacillus rhamnosus* (штаммы LR04 и LR05), *Bifidobacterium lactis* (штамм BS01) и фруктоолигосахариды был выбран пробиотический комплекс Fluvir®, обладающий за счет включения *L. plantarum*

таргетным действием в отношении респираторного тракта. Пробиотический комплекс назначался нами с первого дня заболевания в группе риска по развитию СПРиЖКТ 1 и 2 клинико-anamnestического вариантов в комплексе с симптоматической и патогенетической терапией. Критериями оценки эффективности являлось снижение частоты появления симптомов поражения обеих систем, сокращение длительности отдельных симптомов и общей продолжительности инфекций, уменьшение частоты осложнений и неблагоприятных исходов.

Для профилактики и лечения 3-го клинико-anamnestического варианта СПРиЖКТ у детей с 3 лет нами использовался мультипробиотический препарат с 14 пробиотическими штаммами в высоких концентрациях и фруктоолигосахаридами (Бак-Сет® Форте): *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, а у детей до 3 лет Бак-Сет® Беби. В состав Бак-Сет® Беби входят 7 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, что позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности.

Данный клинико-anamnestического вариант предусматривает развитие симптомов поражения ЖКТ на 3-и сутки ОРИ и позднее, чаще всего такому развитию событий предшествовало назначение антибактериальной терапии, как правило, необоснованное. Наиболее тяжелые формы антибиотикоассоциированных поражений ЖКТ, включая псевдомембранозный колит, обусловлены *Clostridium difficile*. Оба препарата, включенные нами в лечебно-профилактический комплекс, эффективны в отношении патогена и его токсинов. Препараты назначались в возрастных дозировках с первого дня поступления курсом 14-21 день.

Биоматериалом для определения ИФН I типа являлась гепаринизированная венозная кровь, взятая путем венопункции в объеме 1-2 мл. Цельную кровь набирали в соответствующие стерильные пробирки с литий-гепарином для дальнейшего проведения реакции ИФН статуса и определения чувствительности лейкоцитов к иммуноактивным препаратам. Уровень ИФН определяли методом ИФА при использовании соответствующей тест-системы «ИФНа». Для определения уровня ИФН- λ в сыворотке крови, кровь забирали при поступлении в стационар. После центрифугирования сыворотку разливали по пробиркам и хранили при -20°C . Уровень ИФН- λ в сыворотке крови определяли с использованием тест-системы ИФА ELISA Ready-SET-Go (NatuNec, Frankfurt, Germany). Процедуру ИФА выполняли в соответствии с инструкцией к набору.

Для решения целей и задач, поставленных в исследовании, нами применялись принятые в доказательной медицине методы анализа данных (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2002; Hosmer D.W., Lemeshow S., 2000; Kleinbaum D.G., Klein M., 2002; Weiss N.A., 2002). Согласно примененному дизайну исследования для получения статистически достоверных результатов исследования был рассчитан необходимый размер выборки.

Анализ количественных признаков выполнен в несколько этапов. Проведена проверка сформированных выборок на нормальность распределения по изучаемым признакам с использованием теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении статистический анализ проводился с применением параметрических критериев, вычислением средних (M) и относительных (P) величины, расчетом стандартных ошибок (m , m_p) соответствующих показателей. Оценка достоверности различий между средними величинами, а также между относительными величинами, проводилась с расчетом критерия Стьюдента. Достоверность различия выборок по качественным признакам проверены с помощью критерия Пирсона. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования и проверки нулевой статистической гипотезы использовался критерий χ^2 Мантеля-Хансцеля.

Альфа-разнообразие микробиоты кишечника оценивали с помощью индекса Шеннона. Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся

критерий Манна-Уитни, в разные временные точки - критерий Вилкоксона. Для сравнения изменений альфа-разнообразия между двумя подгруппами пациентов применялся метод анализа ковариаций ANCOVA. Различия между подгруппами в одной и той же временной точке и различия между разными временными точками для одной и той же подгруппы оценивали с помощью пакета Adonis в среде R. Для того чтобы выяснить, у какой подгруппы сильнее поменялся состав микробиоты в ходе лечения, для каждого участника определялась степень различия между микробиомом в первой и конечной точке.

Для выявления роли случайности в клинических исследованиях использовались статистические методы оценки: расчет основных числовых статистических характеристик, а именно – средней арифметической, дисперсии, среднего квадратического отклонения; выявление взаимосвязи для качественных данных (определение отношения шансов, коэффициентов сопряженности Пирсона). Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями определяли коэффициент корреляции (r). Различия между группами и коэффициенты корреляции считались статистически значимыми достоверными при $p < 0,05$.

Для объективизации оценки эффективности предложенного нами лечебно-профилактического комплекса использовались методы доказательной медицины. Критериями, по которым сравнивались группы, служили следующие показатели: снижение частоты развития СПРиЖКТ в группе, получавшей лечебно-профилактический комплекс, средняя длительность пребывания в стационаре, продолжительность основных респираторных и гастроинтестинальных симптомов, частота развития осложнений. Для расчета показателей использовалась таблица сопряженности возможных клинических исходов заболеваний.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического модуля программы Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере.

Результаты исследования и обсуждение

По признаку изолированного или сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов были сформированы 3 группы сравнения. В 1-ю вошли 2518 (52,01%) детей с изолированным поражением респираторного тракта (ОРИ), во 2-ю – 930 (19,20%) детей с изолированным поражением желудочно-кишечного тракта (ОКИ), в 3-ю – 1394 (28,79%) ребенка с СПРиЖКТ. Наши данные в целом соответствуют данным других исследователей, согласно которым частота СПРиЖКТ составляет от 20 до 30% (Шкарин В.В., 2016, Дондурей Е.А., 2012, Осидак Л.В., 2007). В целом симптомы поражения респираторного тракта имели место среди детей, включенных в исследование, в 80,81% случаев, желудочно-кишечного тракта – в 47,99%.

Нами отмечены некоторые возрастные особенности соотношения поражений респираторного и желудочно-кишечного трактов (табл. 3).

Таблица 3. Возрастная структура изолированных и сочетанного поражений респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей

Возраст	Группа						Всего	
	1-я (ОРИ; n = 2518)		2-я (ОКИ; n = 930)		3-я (СПРиЖКТ; n = 1394)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	327	40,27	124	15,27	361	44,46	812	16,7
1–3 года	893	44,90	446	22,42	650	32,68	1989	41,1
4–6 лет	694	56,06	259	20,92	285	23,02	1238	25,6
7–14 лет	604	75,22	101	12,58	98	12,20	803	16,6
Итого	2518	52,00	930	19,21	1394	28,79	4842	100,0

Наиболее актуальна проблема острых инфекций с СПРиЖКТ для младших возрастных групп. У детей в возрасте до 3-х лет их доля в структуре острых инфекций

достигает трети. Напротив, доля изолированных форм ОРИ возрастает в старших возрастных группах, хотя нельзя не отметить, что это происходит на фоне уменьшения инфекционной заболеваемости школьников. Наибольшее число случаев ОКИ приходится на ранний и дошкольный возраст (рис. 1).

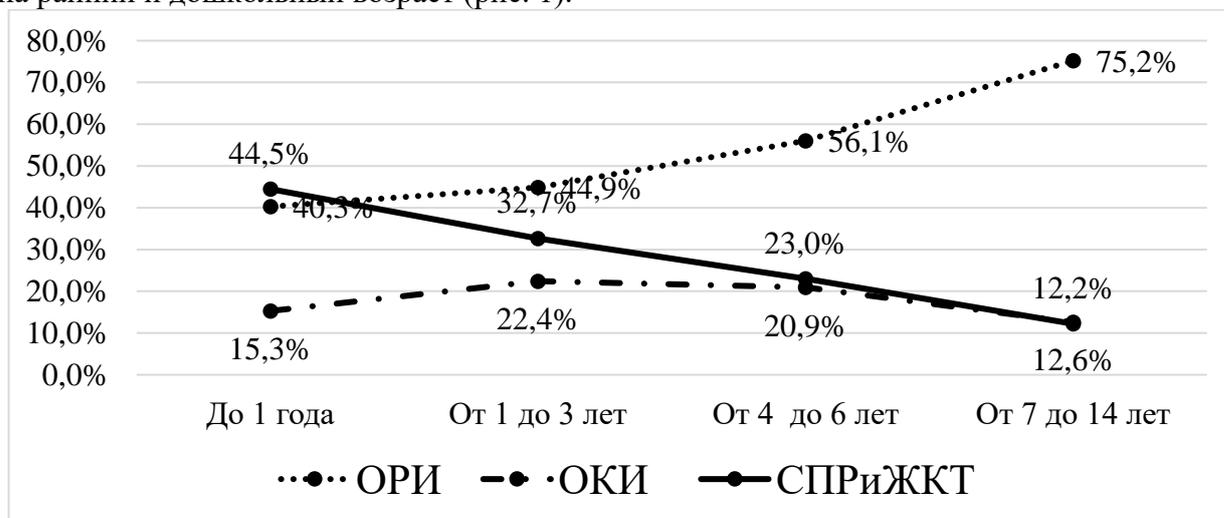


Рисунок 1. Динамика доли ОРИ, ОКИ и СПРИЖКТ у детей в зависимости от возраста

Установлено, что наиболее частым вариантом инфекций с СПРИЖКТ является 1-й: он был констатирован у 762 (54,66%) детей, затем следовали варианты 2-й – у 331 (23,74%) ребенка и 3-й – у 195 (13,99%) детей. Чаще всего этот вариант имел место на фоне раннего и, как правило, необоснованного применения антибиотиков. Наконец, 4-й вариант был отмечен у 106 (7,60%) детей.

Были изучены также разные варианты развития СПРИЖКТ у детей в зависимости от возраста (рис. 2). Обращает на себя внимание достоверно большая частота 3-го варианта у детей грудного и раннего возраста: 14,11 и 17,06% соответственно против 6,04 и 4,02% у дошкольников и школьников ($p < 0,05$). При этом варианте развитию кишечного синдрома в 83,8% случаев предшествовал прием антибиотиков в течение более 48 ч; их назначали до поступления в стационар медицинские работники или родители применяли в порядке самолечения. Это позволяет предположить антибиотикоассоциированный характер кишечного синдрома, по крайней мере, в большинстве случаев этого варианта СПРИЖКТ.

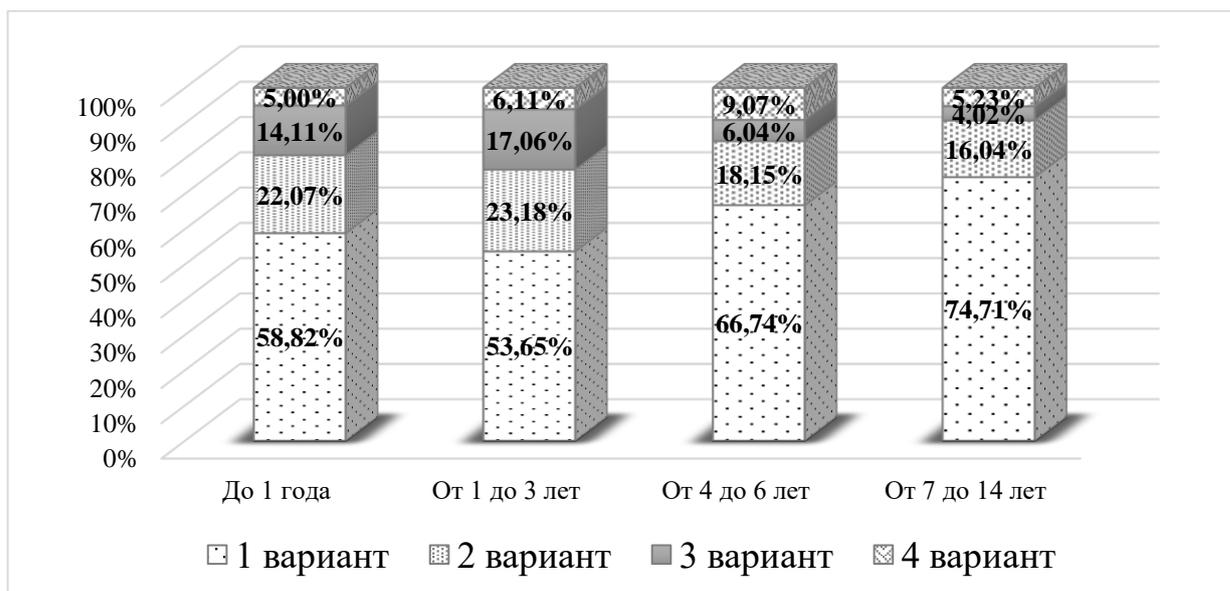


Рисунок 2. Варианты развития СПРИЖКТ у детей разного возраста

В младших возрастных группах отмечена большая частота раннего развития респираторных симптомов на фоне ОКИ (2-й вариант), что может указывать на этиологическую роль реовирусов, в частности, ротавирусной инфекции, которая нередко характеризуется полисистемностью поражений (Белан Ю.Б., 2015, Плоскирева А.А. 2016, Тхакушинова Н.Х., 2017). В то же время 1-й вариант играет большую роль в старших возрастных группах, при этом различия также достоверны ($p < 0,05$).

Распределение клинических вариантов, и соответственно госпитализация этих пациентов, по сезонам оказывается различным. В частности, при ОКИ четко выражен эпидемический подъем в период с марта по май, при ОРИ он приходится на январь – февраль. При инфекциях с СПРиЖКТ профиль заболеваемости занимает промежуточное положение, однако приближается к сезонному профилю ОРИ. Период повышенной заболеваемости инфекциями с СПРиЖКТ, начинаясь с октября, продолжается до апреля (рис. 3).

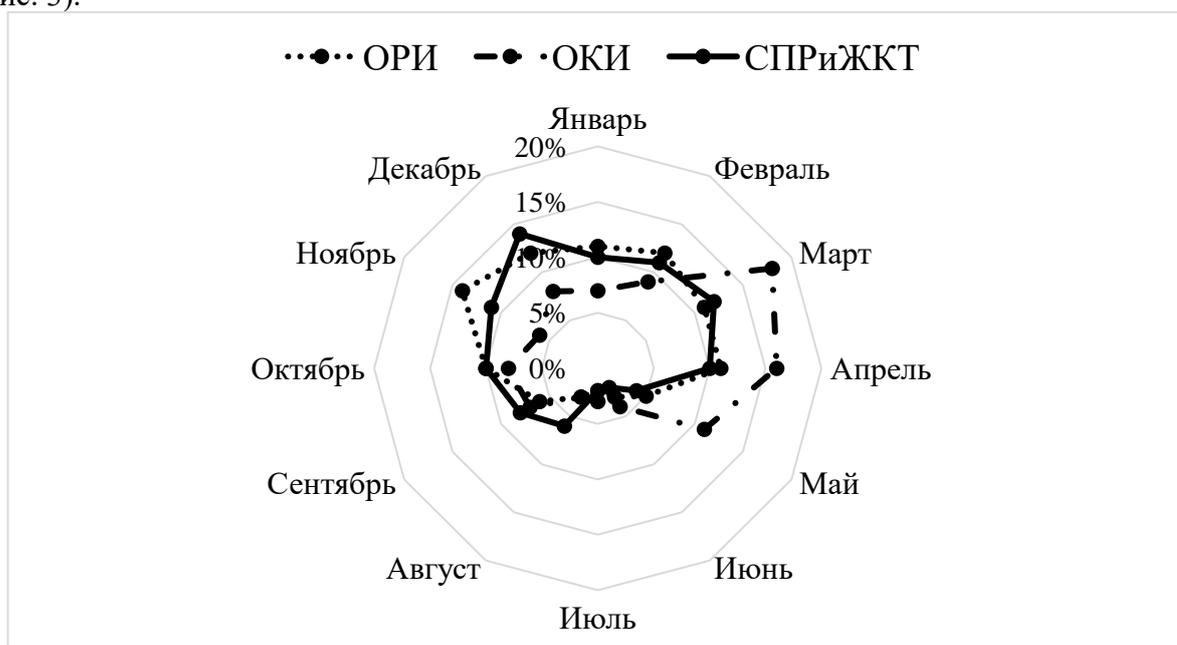


Рисунок 3. Распределение детей с поражением респираторного тракта, ЖКТ и СПРиЖКТ по сезонам

В ходе исследования нами была определена этиологическая структура возбудителей инфекционных заболеваний. При этом, даже с применением комплекса диагностических методов (ПЦР, ИФА, бактериологический посев), этиология инфекционных поражений респираторного и желудочно-кишечного трактов была установлена только у 3329 (68,99%) пациентов, в том числе в 1-й группе – у 1611 (63,97%) детей, во 2-й – у 697 (74,94%), в 3-й – у 1021 (73,24%) ребенка.

Согласно данным, полученным в результате многолетних круглогодичных наблюдений, в структуре возбудителей ОРИ у детей преобладает риновирус, на втором месте находится респираторно-синцитиальный вирус, на третьем – бокавирус, в 35% случаев наблюдалось сочетанное инфицирование двумя или даже тремя возбудителями.

В структуре возбудителей ОКИ превалирует ротавирус, на втором месте норовирус, на третьем – энтеровирус, микст-инфекции были зарегистрированы у 28,3% детей этой группы. При этом у 10,1% детей 1 и 2 групп с изолированными поражениями, одновременно выявлялись возбудители ОРИ и ОКИ, что, однако, не сопровождалось смешанной симптоматикой.

У детей с СПРиЖКТ отмечалась наибольшая частота микст-инфицирования, а преобладающим возбудителем в структуре являлся ротавирус, с сопоставимой частотой встречался риновирус (табл. 4).

То, что в группе детей с СПРиЖКТ почти в половине случаев выявлялось 2 и более возбудителей, позволяет рассматривать эту проблему не только с позиций полисистемности проявлений отдельных инфекций, но и инфекционной полиморбидности.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что эпидемиологическими особенностями инфекций с СПРиЖКТ являются преимущественное поражение детей грудного и раннего возраста, стертая сезонность (с октября по апрель); почти в половине случаев они обусловлены микст-инфицированием. Очевидно, что современные данные об этиологической структуре ОРИ ОКИ, наличии форм с сочетанным поражением обеих систем, выдвигают новые требования к планированию и реализации профилактических, противоэпидемических и лечебно-диагностических мероприятий.

Таблица 4. Этиологическая структура возбудителей ОРИ, ОКИ и инфекций с СПРиЖКТ у детей

Возбудитель	Группа			
	1-я (n = 1611) n (%)	2-я (n = 697) n (%)	3-я (n = 1021) n (%)	Всего (n= 3329) n (%)
Аденовирус	99 (6,1%)	8 (1,1%)	42 (4,1%)	149 (4,5%)
Аденовирус 40, 41 тип	–	42 (6,0%)	34 (3,3%)	76 (2,3%)
Бокавирус	179 (11,1%)	14 (2,0%)	74 (7,2%)	267 (8,0%)
Вирус гриппа	242 (15,0%)	34 (4,9%)	95 (9,3%)	371 (11,1%)
Коронавирус	121 (7,5%)	13 (1,9%)	61 (6,0%)	195 (5,9%)
Метапневмовирус	134 (8,3%)	15 (2,2%)	44 (4,3%)	193 (5,8%)
Норовирус	37 (2,3%)	160 (23,0%)	194 (19,0%)	391 (11,7%)
Вирус парагриппа	144 (12,3%)	12 (2,2%)	21 (2,5%)	177 (7,1%)
Риновирус	1153 (71,6%)	8 (1,1%)	139 (13,6%)	1299 (39,0%)
Ротавирус	240 (14,9%)	545 (78,1%)	542 (53,1%)	1327 (39,9%)
РС-вирус	378 (20,1%)	44 (5,8%)	98 (9,2%)	520 (13,8%)
Энтеровирус	38 (2,4%)	78 (11,2%)	170 (16,6%)	286 (8,6%)
Патогенные бактерии	–	144 (20,7%)	28 (2,7%)	172 (5,2%)
В том числе микст-инфекции	564 (35,00%)	197 (28,3%)	463 (45,3%)	1224 (36,8%)

Согласно полученным результатам, патогенные бактерии у детей с вирусными ОКИ определялись в 15,8% случаев (109 детей), в этиологической структуре преобладали сальмонеллы 56 детей (8,1%), реже встречались шигеллы и энтероинвазивные эшерихии - 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 (рис. 4).

Полученные в ходе выполнения настоящего раздела работы данные позволяют оптимизировать диагностику ОКИ, а также рационально планировать профилактические лечебные мероприятия, исходя из возраста детей и сезона года.

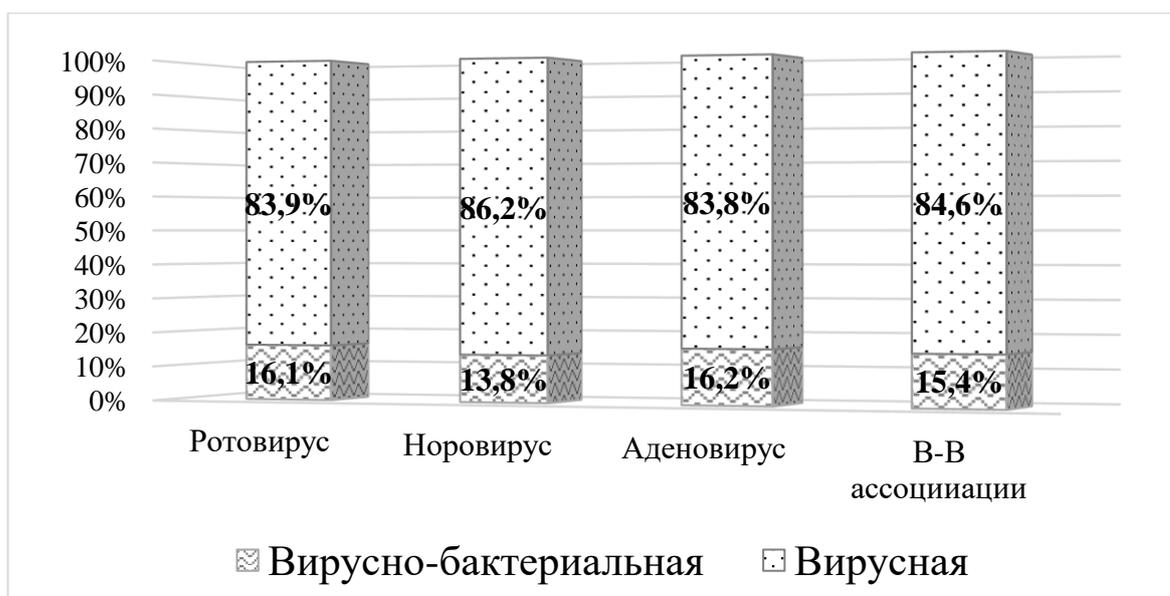


Рисунок 4. Частота вирусно-бактериальных ассоциаций при вирусных ОКИ различной этиологии.

Как правило, сочетанные инфекции протекают длительнее, при них чаще возникают различные осложнения, у детей с различной хронической патологией даже нетяжелая респираторная инфекция может стать причиной обострения хронического заболевания (Kozłowski D., 2012, Uršič T., 2012). Показано более тяжелое и затяжное течение сочетанных ОКИ, высокий удельный вес стойкого бактерионосительства в этих случаях, большая частота развития постинфекционной патологии ЖКТ (Тхакушинова Н.Х., 2016, Сергеева А.В., 2015). В связи с этим при анализе клинико-лабораторных особенностей течения и исходов инфекций с СПРиЖКТ (3-я группа) нами отдельно выделились их моно- (подгруппа 3а) и микст- (подгруппа 3в) варианты. Течение инфекций с СПРиЖКТ сравнивалось с инфекциями с изолированным поражением респираторного (1-я группа) и желудочно-кишечного (2-я группа) трактов.

Прежде всего, принимались во внимание признаки, отражающие общее состояние детей при ОРИ и ОКИ. Тяжесть поражения респираторного тракта оценивалась по уровню поражения, наличию дыхательной недостаточности, температуры, интоксикации, продолжительности основных симптомов заболевания в днях. К осложнениям, влияющим на течение ОРИ, мы отнесли бактериальный синусит и отит (Баранов А.А., 2016). Тяжесть поражения ЖКТ оценивали по наличию и выраженности эксикоза, интоксикации, температуры, распространенности поражения, длительности основных симптомов заболевания в днях (Плоскирева А.А., 2016). К осложнениям, определяющим состояние больного, мы отнесли острую почечную, сердечно-сосудистую недостаточность, ДВС-синдром, сепсис. При оценке тяжести течения заболевания данные оценивались в баллах, суммировались и сравнивались между группами (табл. 5).

Таблица 5. Критерии оценки тяжести течения инфекций с поражением респираторного и/или желудочно-кишечного трактов

Симптом	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Число баллов за 1 признак	0/1	2	4
Температура	до 38,0°C	38,1-39,0°C	Выше 39,0°C
Интоксикация	отсутствует	головная боль, гиперестезия, тахикардия	ломота, загруженность, спутанность сознания, геморрагич. синдром

Уровень поражения дыхательных путей	верхние	нижние	дыхательная недостаточность
Уровень поражения ЖКТ	1 отдел	2 отдела	3 отдела
Осложнения	нет	влияют на течение заболевания	определяют состояние больного
Эксикоз	нет/легкий (потеря МТ до 5%)	среднетяжелый (потеря МТ 6-9%)	тяжелый (потеря МТ более 9%)
Длительность заболевания	до 7 дней	от 7 до 14 дней	14 и более дней

К особенностям оценки течения инфекций с СПРиЖКТ относится то, что ряд симптомов могут иметь двойное происхождение и затруднять оценку состояния больного. В частности, тошнота и рвота могут выступать как симптомы гастрита при ОКИ любой степени тяжести или интоксикации и осложнений со стороны ЦНС при ОРИ. Снижение АД – симптом дегидратации при ОКИ или сильной интоксикации, сосудистой недостаточности при ОРИ. Одышка (тахипное) может являться симптомом поражения нижних дыхательных путей, проявлением дыхательной недостаточности или сильной интоксикации.

Нами проведен анализ течения некоторых наиболее распространенных инфекций с клинической картиной СПРиЖКТ, а также при микст-инфицировании.

Ротавирус самый частый возбудитель инфекций с СПРиЖКТ как в моно-, так и в микст-вариантах. Всего нами было зарегистрировано 542 случая РВИ с СПРиЖКТ, что составило более половины всех сочетанных поражений. Согласно полученным данным, РВИ в 40,8% случаев протекает с СПРиЖКТ, что сравнимо по частоте с изолированным поражением пищеварительной системы (41,1%). Из 542 случаев РВИ с СПРиЖКТ, в 210 случаях (38,7%) отмечалась моноинфекция, у остальных 332 детей (61,3%) имело место сочетание двух и более возбудителей. Заболевание чаще манифестировалось гастроинтестинальными симптомами - рвота в 58,5% (317 детей) и диарея - 65,3% (354 ребенка), боли в животе - 17,9% случаев (97 детей). У 423 детей (78,0%) при поступлении в клинику выявлялись признаки эксикоза различной степени выраженности, у 475 (87,6%) симптомы интоксикации в виде вялости, адинамии, снижения аппетита. Повышение температуры тела – от 37,1 до 39° С и выше отмечалась у 494 больных (91,1%).

Симптомы поражения дыхательной системы, как правило, умеренные и со стороны верхних отделов в форме заложенности носа и насморка, кашля, гиперемии зева, имели место практически у всех пациентов с СПРиЖКТ, однако у 44 детей (8,1%) имелась и картина бронхита, в том числе у 16 детей (3,0%), обструктивного. У 89,3% в клинической картине инфекций с СПРиЖКТ преобладали симптомы поражения ЖКТ. Длительность сохранения основных симптомов РВИ составила $4,8 \pm 1,1$ дня, более продолжительное течение отмечалось при микст-инфицировании ($6,3 \pm 1,3$).

В структуре госпитализированных по степени тяжести при всех клинико-этиологических вариантах преобладала среднетяжелая, тяжелая степень достоверно чаще встречалась при СПРиЖКТ, обусловленном микст-инфицированием (табл. 6)

При сопоставлении клинико-этиологических вариантов РВИ, установлено, что наиболее тяжело заболевание протекало при СПРиЖКТ и микст-инфицировании. Тяжесть течения при СПРиЖКТ и микст-инфицировании обуславливалась, прежде всего, более выраженной интоксикацией, а также более обширными поражениями дыхательной и пищеварительной систем. Статистический анализ выявил достоверно более тяжелое течение заболевания при этом клинико-этиологическом варианте по сравнению с РВИ, протекающей с изолированным поражением ЖКТ ($9,9 \pm 1,1$ и $7,4 \pm 0,9$; $p < 0,05$).

Таблица 6. Структура госпитализированных по степени тяжести различных клинико-этиологических вариантах РВИ

Степень тяжести	Изолированное поражение ЖКТ (n=545)		СПРиЖКТ при моноинфицировании (n=210)		СПРиЖКТ при микст-инфицировании (n=332)	
	Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)
Легкая	87	16,0 (12,9-19,1)	27	12,9 (8,4-17,4)	20	6,0 (3,4-8,6)
Среднетяжелая	434	79,6 (76,2-83,0)	170	81,0 (75,7-86,3)	276	83,1 (79,1-87,1)
Тяжелая	24	4,4 (2,7-6,1)	13	6,1 (2,9-9,3)	36	10,1 (6,9-13,3)

Норовирусная инфекция (НВИ) в большинстве случаев начиналась внезапно, при этом ее определяющим признаком была многократная рвота от 3 до 12 раз в сутки. Помимо рвоты отмечалась интоксикация, выражавшаяся в снижении аппетита, головной боли, слабости. Рвота прекращалась у большинства больных к 3-4 дню заболевания, при этом общее состояние детей нормализовалось. Диарея при НВИ развивалась у трети детей (34,5%), преимущественно младшего возраста и имела «энтеритный» характер. Развитие эксикоза за счет многократной рвоты при НВИ отмечено у 138 детей (35,29 %), преимущественно младшего возраста, во всех случаях эксикоз был первой или второй степени.

В половине случаев НВИ проявлялась СПРиЖКТ – 194 ребенка (49,6%), преимущественно в виде гиперемии зева, заложенности носа, насморка, которые исчезали к 4-5 дню заболевания. Как правило, распространенное поражение ЖКТ в форме гастроэнтерита, а также сопутствующее поражение респираторного тракта имели место при микст-инфицировании, чаще всего при сочетании норовируса и ротавируса. Всего сопутствующие патогены при НВИ были выявлены у 155 детей (39,6%), в том числе при СПРиЖКТ у 112 детей (57,7%). В этой этиологической группе нами также были получены данные о том, что наиболее тяжелое течение заболевания отмечалось при микст-инфицировании в случае СПРиЖКТ, хотя в целом, течение НВИ было менее тяжелым, чем РВИ.

Аденовирусная инфекция (АдВИ) 40,41 типов характеризовалась преобладанием гастроинтестинальных симптомов. Изолированное поражение ЖКТ имелось в 42 случаях из 76 диагностированных (55,26%), в остальных 34 случаях (44,74%) АдВИ протекала с СПРиЖКТ. Водянистая диарея при данной этиологии имела место у 72 детей (94,73%), частота стула колебалась от 2 до 8 раз в сутки, в половине случаев в стуле была отмечена слизь. У 31 ребенка (40,78%) диарее предшествовало появление болей в животе. Рвота от 1 до 3 раз отмечалась у 27 детей (35,52%) в начале заболевания. Одним частых симптомов АдВИ был метеоризм – 63 ребенка (82,9 %). Эксикоз 1–2 степени развивался у трети детей, в основном при микст-инфицировании и формах с СПРиЖКТ.

Поражение респираторного тракта при формах с СПРиЖКТ протекало в форме фарингита, ринита, риносинусита и влияло на тяжесть течения и общую продолжительность заболевания. Отличительной особенностью течения АдВИ у части детей было развитие конъюнктивита, который наблюдался у 29 детей (38,15%). Повышение температуры тела отмечалось у всех детей с АдВИ, в ряде случаев превышая 40,0°C, сохраняясь до 3-7 дня болезни. Нужно отметить, что общая продолжительность заболевания при АдВИ была наибольшей по сравнению с ОКИ другой этиологии.

При сопоставлении тяжести течения различных клинико-этиологических форм АдВИ, установлено, что формы с СПРиЖКТ и при моно-, и при микст-инфицировании протекали достоверно более тяжело по сравнению с изолированным поражением ЖКТ.

Коронавирусная инфекция (КВИ) была диагностирована у 195 детей, в том числе у 61 ребенка (31,3%) наблюдалось СПРиЖКТ, у 13 (6,66%) - изолированное поражение пищеварительной системы, но преобладающей формой течения КВИ была респираторная – 121 ребенок (62,05%). В нашем исследовании на детей младше трех лет приходилось 90% всех случаев КВИ.

Для моно-коронавирусной инфекции характерно острое начало, легкая или среднетяжелая форма. Первым симптомом заболевания почти у всех детей было повышение температуры тела, как правило, в пределах 38,5°C. Наиболее типичным для КВИ было поражение ВДП: явления ринита отмечались у 183 детей (93,84%), умеренная гиперемия слизистой оболочки, дужек, мягкого неба были выявлены у всех больных. У 94 детей (48,2%) отмечались симптомы ларингита: осиплость, грубый «лающий» кашель, в ряде случаев, у детей в возрасте до 2 лет отмечались явления стеноза гортани 1 или 2 степени в виде инспираторной одышки при физической нагрузке или возбуждении.

У 9 детей (4,6%) имелись признаки умеренно выраженного синдрома бронхиальной обструкции – экспираторная одышка, мелко- и среднепузырчатые рассеянные хрипы, перкуторно – коробочный тон. Кашель был частым симптомом у детей с КВИ, у подавляющего большинства детей с респираторными симптомами (84,5%) кашель определялся сначала как сухой, грубый, ненавязчивый безболезненный с последующим переходом во влажный с выделением незначительной слизистой мокроты, у 11 детей (5,64%) кашель при поступлении характеризовался как влажный. Таким образом, наиболее патогномичным респираторным симптомом КВИ является ларингит, который имеет место почти в половине случаев поражения респираторной системы. Для поражения ЖКТ при данной инфекции характерен жидкий стул частотой от 3 до 5 раз в сутки, рвота, как правило, однократная.

В данном случае нами сравнивались формы с СПРиЖКТ сравнивались по тяжести течения изолированным поражением респираторного тракта. Согласно приведенным данным, более тяжелые формы отмечались при изолированном поражении дыхательных путей, за счет ларинготрахеита и стеноза гортани, а также при СПРиЖКТ, обусловленном микст-инфицированием.

Бокавирусная инфекция (БВИ) относится к относительно новым – она впервые была описана в 2005 году, в течение последнего десятилетия проводится ее активное изучение в России, в процессе исследований было установлено, что бокавирус в наибольшей степени тропен к дыхательной системе, но в части случаев при БВИ развивается поражение ЖКТ.

Среди обследованных нами детей бокавирус был выявлен у 267, что составило 8,0% в структуре всех возбудителей ОКИ и ОРИ, в том числе у 74 детей (27,7%) она протекала с СПРиЖКТ, у 179 (67,0%) в форме ОРИ и лишь в 5,2% у детей с изолированными симптомами ОКИ выявлялся этот возбудитель, как правило, в сочетании с другими инфекционными агентами.

Поражение дыхательной системы чаще всего протекало в форме назофарингита – 201 ребенок (75,3%), в остальных случаях поражения респираторной системы отмечался бронхит, в том числе у 32 детей (12,0%) с синдромом бронхиальной обструкции. Почти во всех случаях у поступивших в стационар бокавирусная инфекция протекала в среднетяжелой форме – 256 детей (95,9%) с острым началом в виде повышения температуры до 38,5°C и выше. Вторым по значимости симптомом был кашель, который отмечался у абсолютного большинства больных с поражением респираторного тракта и имел тенденцию к затяжному, сохраняясь у части детей до 3-4 недель. У 87 детей (32,6%) появлялись признаки острого катарального среднего отита и синусита. По нашим данным поражение респираторного тракта при БВИ характеризуется склонностью к развитию бактериальных осложнений в форме ангина, острого гнойного отита, гнойного синусита, конъюнктивита, пневмонии, их общая частота достигала 16,1% (43 ребенка).

Диарея среди обследованных детей с БВИ отмечалась в 23,2% случаев (62 ребенка), в трех четвертях случаев в форме энтероколита с появлением в стуле умеренного или

значительного количества слизи, иногда прожилок крови. В 12,4% случаев (33 ребенка) отмечалась рвота. У 69,4% детей с диареей ей предшествовали или ей сопутствовали боли в животе. Рвота от 1 до 3 раз отмечалась у 27 детей (35,52%) в начале заболевания. Экзикоз развивался в каждом пятом случае госпитализации с данной нозологической формой и, как правило, не достигал 2 степени. Поражения ЖКТ достоверно чаще отмечались в младшей возрастной группе по сравнению с более старшими детьми 36,8 и 4,3% соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, тяжесть течения при БВИ обусловлена, прежде всего, поражениями дыхательных путей в форме обструктивного бронхита и гнойно-воспалительных осложнений, а также наличием болевого абдоминального синдрома у детей с поражением ЖКТ, что взаимно усугубляет симптоматику в случае СПРиЖКТ. По нашим данным у детей с СПРиЖКТ бокавирусной этиологии наиболее тяжело протекал микст-вариант, а по тяжести поражения с ним сопоставимо изолированное поражение дыхательных путей.

Среди обследованных нами детей у 371 был диагностирован грипп. В различные годы преобладали разные штаммы гриппа А (H1N1, H2N3), реже встречался грипп В. Из указанного числа 242 случая (65,22%) протекали с изолированным поражением респираторного тракта, 34 (14,04%) – желудочно-кишечного, остальные 20,76% составили случаи с СПРиЖКТ. Нужно отметить, что практически во всех случаях гриппа с изолированным поражением желудочно-кишечного тракта в форме диареи выявлялись сопутствующие патогены кишечной группы как вирусной, так и бактериальной природы. Что подчеркивает условность такого термина как «кишечный грипп».

Для гриппа практически всегда характерно острое начало с подъёмом температуры до 39°C и выше, симптомы интоксикации. Продолжительность гипертермии составляла от 3 до 7 дней. Типичным для гриппа было поражение верхних отделов дыхательных путей в форме трахеита, проявляющимся сухим болезненным кашлем – 284 ребенка (76,54%). У 119 детей (32,07%) имелись признаки умеренно выраженного конъюнктивита – инъекция сосудов, гиперемия, светобоязнь и слезотечение.

Наиболее типичным симптомом со стороны ЖКТ была рвота от 1 до 3 раз в первый день заболевания, которая имела место у 93 детей (25,06%). Диарея развивалась у 67 детей (18,05%) и имела энтеритный характер, частота стула колебалась от 3 до 9 раз. Экзикоз имел смешанный генез, был связан не только с рвотой и диареей, но и со стойкой гипертермией, одышкой на фоне токсикоза.

При сопоставлении тяжести течения случаев гриппа с поражением дыхательных путей и с СПРиЖКТ статистически значимых различий не обнаружено (9,4+1,2 и 9,8+1,4 соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, при гриппе поражение ЖКТ не имеет такого существенного клинического значения, как при других ОРИ.

Нами проанализированы клинические особенности и формы поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов при моно-инфицировании некоторыми наиболее распространенными возбудителями ОРИ и ОКИ, протекающих с СПРиЖКТ (табл. 7).

Таблица 7. Характерные особенности СПРиЖКТ при некоторых ОРИ и ОКИ

Этиология инфекции	Особенности поражения респираторного тракта	Особенности поражения ЖКТ	Особенности со стороны других систем	Тяжесть течения, баллы, $M \pm m$
Ротавирусная	Назофарингит	Диарея; рвота	Кожная сыпь, редко	8,7 \pm 1,1
Норовирусная	Назофарингит	Рвота	-	6,4 \pm 0,8
Аденовирусная 40, 41 типы	Риносинусит	Диарея; боли в животе; метеоризм	Конъюнктивит	8,8 \pm 1,2
Коронавирусная	Ринит; ларингит	Диарея; рвота		6,7 \pm 0,7

Бокавирусная	Бронхит; пневмония; ангина	Стул со слизью, иногда с прожилками крови; боли в животе		7,7 \pm 1,1
Грипп	Ринит; трахеит	Рвота	Стойкая гипертермия; интоксикация	9,8 \pm 1,2

Из приведенных данных следует, что наиболее тяжело протекают грипп, аденовирусная инфекция 40, 41 типов, и ротавирусная инфекция. При отдельных инфекциях, протекающих с СПРиЖКТ, можно выделить специфичные для них симптомы и формы поражений. В частности, для коронавирусной инфекции, парагриппа – ларингит, бокавирусной – гнойно-воспалительные поражения дыхательных путей и колитический стул, для гриппа – трахеит и стойкая гипертермия. С учетом этих особенностей можно предположить этиологию заболевания, прогнозировать его течение и исходы.

В ходе наблюдения и обследования в стационаре нами регистрировались осложнения. Чаще всего в качестве осложнений при поражении респираторного тракта отмечались патология ЛОР-органов - отит, синуситы, бактериальный ринит, ларингит; на втором месте – осложнения со стороны нижних отделов респираторного тракта – бронхит, в том числе обструктивный, пневмония, плеврит, деструкция легких; реже регистрировались осложнения, связанные со стороны нервной системы - судорожный синдром, а также со стороны сердца и других органов (табл. 8).

Таблица 8. Частота осложнений инфекций, протекающих с изолированным поражением респираторного, желудочно-кишечного трактов и с СПРиЖКТ

Осложнение	Изолированное поражение респираторного тракта; n=2518		Изолированное поражение ЖКТ; n=930		СПРиЖКТ; n=1394	
	Абс.	% (95% ДИ)	Абс	% (95% ДИ)	Абс	% (95% ДИ)
Патология ЛОР	700	27,79 ¹⁻³ (26,1-29,7)	-	-	298	21,37 ³⁻¹ (19,2-23,5)
Патология нижних дыхательных путей	393	15,61 ¹⁻³ (14,2-17,0)	-	-	164	11,76 ³⁻¹ (10,1-13,5)
Патология ЦНС	234	9,29 (8,2-10,4)	117	12,58 (10,4-14,7)	149	10,68 (9,1-12,3)
Экзикоз 1-2 степени	31	1,23 ^{1-2,1-3} (0,8-1,7)	281	30,21 ²⁻¹ (27,3-33,2)	486	34,86 ³⁻¹ (32,4-37,4)
Острый живот	22	0,87 ¹⁻³ (0,5-1,2)	16	1,72 (0,9-2,6)	34	2,43 ³⁻¹ (1,6-3,2)
ОПН	5	0,20 ^{1-2,1-3} (0,0-0,4)	11	1,18 ²⁻¹ (0,5-1,9)	17	1,21 ³⁻¹ (0,6-1,8)
Всего осложнений	1385	54,99 ^{1-2,1-3} (53,0-56,9)	425	45,37 ^{2-1,2-3} (42,2-48,6)	1148	82,31 ^{3-1,3-2} (80,3-84,3)
Всего детей с осложнениями	939	37,29 ¹⁻³ (35,4-39,2)	403	32,68 ²⁻³ (29,7-35,7)	715	51,29 ^{3-1,3-2} (48,7-53,9)

Примечание: ¹⁻² – различие между изолированными поражениями респираторного и желудочно-кишечного трактов

¹⁻³ - различие между изолированным поражением респираторного тракта и СПРиЖКТ

²⁻³ - различие между изолированным поражением ЖКТ и СПРиЖКТ

Наиболее частым осложнением инфекций пищеварительного тракта является эксикоз, который имел место почти у трети больных (30,4%); в 1,8% случаев у детей на фоне инфекции ЖКТ развивалась картина острого живота, обусловленная инвагинацией, острым мезаденитом, панкреатитом, другими причинами, реже отмечалась острая почечная недостаточность. При СПРиЖКТ реже развивались осложнения со стороны ЛОР-органов и нижних дыхательных путей, но чаще имел место эксикоз, острый живот и ОПН по сравнению с изолированными ОРИ. Обратная картина наблюдается при сопоставлении частоты осложнений СПРиЖКТ и изолированного поражения ЖКТ. Общая частота осложнений и доля детей, у которых имели место осложнения при СПРиЖКТ, достоверно превышает частоту осложнений в случае изолированного поражения любой из систем.

По нашим данным риск осложнений увеличивает ранний детский возраст, наличие хронических заболеваний дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, отягощенный аллергический фон, нерациональная стартовая терапия инфекционного заболевания, необоснованное применение антибиотиков.

Дети наблюдались нами в течение 6 месяцев после выздоровления – проводился телефонный опрос и, в случае необходимости, дети вызывались для физикального или лабораторно-инструментального обследования. В ходе катамнестического наблюдения нами оценивались исходы заболевания в различных группах наблюдения. При этом учитывались впервые зарегистрированные случаи хронических заболеваний, либо их обострений, развившиеся за период катамнестического наблюдения.

К неблагоприятным исходам ОКИ относят синдром мальабсорбции, синдром избыточного бактериального роста, а также постинфекционные ФР ЖКТ, в частности синдром раздраженного кишечника, функциональную диспепсию, а также функциональный запор (НИИДИ). Развитие неблагоприятных исходов ОРИ может быть обусловлено двумя факторами – реактивацией оппортунистических инфекций, которая приводит к формированию хронической патологии ЛОР-органов и других систем, а также запуском инфекционно-аллергических процессов с развитием аллергической патологии, включая бронхиальную астму, аллергический ринит и другие формы (табл. 9).

Согласно полученным в ходе катамнестического наблюдения сведениям, наибольшее число неблагоприятных исходов развилось при инфекциях с СПРиЖКТ, которые имели место почти у половины детей. В структуре исходов преобладали связанные с поражением кишечника: ФР ЖКТ, синдром мальабсорбции, СИБР. Вместе с тем, при инфекциях с СПРиЖКТ достоверно чаще, чем при изолированном поражении ЖКТ в периоде реконвалесценции регистрируется формирование либо обострение уже имевшейся хронической ЛОР-патологии ($p < 0,05$).

Оценка факторов риска и особенностей преморбидного фона инфекций, протекающих с СПРиЖКТ, проводилась нами с учетом клинико-анамнестических вариантов. Была разработана анкета, включающая 28 факторов риска, преморбидный фон оценивался по результатам сбора анамнеза, данным клинико-лабораторного обследования больного и амбулаторным картам.

Таблица 9. Частота неблагоприятных исходов инфекций, протекающих с изолированным поражением респираторного, желудочно-кишечного трактов и с СПРиЖКТ.

Исход	Изолированное поражение респираторного тракта; n=2518		Изолированное поражение ЖКТ; n=930		СПРиЖКТ; n=1394	
	Абс.	%(95% ДИ)	Абс	%(95% ДИ)	Абс	%(95% ДИ)
Хроническая патология ЛОР	508	20,17 ^{1-2, 1-3} (18,6-21,7)	89	9,56 ^{2-1, 2-3} (7,7-11,4)	219	15,71 ^{3-1, 3-2} (13,8-17,6)

Хроническая патология других систем	227	9,01 (7,9-10,1)	61	6,56 (5,0-8,2)	130	9,33 (7,8-10,9)
Аллергическая патология	116	4,61 ^{1-2, 1-3} (3,8-5,4)	92	9,89 ²⁻¹ (8,0-11,8)	158	11,33 ³⁻¹ (9,7-13,0)
Синдром мальабсорбции	184	7,31 ^{1-2, 1-3} (6,3-8,3)	191	20,53 ²⁻¹ (17,9-23,1)	245	17,58 ³⁻¹ (15,6-19,6)
СИБР	68	2,70 ^{1-2, 1-3} (2,1-3,3)	119	12,80 ²⁻¹ (10,7-14,9)	161	11,55 ³⁻¹ (9,9-13,2)
ФР ЖКТ	195	7,74 ^{1-2, 1-3} (6,4-8,4)	211	22,68 ²⁻¹ (20,0-25,4)	282	20,22 ³⁻¹ (18,1-22,3)
Всего осложнений	1298	51,54 ^{1-2, 1-3} (49,6-53,5)	763	81,7 ²⁻¹ (79,2-84,2)	1195	85,72 ³⁻¹ (83,9-87,6)
Всего детей с неблагоприятными исходами	707	28,08 ^{1-2, 1-3} (26,3-29,8)	374	40,21 ^{2-1, 2-3} (37,1-43,4)	665	47,70 ^{3-1, 3-2} (45,1-50,3)

Примечание: ¹⁻² – различие между изолированными поражениями респираторного и желудочно-кишечного трактов

¹⁻³ – различие между изолированным поражением респираторного тракта и СПРиЖКТ

²⁻³ – различие между изолированным поражением ЖКТ и СПРиЖКТ

Согласно полученным данным, повышенный риск развития 1-го клинико-анамнестического варианта имеют дети грудного и раннего возраста, с отягощенным перинатальным анамнезом, а также в случае нерациональной стартовой терапии ОРИ (назначение антибиотиков), а также при тяжелой форме заболевания. Факторами риска развития 2-го клинико-анамнестического варианта, являются грудной и ранний возраст, а также тяжелая форма заболевания.

Наибольшая отягощенность факторами риска отмечается при 3-м клинико-анамнестическом варианте СПРиЖКТ с первичной манифестацией ОРИ и присоединением кишечного синдрома позже 48 ч. В данном случае, помимо грудного и раннего возраста, риск гастроинтестинальных симптомов возрастал при отягощенном течении перинатального периода, антибиотикотерапии в периоде новорожденности, а также раннем и необоснованном назначении антибиотиков, при тяжелом течении заболевания (табл. 10).

Риск 4-го варианта (первичная манифестация ОКИ и присоединение респираторного синдрома позже 48 ч) повышен у младенцев при нерациональной стартовой терапии заболевания, а также у часто болеющих респираторными заболеваниями детей. Таким образом, в целом риск инфекций с СПРиЖКТ выше у детей первых трех лет жизни, при тяжелом течении заболевания и нерациональной стартовой терапии данного заболевания. Кроме этого, нами установлены особенности преморбидного фона при различных вариантах инфекций с СПРиЖКТ (табл. 11).

Итак, нами установлены факторы риска и особенности преморбидного фона инфекций с СПРиЖКТ. По-видимому, причины сочетанной симптоматики кроются как в особенностях инфекционного агента и факта микст-инфицирования, так и состояния макроорганизма, факторов риска и наличия определенных преморбидных факторов, влияющих на резистентность организма, состояние дыхательной и пищеварительной систем.

Применительно к цели нашего исследования, практически важно изучать интерфероновый профиль при инфекциях с СПРиЖКТ с целью уточнения первичной локализации поражения – дыхательная или пищеварительная система, а, следовательно, и определения группы возбудителей – кишечная или респираторная, что позволит целенаправленно проводить профилактические и лечебно-диагностические мероприятия.

Таблица 10. Частота факторов риска при различных клинико-anamнестических вариантах инфекций с СПРиЖКТ

Фактор риска	Группа сравнения, n=3448		Клинико-anamнестический вариант							
			1-й, n=762		2-й, n=331		3-й, n=195		4-й, n=106	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
Грудной возраст	451	13,08 (12,0-14,2)	191	25,06* (22,0-28,1)	79	23,87* (19,3-28,5)	63	32,31* (25,7-38,5)	28	26,41* (18,0-34,8)
Ранний возраст	1339	38,83 (37,2-40,5)	372	48,81* (45,3-59,4)	153	46,22* (40,8-51,6)	97	49,74* (42,7-56,8)	53	49,05 (39,5-59,6)
Антибиотикотерапия в неонатальном периоде	328	9,51 (8,5-10,5)	67	8,79 (6,8-10,8)	35	10,57 (7,3-13,9)	34	17,43* (12,1-22,8)	17	16,03 (9,0-23,0)
Нерациональная стартовая терапия данного заболевания	806	23,37 (22,0-24,8)	219	28,74* (25,5-32,0)	76	22,96 (18,4-27,5)	133	68,24* (61,7-74,8)	50	47,17* (37,7-56,7)
Отягощенный перинатальный период	395	11,46 (10,4-12,5)	128	16,79* (14,1-19,4)	44	13,29 (9,6-16,9)	30	15,38 (10,3-20,4)	19	17,92 (10,6-25,2)
Раннее искусственное вскармливание	979	28,39 (26,9-29,9)	180	23,62 (20,6-26,6)	98	29,61 (24,7-34,5)	89	45,64* (38,6-52,6)	35	33,01 (24,1-42,0)
Тяжелая форма данного заболевания	134	3,88 (3,2-4,5)	59	7,74* (5,8-9,6)	27	8,16* (5,2-11,1)	25	12,82* (8,1-17,5)	9	8,49 (3,2-13,8)
Частые респираторные инфекции	675	19,57 (18,2-20,9)	136	17,85 (15,1-20,6)	73	22,05 (17,6-26,5)	47	24,1 (18,1-30,1)	38	35,85* (29,2-47,8)

Примечание: * - различие с группой сравнения достоверно (p<0,05)

Таблица 11. Особенности преморбидного фона при различных клинико-anamнестических вариантах инфекций с СПРиЖКТ

Преморбидный фактор	Группа сравнения, n=3448		Клинико-anamнестический вариант							
			1-й, n=762		2-й, n=331		3-й, n=195		4-й, n=106	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отягощенный аллергический фон	503	14,59 (13,4-15,8)	146	19,16* (16,4-22,0)	76	22,96* (18,4-27,5)	58	29,74* (23,3-36,2)	29	27,36* (18,9-35,8)
Гастроэнтерологическая патология	664	19,26 (17,9-20,6)	285	37,40* (34,0-40,8)	67	20,24 (15,9-24,6)	55	28,20* (21,9-34,5)	18	16,98 (9,8-24,1)
Хроническая бронхолегочная патология	143	4,14 (3,5-4,8)	37	4,86 (3,3-6,4)	18	5,44 (3,0-7,9)	7	3,59 (1,0-6,2)	12	11,32* (5,3-17,3)
Хроническая ЛОР-патология	466	13,52 (12,4-14,7)	89	11,68 (9,4-14,0)	54	16,31 (12,3-20,3)	29	14,87 (9,9-19,9)	29	27,36* (18,9-35,8)
Персистирующие инфекции	777	22,53 (21,1-23,8)	169	22,18 (19,2-25,1)	85	25,68 (21,0-30,4)	59	30,26* (23,9-36,8)	38	35,84* (26,7-45,0)
Анемия	269	7,80 (6,9-8,7)	63	8,27 (6,3-10,2)	30	9,06 (6,0-12,2)	33	16,92* (11,7-22,2)	16	15,09 (8,3-21,9)
Нарушения питания	360	10,44 (9,4-11,5)	145	19,03* (16,2-21,8)	44	13,29 (9,6-16,9)	34	17,44* (12,1-22,8)	13	12,26 (6,0-18,5)
Неблагоприятные условия жизни	433	12,56 (11,5-13,7)	188	24,67* (21,6-27,7)	71	21,45* (17,0-25,9)	47	24,10* (18,1-30,1)	31	29,25* (20,6-37,9)

Примечание: * - различие с группой сравнения достоверно (p<0,05)

На данном этапе работы мы провели обследование 108 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, поступивших в инфекционный стационар с клиникой ОКИ, ОРИ или СПРиЖКТ. Отбор в группы проводился слепым методом, в каждую группу было отобрано по 36 детей с острым инфекционным процессом.

Помимо общепринятых лабораторных тестов, этиологической диагностики, у пациентов определялся уровень ИФН I и III (2/3) типов в крови. Определение уровня ИФН проводилось дважды – при поступлении – 1-2 сутки заболевания и перед выпиской - 6-7 сутки заболевания. Анализировался уровень и динамика в процессе заболевания содержания в крови указанных цитокинов. Контрольную группу составили 20 условно-здоровых детей соответствующего возраста. Нами оценивались тяжесть и динамика процесса в каждой из групп, в том числе, развитие СПРиЖКТ в группах ОРИ и ОКИ уже после поступления в стационар, то есть на 2-3 сутки заболевания и позже (рис. 5).

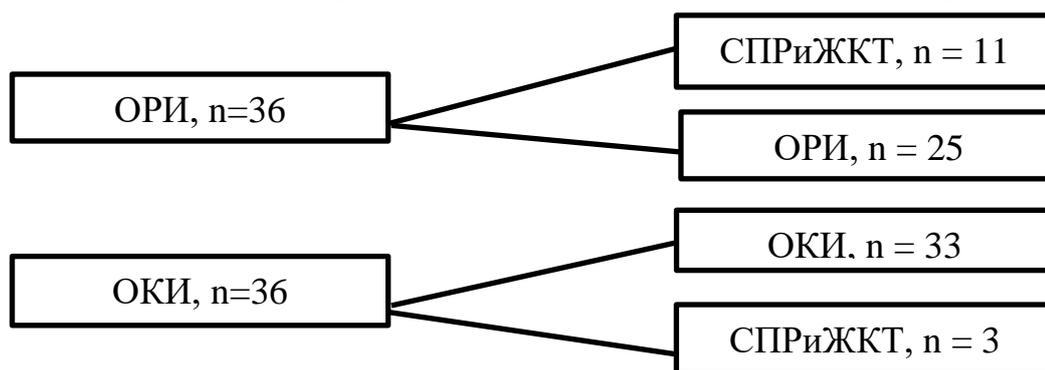


Рисунок 5. Динамика развития СПРиЖКТ в группах детей с ОРИ и ОКИ

Таким образом, среди детей, поступивших с клиникой ОРИ, частота присоединения гастроинтестинальных симптомов составила 30,56%, частота появления респираторных симптомов у детей, поступивших с ОКИ, была ниже и составила 9,09%.

При анализе уровня интерферонов, их динамики, взаимосвязи с клинической картиной нами учитывались выраженность основных проявлений инфекционных процессов: гипертермии, интоксикации, эксикоза, катарального, диспепсического и диарейного синдромов. Согласно полученным данным концентрация спонтанного ИФН- α в сыворотке в контрольной группе составила $26,5 + 12,7$ пкг/мл, ИФН- λ 2/3 $63,7 + 22,5$ пкг/мл. На момент поступления в стационар и, соответственно, первого забора крови на ИФН время с начала заболевания составило от 12 до 48 часов. Согласно полученным данным, при поступлении, в дебюте заболевания отмечались наиболее высокие показатели ИФН I, III типов, при этом были выявлены некоторые особенности в группах сравнения (табл.12).

Таблица 12. Уровень интерферонов I и III типов при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ при поступлении в стационар

Тип ИФН	Здоровые n=20, M+m	ОРИ n=36, M+m	ОКИ n=36, M+m	СПРиЖКТ n=36, M+m	P<0,05
	1	2	3	4	
ИФН- α , пкг/мл	$26,5 \pm 12,7$	$168,1 \pm 25,7$	$74,3 \pm 23,0$	$225,8 \pm 47,9$	1-2,3,4; 2-3,4; 3-4
ИФН- λ , пкг/мл	$53,7 \pm 22,5$	$114,4 \pm 30,1$	$228,5 \pm 42,4$	$246,2 \pm 51,7$	1-3,4; 2-3,4

Как следует из полученных результатов, типичной реакцией на воздействие вирусного инфекционного агента является увеличение продукции ИФН обоих типов и повышение их концентрации в крови. Однако, если при ОРИ преимущественно

происходит рост уровня ИФН- α , то при ОКИ, в большей мере растет ИФН- λ , в обоих случаях различия достоверны. При инфекциях с СПРиЖКТ отмечается наибольшее возрастание уровней обоих типов ИФН и в дебюте заболевания их концентрация в крови становится равной.

Учитывая значительные индивидуальные колебания уровней ИФН в крови у разных детей, на наш взгляд, наиболее целесообразно оценивать сдвиги в интерфероновом статусе по соотношению содержания в крови ИФН III типа к I, что позволяет достоверно прогнозировать вариант течения острой вирусной инфекции. Если в группе условно-здоровых это отношение равно 2,0, при соотношении 0,7 выше шанс развития ОРИ, 1,1 – инфекции с СПРиЖКТ, 3,0 – ОКИ (рис. 6).

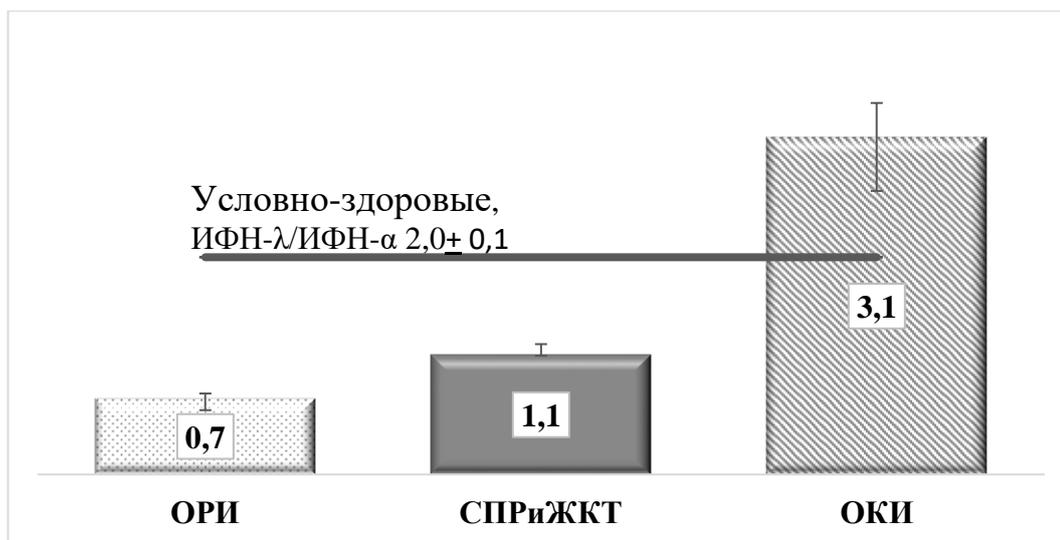


Рисунок 6. Соотношение ИФН- λ /ИФН- α при ОРИ, ОКИ и СПРиЖКТ

Выше нами были приведены данные исследователей о том, что в ограничении воспаления эпителиальным барьером большую роль играет ИФН- λ , а при развитии системного воспаления, активизируется продукция ИФН- α . Для проверки этой гипотезы мы провели корреляционный анализ между температурой тела при поступлении, лейкоцитозом и СРБ, как маркеров системного воспаления и уровнем ИФН I и III типов. Установлено, что имеется корреляция высокой степени между концентрациями СРБ и ИФН I типа (K пирс = 0,69) и средней степени между температурой тела и лейкоцитозом, с одной стороны и ИФН I типа, с другой стороны (K пирс = 0,45 для гипертермии и 0,40 для лейкоцитоза). Кроме этого, выявлена корреляция слабой степени между ИФН III типа и лейкоцитозом.

Общие для респираторного и желудочно-кишечного трактов факторы и механизмы противовирусного ответа, к которым относятся и интерфероны, описываются теорией единства иммунной системы слизистых оболочек Vienenstock J., 1978. Такая взаимосвязь объясняется общим эмбриональным происхождением и функциональным сходством – контактом слизистых с внешней средой. Полученные нами данные подтверждают, что поражение слизистой одной системы, изменяет интерфероновый статус в другой. В настоящее время признается, что подход к пониманию иммунной системы слизистых, как объединённому глобальному органу, является пониманием природы и лечения многих заболеваний.

Также нами определялся уровень ИФН при выписке из стационара – на 4-6 день госпитализации. Критериями выписки была стойкая нормализация температуры тела, купирование диарейного синдрома, интоксикации (табл. 13).

Таблица 13. Уровень интерферонов I и III типов при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ при выписке из стационара

Тип ИФН	Здоровые n=20, M+m	ОРИ n=36, M+m	ОКИ n=36, M+m	СПРиЖКТ n=36, M+m	P<0,05
	1	2	3	4	
ИФН-α, пкг/мл	26,5 + 12,7	113,4+ 21,6	36,6 + 18,3	121,7+15,4	1-2,4; 2-3; 3-4
ИФН-λ, пкг/мл	53,7 + 22,5	72,2+ 28,2	193,3 + 31,0	202,6+42,8	1-3,4; 2-3,4

К концу первой недели заболевания наблюдается снижение уровня обоих типов ИФН во всех группах сравнения, однако, скорость снижения различалась, что на наш взгляд, свидетельствует об определенных тенденциях в протекании периода реконвалесценции при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ (рис. 7).

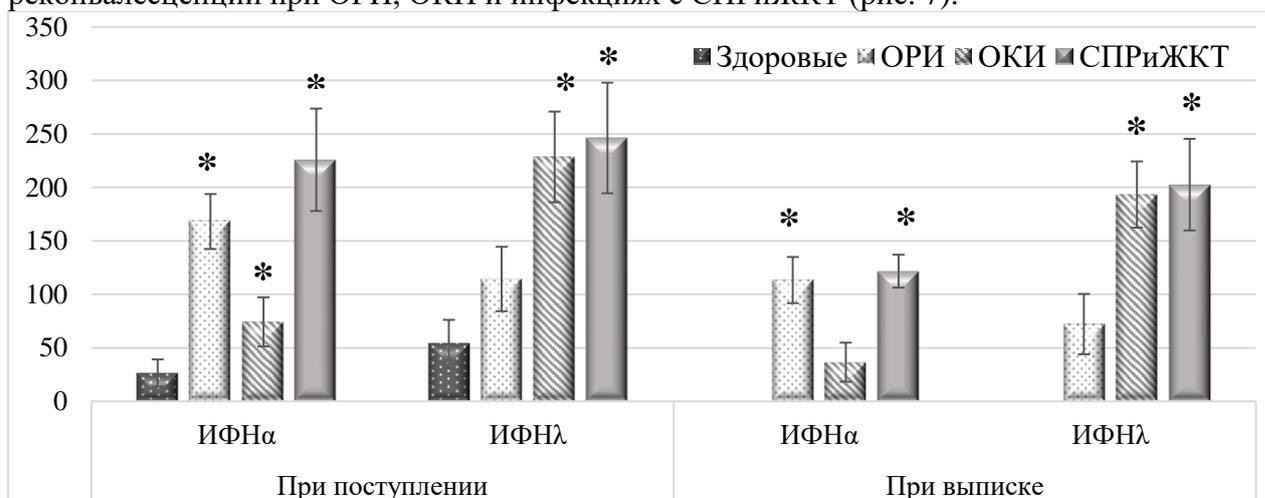


Рисунок 7. Динамика уровней ИФН-α и ИФН-λ в процессе госпитализации по поводу ОРИ, ОКИ и инфекций СПРиЖКТ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что падение уровня ИФН-α происходит более быстрыми темпами, в частности у пациентов с ОРИ снижение за время госпитализации составило 32,7%, с ОКИ 50,7%, с СПРиЖКТ 46,1%. Уровень ИФН-λ снижается за этот период соответственно на 50,0%, 15,4% и 17,7%. На наш взгляд более быстрая динамика ИФН-α можно объяснить сменой фаз инфекционного процесса – на смену активному воспалительному процессу приходит период реконвалесценции с иммунной реабилитацией. Вторая интересная закономерность – сохранение высоких уровней ИФН-λ при инфекциях, протекающих с поражением кишечника, свидетельствует о персистенции нарушений мукозального гомеостаза кишечника. Это может быть обусловлено двумя причинами – сохранением носительства вируса – патогена, а по некоторым данным, например, 80-90% больных после перенесенного ротавирусного энтерита сохраняют носительство ротавируса к 7 дню заболевания, либо развитием нарушений биоценоза кишечника, что также является закономерным исходом инфекционного процесса в кишечнике.

Нами изучена прогностическая ценность разработанного нами способа диагностики развития СПРиЖКТ и эффективности лечебно-профилактических алгоритмов при различных клинико-анамнестических вариантах острых инфекций с СПРиЖКТ. Мы определили группы риска по развитию инфекций с СПРиЖКТ, исходя из установленных нами факторов риска и особенностей преморбидного фона. К факторам риска СПРиЖКТ, как мы установили ранее относится возраст до 3 лет, нерациональная стартовая терапия и тяжелая форма текущего заболевания, также повышает вероятность СПРиЖКТ

отягощенный аллергологический фон, неблагоприятные условия жизни. При отдельных клинико-anamnestических вариантах наличие у ребенка гастроэнтерологической патологии, нарушения питания, анемия, ЛОР-патология, персистирующие инфекции и частые простудные заболевания.

Для определения группы высокого риска по развитию любых вариантов СПРиЖКТ нами была проведена оценка и стратификация контингента детей по уровню риска в зависимости от отягощенности неблагоприятными факторами и преморбидного фона.

В результате статистической обработки определены 5 факторов риска и 5 состояний неблагоприятного преморбидного фона, достоверно повышающих риск развития инфекционного заболевания с СПРиЖКТ (табл. 14, 15).

Таблица 14. Частота и значимость факторов риска при инфекциях с СПРиЖКТ

Фактор риска	Группа сравнения, n=3448		СПРиЖКТ		P	χ^2
			n=1394			
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)		
Грудной возраст	451	13,08 (12,0-14,2)	361	25,90* (23,6-28,2)	0,006	116,8
Ранний возраст	1339	38,83 (37,2-40,5)	650	46,62* (43,8-49,0)	0,013	37,6
Антибиотикотерапия в неонатальном периоде	328	9,51 (8,5-10,5)	153	10,98 (9,3-12,6)	0,126	2,4
Нерациональная стартовая терапия данного заболевания	806	23,37 (22,0-24,8)	478	34,29* (31,8-36,8)	0,013	60,6
Отягощенный перинатальный период	395	11,46 (10,4-12,5)	221	15,85* (13,9-17,8)	0,001	17,2
Раннее искусственное вскармливание	979	28,39 (26,9-29,9)	402	28,84 (26,5-31,2)	0,272	0,1
Тяжелая форма текущего заболевания	134	3,88 (3,2-4,5)	120	8,61* (7,1-10,1)	0,008	44,7
Частые респираторные инфекции	675	19,57 (18,2-20,9)	294	21,09 (18,9-23,2)	0,237	1,43

Примечание: * - различие с группой сравнения достоверно ($p < 0,05$)

Таблица 15. Значимость неблагоприятного преморбидного фона при СПРиЖКТ

Преморбидный фактор	Группа сравнения, n=3448		СПРиЖКТ		P	χ^2
			n=1394			
	абс.	%	абс.	%		
Отягощенный аллергический фон	503	14,59 (13,4-15,8)	309	22,17* (20,0-24,4)	0,011	40,9
Гастроэнтерологическая патология	664	19,26 (17,9-20,6)	425	30,49* (28,1-32,9)	0,012	71,8
Хроническая бронхолегочная патология	143	4,14 (3,5-4,8)	74	5,31 (4,1-6,5)	0,082	1,2
Хроническая ЛОР-патология	466	13,52 (12,4-14,7)	201	14,42 (12,6-16,3)	0,27	0,68
Персистирующие инфекции	777	22,53 (21,1-23,8)	351	25,18 (22,9-27,5)	0,052	3,9

Анемия	269	7,80 (6,9-8,6)	142	10,19* (8,7-11,8)	0,048	7,8
Нарушения питания	360	10,44 (9,4-11,5)	236	16,93* (15,0-18,9)	0,01	38,7
Неблагоприятные условия жизни	433	12,56 (11,5-13,7)	337	24,18* (21,9-26,4)	0,011	10,9

Примечание: * - различие с группой сравнения достоверно ($p < 0,05$)

Наиболее часто встречающимся фактором риска является ранний возраст - три четверти (72,53%) пациентов с СПРиЖКТ относятся к возрастной группе 0-3 года. Относительный риск развития сочетанного поражения при наличии только этого фактора составляет 39,3%, ОШ 2,45 (95% ДИ 2,32-2,56). Также высокий риск развития СПРиЖКТ при тяжелой форме текущего заболевания и при неблагоприятных материально-бытовых условиях.

Нами установлено достоверное повышение ОШ для нерациональной стартовой терапии заболевания, отягощенного течения перинатального периода, аллергологического фона, наличия гастроэнтерологической патологии, анемии и нарушений питания (рис. 8).

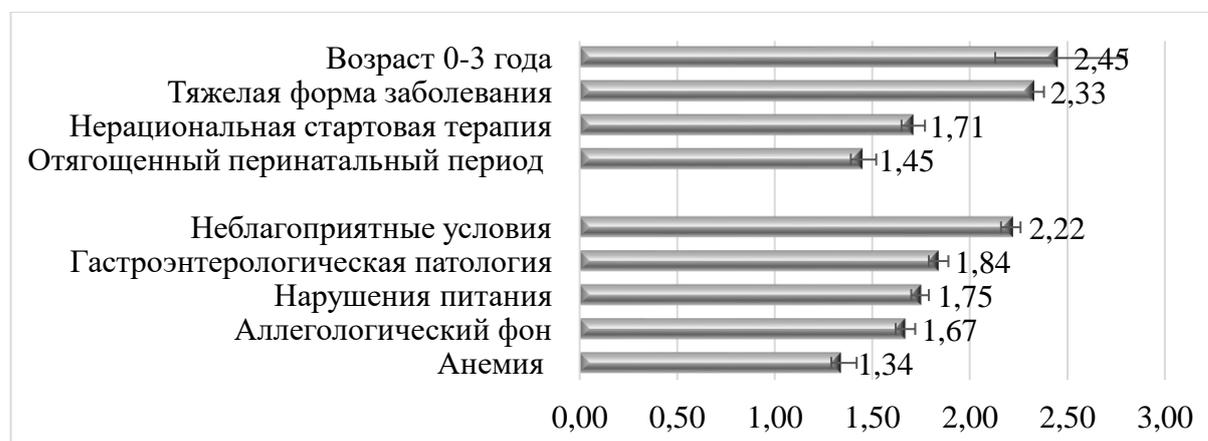


Рисунок 8. Показатель отношения шансов для некоторых факторов риска и неблагоприятного преморбидного фона, достоверно повышающих риск СПРиЖКТ

Таким образом, прогностический и лечебно-профилактический алгоритм выглядит следующим образом. При наличии у ребенка 2 из следующих четырех признаков: возраст до 3 лет, неблагоприятные условия проживания, тяжелая форма текущего заболевания, наличие гастроэнтерологической патологии определяется высокий риск развития СПРиЖКТ и назначается пробиотический препарат. Если дополнительно выявляется какой-либо из следующих признаков: нерациональная стартовая терапия заболевания, анемия, нарушения питания, наличие аллергических заболеваний, раннее искусственное вскармливание, прием антибиотиков в неонатальном периоде, прогнозируется 3-й клиничко-anamнестический вариант СПРиЖКТ и дополнительно назначается пробиотический препарат и диоктаэдрический смектит, если в анамнезе отмечаются частые ОРИ (дети до 3 лет – более 5 р/год или старше 3 лет – более 3 раз/год), имеет место хроническая бронхолегочная или ЛОР патология, прогнозируется 4-й клиничко-anamнестический вариант и дополнительно назначается ОМ-85, который обладает профилактической эффективностью не только в отношении бактериальных (активация хронических очагов инфекции), но и в плане снижения вирусной респираторной заболеваемости (рис. 9).

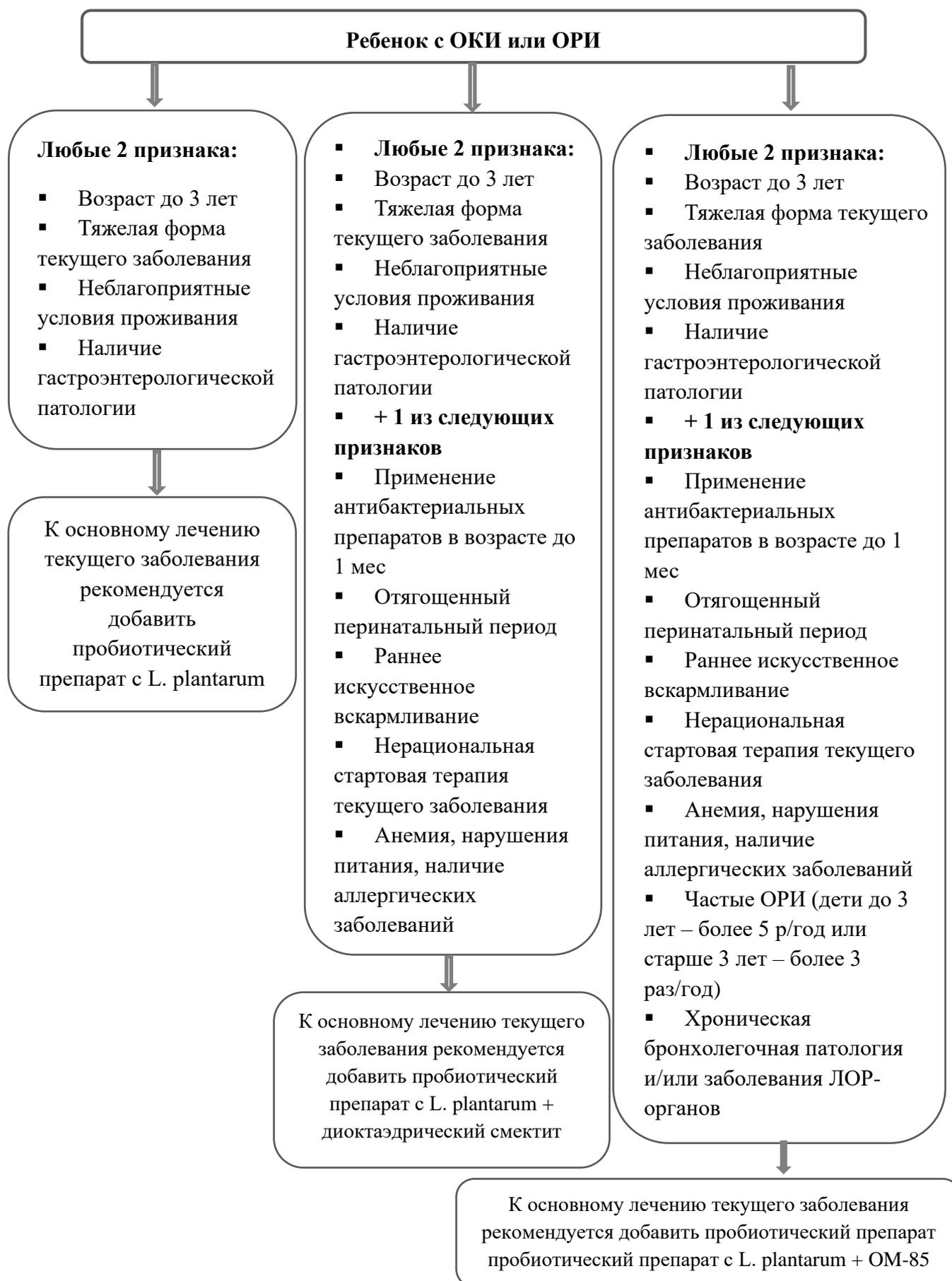


Рисунок 9. Алгоритм принятия решения о назначении лечебно-профилактического комплекса детям с ОКИ и ОРИ

Нами была проведена оценка лечебно-профилактической эффективности пробиотического комплекса, включающего *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis* при ОРВИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ у детей. В исследование было включено 376 детей с клиникой ОКИ и ОРВИ. В зависимости от наличия респираторной, гастроинтестинальной или смешанной симптоматики на момент поступления все дети были распределены на 3 группы: 1-я – дети с изолированными симптомами ОРВИ – 204 ребенка (54,3%), 2-я – дети с симптомами ОКИ – 105 детей (27,9%), и 3-я – дети с СПРиЖКТ – 67 детей (17,8%). Каждая группа была рандомизировано разделена на две подгруппы. Подгруппа 1а получала стандартную терапию, ОРВИ (гидратация, ирригация носовых ходов или деконгестанты, жаропонижающие, симптоматические средства по показаниям), 2а – стандартную терапию ОКИ (оральные регидратационные средства, мукоцитопротекторы, пробиотик *L. rhamnosus*), 3а – дети с СПРиЖКТ – терапию, включающую перечисленные выше средства 1а и 2а подгрупп. В подгруппах 1в, 2в и 3в к перечисленной терапии был добавлен пробиотический комплекс, в состав которого входят два штамма *L. plantarum* - LP01 и LP02, *Lactobacillus rhamnosus* (штаммы LR04 и LR05), *Bifidobacterium lactis* (штамм BS01) и фруктоолигосахариды (Fluvir kids®), обладающий за счет включения *L. plantarum* таргетным действием в отношении респираторного тракта. В подгруппе 2в он назначался вместо монопробиотика *L. rhamnosus*, так как содержит этот вид лактобацилл.

Для реализации клиничко-фармакологического этапа исследования группы были рандомизировано разделены на подгруппы: с симптомами ОРВИ 1а и 1в – по 102 ребенка, с симптомами ОКИ – 2а – 53 ребенка и 2в – 52 ребенка, с СПРиЖКТ – 3а – 34 ребенка и 3в – 33 ребенка. Учитывая разнородность симптоматики в группах сравнения, для объективизации оценки тяжести инфекционного заболевания и динамики его течения, нами была разработана универсальная балльная шкала.

При этом принимались во внимание признаки, отражающие общее состояние детей при ОРВИ и ОКИ. Тяжесть поражения дыхательных путей оценивалась по уровню поражения дыхательных путей, наличию дыхательной недостаточности, температуры, интоксикации, продолжительности основных симптомов заболевания в днях (Баранов А.А., 2016).

При госпитализации во всех группах преобладала среднетяжелая степень, при балльной оценке тяжести заболевания наиболее высокий показатель был отмечен в группе СПРиЖКТ, отличие от группы детей с изолированным поражением ЖКТ достоверно ($8,4 \pm 0,7$ СПРиЖКТ и $6,4 \pm 0,5$, $p < 0,05$) (рис. 10).

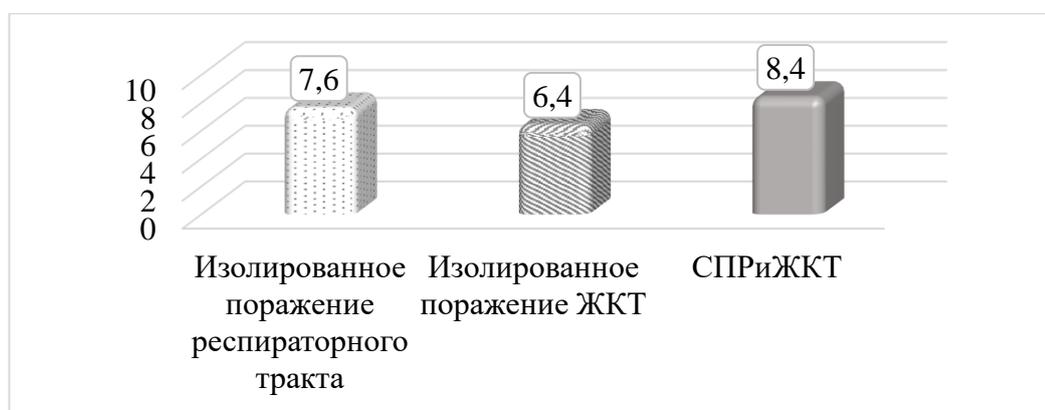


Рисунок 10. Тяжесть течения (в баллах) острого инфекционного заболевания в группах сравнения.

Вместе с тем, нужно отметить, что более высокий балл оценки степени тяжести при инфекциях с СПРиЖКТ достигался за счет расширения спектра симптомов, а не их выраженности.

Во 2-й группе (ОКИ) за время наблюдения респираторные симптомы появились у 13 детей из 105 (12,4%), в том числе в подгруппе 1а, получавшей стандартную терапию у 8 детей (15,1%), а в подгруппе, дополнительно получавшей пробиотический комплекс (Fluvir kids®) у 5 детей (9,6%) (рис. 11). Таким образом, снижение абсолютного риска (САР) развития гастроинтестинальных симптомов у детей с ОРИ составило $(15,1-9,6) = 5,5\%$, снижение относительного риска (СОР) $(15,1-9,6)/15,1=0,36$; число больных, которых нужно лечить для достижения клинически значимого результата (ЧБНЛ) $1/0,055=18,2$.

Итак, за время наблюдения число детей, у которых инфекционный процесс протекает с СПРиЖКТ, достигло 112, что составило 29,8% от всех включенных в исследование.

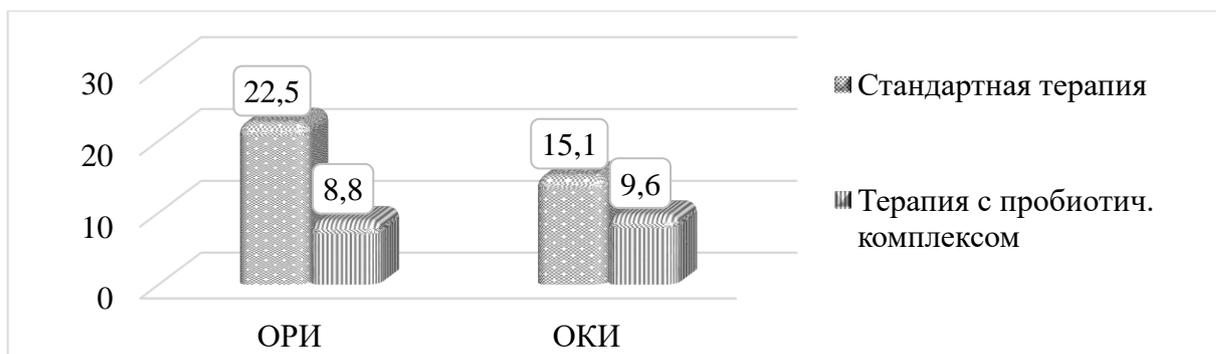


Рисунок 11. Частота формирования СПРиЖКТ у детей с первичной манифестацией в форме ОРИ и ОКИ в зависимости от приема пробиотического комплекса

Нами проведен сравнительный анализ продолжительности основных респираторных и гастроинтестинальных симптомов в зависимости от приема пробиотического комплекса. При сопоставлении клинической картины в 1 (ОРИ) и 3 (СПРиЖКТ) группах было установлено, что основными симптомами поражения дыхательных путей были насморк, кашель, одышка, повышение температуры. При оценке динамики симптомов в группе ОРИ, из нее были исключены случаи формирования СПРиЖКТ (32 ребенка).

Согласно полученным данным, у детей с СПРиЖКТ имеет место большая продолжительность большинства респираторных симптомов. Также в группе СПРиЖКТ можно отметить и достоверно большую длительность госпитализации ($p<0,05$) (табл. 16).

Таблица 16. Средняя продолжительность симптомов поражения дыхательных путей, гипертермии, госпитализации при ОРИ и СПРиЖКТ в зависимости от приема пробиотического комплекса (дни)

Симптом	ОРИ (n=172)		СПРиЖКТ (67)		p<0,05
	Стандартная терапия n=79 M±m	Терапия с пробиотич. комплексом n=93; M±m	Стандартная терапия n=34 M±m	Терапия с пробиотич. комплексом n=33; M±m	
	1	2	3	4	
Насморк	2,3±0,5	2,4±0,5	3,9±0,6	3,3±0,7	1-3
Кашель	4,8±0,7	3,9±0,9	5,4±1,1	4,7±0,9	--
Одышка	2,8±0,4	2,6±0,7	1,5±0,4	1,4±0,3	1-3, 2-4,
Гипертермия	3,2±0,8	3,1±0,7	4,2±0,7	3,4±0,8	-
Длительность госпитализации	5,4±0,6	5,0±0,6	7,4±0,8	5,3±0,7	1-3, 3-4

Примечание: *-* - различие между показателями достоверно ($p<0,05$), где * - номер столбика

Оценивая эффективность включения пробиотического препарата с *L. plantarum* в терапию острого инфекционного заболевания, можно отметить, что при его приеме отмечается тенденция к сокращению продолжительности большинства симптомов в обеих клинических группах, но достоверная разница имела место только в уменьшении длительности госпитализации при СПРиЖКТ. При сопоставлении клинической картины во 2 (ОКИ) и 3 (СПРиЖКТ) группах было установлено, что основными симптомами поражения ЖКТ были диарея, рвота, эксикоз и повышение температуры. При оценке динамики симптомов в группе ОКИ, из нее были исключены случаи формирования СПРиЖКТ (13 детей).

Согласно полученным данным, у детей с СПРиЖКТ имеет место большая продолжительность симптомов поражения ЖКТ, также как и длительность госпитализации, в последнем случае различие достоверно ($p < 0,05$). Достоверных отличий по продолжительности симптомов поражения ЖКТ в группах сравнения не обнаружено, что на наш взгляд, объясняется тем, что в стандартную терапию ОКИ, согласно отечественным и международным рекомендациям, также как и в назначавшийся нами пробиотический комплекс, входит *L. rhamnosus*, эффективность которой при ОКИ не подлежит сомнению (Szajewska H., 2007, Guarino A., 2014, Горелов А.В., 2012). Сокращение длительности госпитализации в данном случае было достигнуто за счет уменьшения продолжительности респираторных симптомов (табл. 17).

Таблица 17. Средняя продолжительность симптомов поражения ЖКТ, гипертермии, длительности госпитализации при ОКИ и СПРиЖКТ в зависимости от приема пробиотического комплекса (дни)

Симптом	ОКИ (n=92)		СПРиЖКТ (67)		p<0,05
	Стандартная терапия n=45 M±m	Терапия с пробиотич. комплексом n=47; M±m	Стандартная терапия n=34 M±m	Терапия с пробиотич. комплексом n=33; M±m	
	1	2	3	4	
Рвота	1,1±0,3	1,1±0,3	1,5±0,4	1,4±0,5	-
Диарея	3,8±0,6	3,3±0,5	4,4±0,8	3,7±0,7	-
Эксикоз	1,3±0,4	1,0±0,4	1,4±0,4	1,2±0,5	-
Гипертермия	3,2±0,9	3,4±0,8	4,2±0,7	3,4±0,8	-
Длительность госпитализации	4,9±0,7	4,6±0,7	7,4±0,8	5,3±0,7	1-3, 3-4

Примечание: *-* - различие между показателями достоверно ($p < 0,05$), где * - номер столбика

Итак, в настоящее время до 30% острых респираторных и кишечных инфекций протекают с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов. В этих случаях отмечается более тяжелое течение и большая продолжительность заболеваний, затруднена оценка состояния больного, имеются сложности эпидемиологического надзора. Еще одной проблемой инфекций с СПРиЖКТ является полипрагмазия, которая является следствием множественного поражения и разнообразной симптоматики.

Одной из возможностей снижения лекарственной нагрузки при повышении эффективности терапии является обоснованное применение пробиотических препаратов, обладающих сочетанным эффектом в отношении респираторного и желудочно-кишечного трактов. Нами в ходе исследования была показана профилактическая эффективность пробиотического комплекса, содержащего *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *B. lactis* в плане развития СПРиЖКТ, а также сокращения продолжительности отдельных симптомов и длительности госпитализации. Таким образом, в стартовую терапию ОРИ, ОКИ, а также

инфекций с СПРиЖКТ целесообразно включать пробиотический комплекс, что улучшает прогноз и сокращает сроки лечения.

В связи с тем, что лечебно-профилактический комплекс необходимо назначать на раннем этапе заболевания, лучше в первые сутки, в ходе исследования нами был разработан способ прогнозирования развития СПРиЖКТ и их клиничко-anamnestических вариантов.

На сегодняшний день наиболее частым побочным эффектом антибактериальной терапии (АБТ) у детей остается диарея, которая несет не только угрозу развития дегидратации и других осложнений, но и приводит к увеличению затрат на лечение и продолжительность пребывания в медицинских учреждениях. Нами проведена оценка протективных свойств мультипробиотического препарата в отношении развития желудочно-кишечных расстройств и нарушения микробиоценоза на фоне антибактериальной терапии у детей от года до 7 лет, больных ОРИ. В ходе исследования было проведено определение частоты развития и выраженности желудочно-кишечных расстройств, а также изменений в динамике кишечного микробиоценоза (микробиоты) в зависимости от подключения к терапии мультипробиотического препарата.

На данном этапе был обследован 121 ребёнок в возрасте до 7 лет, поступивший в стационар на 1-3 сутки заболевания с симптомами ОРИ. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы: 1-ю группу (n-54) составили дети от 1 года до 2 лет 11 мес 30 дней, 2-ю группу (n- 67) - от 3 до 7 лет.

Дети каждой возрастной группы были разделены на 2 подгруппы: в основную подгруппу вошли дети, получавшие АБТ и мультипробиотический комплекс; в подгруппу сравнения - дети, получавшие только АБТ без пробиотиков. АБТ назначалась курсом 5-10 дней, дети основной подгруппы 1 группы с первого дня приема антибиотиков и в течение еще 14 дней после их отмены получали мультипробиотический комплекс.

Пациентам обеих групп проводили анализ частоты дефекации, оценку кала по Бристольской шкале в трех точках: первый день проведения АБТ; день окончания АБТ (7 ± 2 дня от начала терапии); 14 дней после окончания АБТ (21 ± 2 дня от начала терапии).

Сравниваемые подгруппы были статистически проверены на сбалансированность по полу, характеру вскармливания, назначенному антибиотику, частоте стула, его оценке по Бристольской шкале, а также микробиотным характеристикам в точке 1. Статистический анализ проводился путем попарного сравнения всех 3 временных точек. Образцы кала, собранные в 1-ю, 2-ю и 3-ю временные точки, были исследованы методом секвенирования фрагмента гена 16S рРНК. Ретроспективно в каждой подгруппе проводили сравнение изменений микробного сообщества по изменению альфа- и бета-разнообразия в результате терапии.

Основанием для назначения АБТ являлось развитие микробно-воспалительных осложнений ОРИ у 89 пациентов (73,6%) внебольничная пневмония, у 10 (8%) - острый тонзиллит, у 21 (17,4%) - острый синусит, у 1 (1%) – острый отит. Течение заболевания во всех наблюдениях имело среднюю степень тяжести.

На фоне проводимой терапии температура снизилась в течение первых суток у 37% детей основной подгруппы младшей возрастной группы и только у 19% в подгруппе сравнения, общая продолжительность лихорадки у всех пролеченных детей не превышала 4 дней. До начала терапии у 80% детей сравниваемых подгрупп был снижен аппетит, его нормализацию в течение первых суток мы наблюдали у 44% детей основной подгруппы и у 33% пациентов из подгрупп сравнения младшей возрастной группы.

К моменту выписки из стационара у этой группы детей снижение аппетита сохранялось в 22% наблюдений в основной подгруппе и в 44% – в подгруппе сравнения. До начала терапии повышенную раздражительность отметили 72% матерей обследованных детей младшей возрастной группы. К моменту выписки из стационара у детей этой возрастной группы (7 ± 2 дня) выраженная раздражительность сохранялась в 11% наблюдений в основной подгруппе и в 59% – в подгруппе сравнения. В большинстве

случаев беспокойство детей связано с желудочно-кишечным дискомфортом (вздутие и боли в животе). Таким образом, подключение мультипробиотика Бак-Сет® Беби с первых дней к проводимой АБТ значительно уменьшало выраженность синдрома интоксикации и желудочно-кишечного дискомфорта по сравнению с детьми, получавшими монотерапию антибиотиками.

До начала АБТ ни у одного из наблюдаемых детей кратность стула не превышала 3 р/сут у детей 1 группы, 2 р/сут - 2-ой группы. Перед выпиской из стационара учащение стула (максимально до 5 р/сут) было зафиксировано у 2 пациентов (7,4%) основной подгруппы и у 22 детей (81,5%) в подгруппе сравнения в 1-ой группе; у 7 пациентов (20%) основной подгруппы и у 20 детей (87,5%) в подгруппе сравнения во 2-ой группе.

Через 21 ± 2 дня от начала терапии у большинства наблюдаемых пациентов произошла нормализация частоты стула. Только у 7 детей (26%), не получавших терапию пробиотиками, и у 2 детей (7,4%) основной подгруппы в 1-й группе детей сохранялось учащение стула по сравнению с моментом поступления до 3 р/сут максимально. Во 2-й группе детей только у 9 детей (28%), не получавших терапию пробиотиками и у 2 детей (5%) основной подгруппы сохранялось учащение стула по сравнению с моментом поступления до 3 раз в сутки максимально. За время наблюдения был зафиксирован характер кала от 1-го до 6-го вида. Для удобства оценка мы определяли кал с 1-го по 3-й вид как склонность к запорам, 4-й вид считали физиологическим вариантом, 5-й и 6-й вид – тенденция к диарее (рис. 12 и 13).

У детей обеих групп в основных подгруппах не было обнаружено статистически значимых изменений оценки кала по Бристольской шкале ($p > 0,05$, парный тест Вилкоксона). В подгруппах сравнения наблюдалось значимое увеличение баллов по Бристольской шкале через 7 ± 2 дня от начала терапии (в 1-й группе $p = 0,0080$, парный тест Вилкоксона, во 2-й- $p = 0,0127$,) и спад к первоначальным значениям к 21 ± 2 дня от начала терапии (в 1-ой группе $p = 0,0112$ для сравнения точек до начала терапии и на $p = 0,2174$ для сравнения точек до начала терапии и на 21 ± 2 дня; во 2-ой группе $p = 0,0127$ и $p = 0,3040$ соответственно).

Межгрупповое сравнение изменений консистенции кала у детей 1-й группы показало, что повышение балла по Бристольской шкале до умеренной диареи в подгруппе сравнения от момента включения в исследование к моменту окончания АБТ значительно выше, чем в основной подгруппе (среднее изменение баллов $-0,1363$ в основной подгруппе и $1,39$ в подгруппе сравнения, тест Манна – Уитни, $p = 0,0023$). Снижение балла к 21 ± 2 дня от начала заболевания также значительно больше в основной подгруппе, чем в подгруппе сравнения ($p = 0,0429$). Внутри- и межгрупповое сравнение первой и третьей точек позволило установить, что восстановление консистенции стула по сравнению с исходным в основной группе происходило более полно, чем в контрольной. Так на 21 день (± 2 дня) в группе, получавшей Бак-Сет®, у 96% детей стул был нормальной консистенции, и лишь у 4% со склонностью к запору, при том, что при поступлении в той же группе нормальный стул отмечали 85% участников, и по 7% – запор и диарею. В группе сравнения в точке 1 запор отмечался у 33% детей, а в 3-й точке – все еще у 26%.

Межгрупповое сравнение изменений консистенции кала у детей 2-й группы показало, что повышение балла по Бристольской шкале в основной группе от момента включения в исследование к моменту окончания АБТ значительно меньше, чем в группе сравнения (среднее изменение баллов $1,0909$ в основной группе и $0,2083$ в группе сравнения, тест Манна — Уитни, $p = 0,0193$). Снижение балла к среднему дню 21 ± 2 от начала заболевания также значительно больше в основной группе, чем в группе сравнения ($p = 0,0044$).

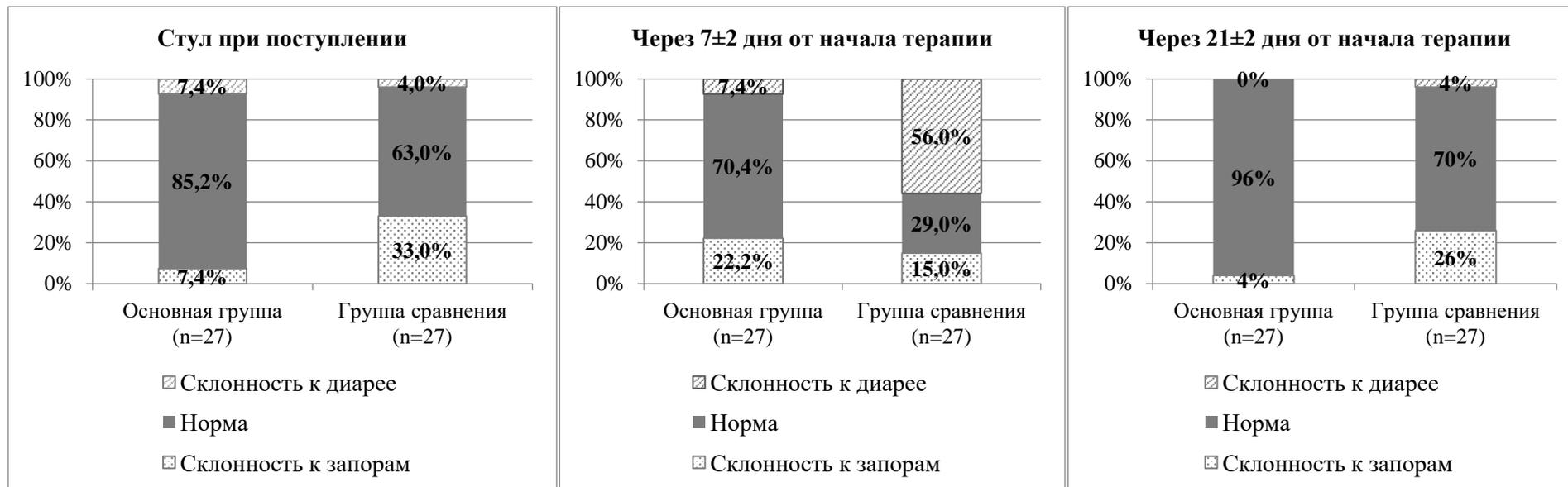


Рисунок 12. Динамика характера стула при оценке по Бристольской шкале в сравниваемых подгруппах в 1-ой группе детей

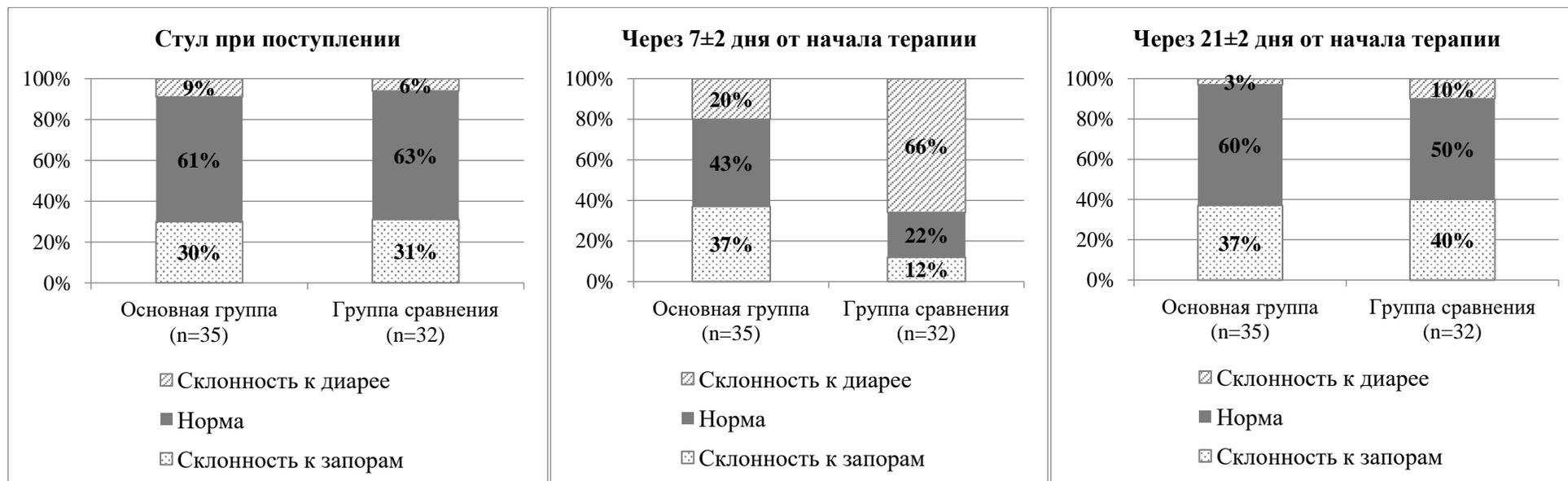


Рисунок 13. Динамика характера стула при оценке по Бристольской шкале в сравниваемых подгруппах во 2-ой группе детей

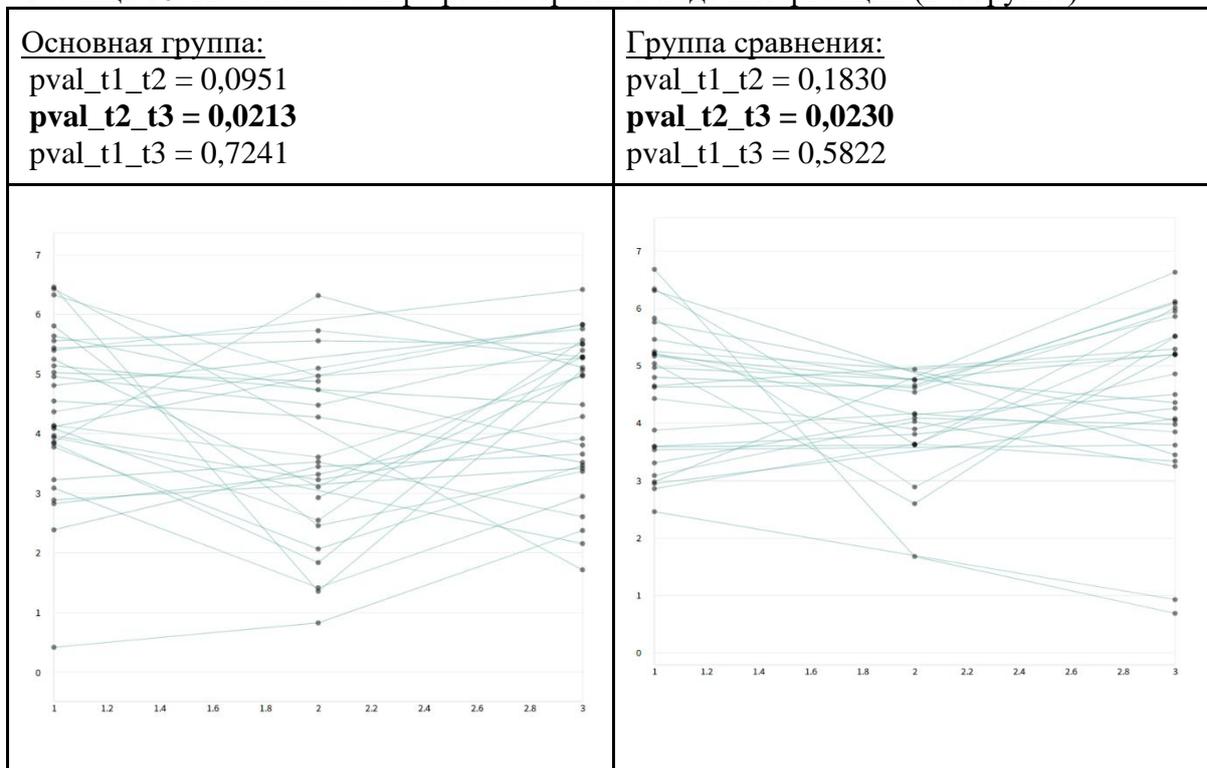
Важно отметить, что в процессе исследования ни у одного пациента основных подгрупп не было отмечено побочных реакций на фоне применения пробиотического препарата.

Таким образом, в ходе проведенного исследования показано, что приём мультипробиотического препарата способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее.

Альфа-разнообразие характеризует богатство видами отдельных микробных сообществ. Основными его показателями являются видовое богатство (species richness) – общее число видов в сообществе – и видовая насыщенность (species density) – среднее число видов на единицу площади. Одновременный учет этих показателей позволяет получать сопоставимые оценки видового разнообразия при анализе различных микробных сообществ.

При сравнении альфа-разнообразия у детей 1-й группы, как в основной подгруппе, так и в подгруппе сравнения наблюдалось значимое увеличение альфа-разнообразия в период после окончания АБТ (7 ± 2 дня к 21 ± 2 дня) (парный тест Вилкоксона, $p = 0,0213$ в основной подгруппе, $p = 0,0230$ в подгруппе сравнения). При этом степень увеличения не различалась между двумя подгруппами (ANCOVA, $p = 0,759$). Альфа-разнообразие в конце наблюдения (21 ± 2 дня от начала терапии) не отличалось от его значения до начала терапии ($p = 0,724$ в основной подгруппе, $p = 0,582$ в подгруппе сравнения) (табл. 18).

Таблица 18. Изменение альфа-разнообразия в ходе интервенции (1-я группа)



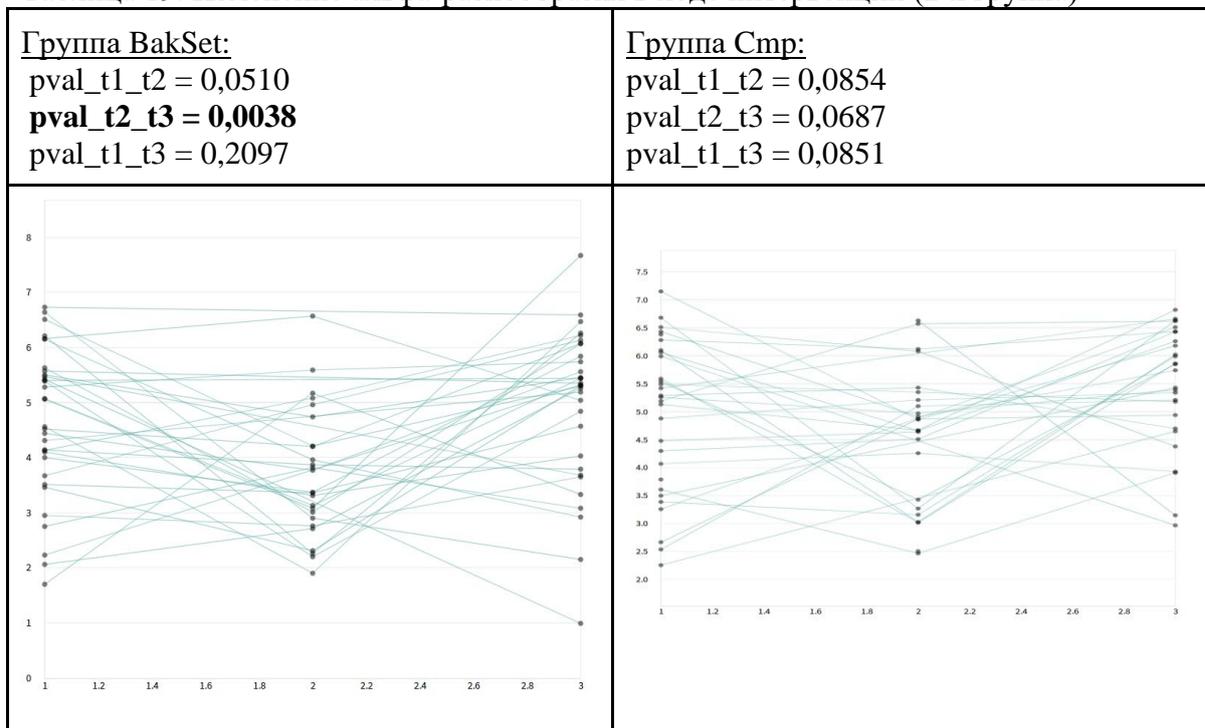
Таким образом, как в подгруппе сравнения, так и в основной подгруппе наблюдалось повышение богатства микробиоты (альфа-разнообразия) в течение периода после окончания антибиотикотерапии с достижением его значений до начала терапии.

В то время как у детей 2-й группы в основной подгруппе наблюдалось значимое увеличение альфа-разнообразия в период после окончания приема антибиотиков (от точки 2 к точке 3) (парный тест Вилкоксона, $p = 0,0039$ в подгруппе, получавшей пробиотик).

Однако эти изменения не отличались значимо от изменений в подгруппе сравнения (ANCOVA, $p = 0,1633$). В третьей точке альфа-разнообразии возвращалось к первоначальным значениям ($p = 0,2097$). В подгруппе сравнения не было найдено значимых изменений ни между одной из пар точек (табл. 19).

Для каждой таксономической единицы, которая поменялась хотя бы в одной группе, было проверено, отличаются ли эти изменения статистически между группами при помощи ANCOVA анализа.

Таблица 19. Изменение альфа-разнообразия в ходе интервенции (2-я группа)



От начала проводимой терапии к моменту выписки из стационара (7 ± 2 дня) в основной подгруппе детей младшей возрастной группы значимых изменений не наблюдалось. В подгруппе сравнения этой же возрастной группы наблюдался рост представленности рода *Enterococcus* и снижение представленности родов *Coprococcus*, *Collinsella*, а также двух видов рода *Bifidobacterium* (неклассифицированного и *B. adolescentis*). Однако эти изменения не отличались статистически от изменений в основной подгруппе (ANCOVA $p > 0,05$).

Отдельно была проанализирована относительная представленность родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в стуле участников. Поправка на множественное сравнение при этом не проводилась, так как эти бактерии заранее были выбраны как целевые для исследования.

Представленность *Bifidobacterium* значимо снизилась от точки 1 к точке 2 в подгруппе сравнения младшей возрастной группы, причем эти изменения были статистически достоверны ($p = 0,0079$, парный тест Стьюдента с помощью пакета R ALDEx2). В основной подгруппе некоторое снижение представленности бифидобактерий также наблюдалось, но ниже порога значимости ($p = 0,0811$).

Примечательно, что изменение микробиоты дисбиотического характера (рост доли оппортунистических энтерококков, снижение доли бифидобактерий и ряда комменсальных клостридий) в подгруппе сравнения младшей возрастной группы положительно коррелировало с клиническими проявлениями, - изменением консистенции кала до уровня умеренной диареи; в основной подгруппе не было детектировано значимых изменений по какому-либо таксону ни для одной пары временных точек и также не было зарегистрировано разжижения стула. Полученные данные позволяют предположить, что применение мультипробиотического комплекса Бак-Сет® Беби на фоне антибактериальной терапии протективно влияет на длительность и выраженность некоторых симптомов ОРИ, а также частоту развития желудочнокишечных расстройств, позволяет нивелировать негативное влияние на микробиом.

От момента выписки из стационара (7 ± 2 дня) к 21 ± 2 дня от начала терапии, в основной подгруппе детей младшей возрастной группы наблюдалось увеличение представленности отдела Actinobacteria (в основном за счет класса Coriobacteriia), судя по распределению p-values. В подгруппе сравнения значительно снизилась представленность рода Enterococcus и выросла представленность родов Coprococcus, Dorea, Clostridium, SMB53 (из семейства Clostridiaceae) и неклассифицированного рода семейства Clostridiaceae. Сравнение изменений в основной подгруппе и в подгруппе сравнения младшей возрастной группы не показало значимых отличий между ними.

В исследовании в ходе антибиотикотерапии в подгруппе сравнения наблюдалось изменение микробиоты дисбиотического характера (рост доли оппортунистических энтерококков, снижение доли ряда комменсальных клостридий); в период после антибиотикотерапии происходило восстановление (снижение доли энтерококков к первоначальному уровню; рост доли комменсальных клостридий). В подгруппе, получавшей Бак-Сет® Беби не было зафиксировано значимых изменений по какому-либо таксону ни для одной пары временных точек.

Результаты позволяют сделать вывод, что прием препарата Бак-Сет® способствует поддержанию стабильности состава микробиома в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее. В младшей возрастной группе мультипробиотик Бак-Сет® Беби при назначении с первых дней к проводимой антибактериальной терапии значительно уменьшает выраженность синдрома интоксикации и желудочно-кишечного дискомфорта, по сравнению с детьми, получающими монотерапию антибиотиками.

Важно подчеркнуть, что, анализируя бета-разнообразие установлено, что ни в одной из сравниваемых подгрупп ни в ходе антибиотикотерапии, ни в ходе всего курса включая период восстановления не наблюдалось значимых изменений общего состава микробиоты. Однако, обнаружена тенденция к снижению бета-разнообразия. Для каждой группы были найдены таксономические единицы, доля которых значительно изменилась между любыми двумя временными точками. Прием антибиотиков ассоциировался с ростом представленности энтерококков, уменьшением числа бифидобактерий и ряда комменсальных клостридий. У детей, не принимавших Бак-Сет, после приема антибиотиков значительно увеличивалось число энтерококков по сравнению со здоровыми детьми и детьми, получавшими пробиотик. Кроме того, на момент окончания приема антибиотиков в группе Бак-Сет в отличие от подгрупп сравнения содержание бифидобактерий поддерживалось на постоянном уровне. Различия между группами были статистически значимы.

Добавление мультипробиотического препарата на фоне АБТ нивелирует негативное влияние на микробиом, а также протективно влияет на частоту развития желудочно-кишечных расстройств. Это показано клинически и подтверждено с помощью инновационного метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК образцов кала.

Итак, в ходе нашего исследования проведено изучение эпидемиологических и клинико-anamnestических характеристик инфекций, протекающих с СПРиЖКТ, изучены условия развития и факторы риска этого класса заболеваний, определен уровень ИФН I и III типов в динамике инфекционного процесса. Показано, что инфекции с СПРиЖКТ протекают более длительно, с большим спектром клинических проявлений и тяжестью процесса. Дано описание ОКИ, ОРИ и инфекций с СПРиЖКТ различной этиологии.

Нами установлены эпидемиологические особенности инфекций СПРиЖКТ, в частности период повышенной заболеваемости инфекциями с СПРиЖКТ, начинаясь с октября, продолжается до апреля. По признаку срока и порядка появления симптомов поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов выделены и изучены четыре клинико-anamnestических варианта.

При исследовании уровня и динамики ИФН I и III типов установлены некоторые особенности при различной локализации воспалительного процесса, в частности то, что при ОРИ преимущественно происходит рост уровня ИФН- α , а при ОКИ, в большей мере

растет ИФН-λ. При инфекциях с СППриЖКТ отмечается возрастание уровней обоих типов ИФН и в дебюте заболевания их концентрация в крови становится равной. Изучение уровня интерферонов позволяет при СППриЖКТ на ранних этапах проводить дифференциальную диагностику между возбудителями респираторных и гастроинтестинальных заболеваний.

Нами разработан и предложен алгоритм принятия решения о назначении лечебно-профилактического комплекса. В ходе клинико-фармакологического этапа исследования нами доказана профилактическая и лечебная эффективность пробиотиков как при ОРИ, ОКИ, так и различных клинико-anamnestических вариантах инфекций с СППриЖКТ.

ВЫВОДЫ

1. В структуре клинических вариантов острых вирусных инфекций сочетанные поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов составляют в целом 28,79%, максимальная частота данной патологии регистрируется у детей в возрасте до 3-х лет – 32,7%. Как при «хорошо изученных», так и при «новых» вирусных инфекциях в трети случаев установлено СППриЖКТ, в том числе аденовирусной 40, 41 типа в 44,7%, коронавирусной – 31,3%, бокавирусной – 27,7%, метапневмовирусной инфекции – 22,8%. Эпидемиологической особенностью острых вирусных инфекций с СППриЖКТ является максимальное выявление данных заболеваний с октября по апрель.

2. При острых вирусных инфекциях, протекающих с СППриЖКТ отмечается достоверно большая, чем при ОКИ и ОРИ частота микст-инфицирования (36,8%, $p < 0,05$), преобладающим возбудителем в структуре являлся ротавирус (53,1%) в сочетании с норовирусом (19,0%), энтеровирусом (16,6%) и риновирусом (13,6%), что позволяет рассматривать эту проблему не только с позиций полисистемности проявлений отдельных инфекций, но и инфекционной полиморбидности.

3. По клинико-эпидемиологическим особенностям, последовательности, а также срокам появления симптомов поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов целесообразно выделять 4 клинико-anamnestических варианта острых вирусных инфекций с СППриЖКТ: 1-й – первичная манифестация симптомами ОРИ и раннее (в первые 48 ч) присоединение кишечного синдрома (54,66% детей), 2-й – первичная манифестация симптомами ОКИ и раннее (в первые 48 ч) присоединение респираторного синдрома (23,74%), 3-й – первичная манифестация ОРИ и присоединение кишечного синдрома позже 48 ч (13,99%), 4-й – первичная манифестация ОКИ и присоединение респираторного синдрома позже 48 ч (7,60%); 1-й вариант наиболее часто встречается в старших возрастных группах, 2-й и 3-й варианты – у детей первых трех лет жизни, 4-й – у дошкольников, различия достоверны ($p < 0,05$).

4. Клиническими особенностями острых вирусных инфекций с СППриЖКТ по сравнению с вариантами болезни протекающими исключительно с изолированным поражением респираторного или желудочно-кишечного трактов являются двойственность происхождения ряда симптомов (тошнота, рвота, падение артериального давления, одышка), более тяжелое течение, большая частота выявления осложнений (патологии ЛОР-органов, аллергических заболеваний, синдрома мальабсорбции, СИБР и функциональных нарушений ЖКТ) и продолжительность заболевания; наиболее тяжело из данной категории болезней протекают грипп, ротавирусная и аденовирусная инфекция 40, 41 типов.

5. При катamnестическом наблюдении за пациентами с острыми вирусными инфекциями характеризующимися СППриЖКТ установлена большая суммарная частота развития неблагоприятных исходов за счет формирования патологии как дыхательной, так и пищеварительной систем.

6. Риск развития СППриЖКТ при острых вирусных инфекциях в целом выше у детей первых трех лет жизни, при тяжелом течении, нерациональной стартовой терапии данного заболевания, а также имеющих сопутствующую гастроэнтерологическую патологию,

неблагоприятные социально-экономические условия жизни (переуплотненность проживания, низкий материальный достаток в семье, семьи мигрантов).

7. Дополнительными факторами риска развития СПРиЖКТ при острых вирусных инфекциях являются: для 1-го варианта - отягощенный перинатальный анамнез, для 3-го варианта - антибиотикотерапия в периоде новорожденности, раннее и необоснованное назначение антибиотиков; риск 1-го и 3-го вариантов СПРиЖКТ возрастает у детей с аллергическими состояниями и нарушениями питания; риск 4-го варианта повышен у детей с ЛОР-патологией, а также у детей с частыми респираторными заболеваниями.

8. Определение уровня интерферонов I и III типов в 1-2 сутки болезни и в динамике острого инфекционного процесса позволило выявить следующие закономерности: при изолированном поражении респираторного тракта преимущественно отмечается рост уровня ИФН- α , тогда как при ОКИ вирусной этиологии в большей мере повышается ИФН- λ , в обоих случаях различия достоверны, при острых вирусных инфекциях с СПРиЖКТ регистрируется возрастание уровней обоих типов ИФН. К концу первой недели заболевания наблюдается снижение уровня обоих типов ИФН во всех группах сравнения, однако, падение уровня ИФН- α происходит более быстрыми темпами, в частности у пациентов с ОРИ снижение за этот период составило 32,7%, с ОКИ – 50,7%, с СПРиЖКТ – 46,1%, уровень ИФН- λ снижается за этот период соответственно на 50,0%, 15,4% и 17,7%.

9. Для дифференциальной диагностики и определения сценария развития болезни целесообразно подсчитывать коэффициент соотношения ИФН III/I, позволяющий достоверно прогнозировать вариант течения острой вирусной инфекции: при значении коэффициента 0,7 – выше шанс развития ОРИ, 1,1 – инфекции с СПРиЖКТ, 3,0 – ОКИ.

10. Независимо от локализации инфекционного процесса, имеется корреляция высокой степени между концентрациями СРБ и ИФН I типа (K пирс = 0,69), средней степени между гипертермией и ИФН I типа (K пирс = 0,45), а также лейкоцитозом и ИФН I типа (K пирс = 0,40), кроме этого выявлена корреляция слабой степени между ИФН III типа и лейкоцитозом.

11. У детей с острой респираторной патологией, получающих антибактериальные препараты, с помощью инновационных методов 16s-геномного секвенирования в динамике болезни выявлены значимые нарушения микробиома кишечника (сокращение общего разнообразия видов бактерий, уменьшение определённых таксономических единиц по данным оценки альфа- и бета-разнообразия микробиоты) в дебюте заболевания и их дальнейшее нарастание в период реконвалесценции.

12. Применение мультипробиотического комплекса Бак-Сет Беби® и Бак-Сет Форте® у пациентов с осложненным течением ОРИ с первого дня антибактериальной терапии и в течение 14 дней после ее окончания достоверно снижает риск развития диареи, диспепсических симптомов, повышает комплаентность к антибактериальной терапии; у детей, получивших полный курс пробиотиков на фоне антибактериальной терапии, отмечается повышение богатства микробиоты (увеличивается альфа-разнообразие по данным молекулярно-генетического исследования) с достижением значений имевшихся до начала терапии.

13. Назначение пробиотического комплекса, включающего *L. plantarum*, в первые дни манифестации ОРИ и ОКИ достоверно снижает частоту формирования СПРиЖКТ; у детей с ОРИ, получавших стандартную терапию, гастроинтестинальные симптомы появились в 22,5%, а в подгруппе, дополнительно получавшей пробиотический комплекс в 8,8% случаев, различие по частоте формирования СПРиЖКТ достоверно ($p < 0,05$), САР 13,7%, СОР 0,608, ЧНБЛ 7,3; у детей с ОКИ, получавших стандартную терапию респираторные симптомы появились в 15,1% случаев, а в подгруппе, дополнительно получавшей данный пробиотический комплекс в 9,6%, САР 5,5%, СОР 0,36; ЧНБЛ = 18,2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Инфекции с СПРиЖКТ требуют особого подхода в диагностике, терапии, профилактике осложнений и реабилитации с целью профилактики неблагоприятных исходов, организации противоэпидемических мероприятий, при диагностике СПРиЖКТ рекомендуется выделять предложенные нами клинико-anamnestические варианты.
2. Для объективизации оценки состояния больного предлагается использовать разработанную нами систему критериев, а также созданную на ее основе компьютерную программу, свидетельство о государственной регистрации «Определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем» (№ 2020614997 от 30.04.2020).
3. При прогнозировании и профилактики развития СПРиЖКТ предлагается учитывать факторы риска и фоновые состояния, а также лечебно-профилактический алгоритм: при наличии у ребенка 2 из следующих четырех признаков: возраст до 3 лет, неблагоприятные условия проживания, тяжелая форма текущего заболевания, гастроэнтерологическая патология, определяется высокий риск развития СПРиЖКТ, назначается поликомпонентный пробиотический комплекс с *L. plantarum*. Если дополнительно выявляется какой-либо из следующих признаков: нерациональная стартовая терапия заболевания, аллергические состояния, анемия, нарушения питания, раннее искусственное вскармливание, прием антибиотиков в неонатальном периоде, прогнозируется 3-й клинико-anamnestический вариант СПРиЖКТ и дополнительно назначается диоктаэдрический смектит, если в анамнезе отмечаются частые ОРИ (дети до 3 лет – более 5р/год или старше 3 лет – более 3 раз/год), имеет место хроническая бронхолегочная или ЛОР патология, прогнозируется 4-й клинико-anamnestический вариант и дополнительно назначается ОМ-85.
4. В качестве раннего диагностического признака для определения варианта, тяжести и течения при острых вирусных инфекциях с поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов предлагается определять уровень ИФН I и III типов, а также их соотношение.
5. В стартовую терапию ОРИ и ОКИ целесообразно включать поликомпонентный пробиотический комплекс с *L. plantarum*, что снижает риск манифестации СПРиЖКТ, улучшает прогноз и сокращает сроки лечения.
6. При осложненном течении ОРИ с первого дня назначения антибактериальной терапии и весь срок ее продолжения, а также 14 дней после ее окончания рекомендуется применение мультипробиотического комплекса Бак-Сет® Беби или Бак-Сет® Форте (в зависимости от возраста пациентов), что достоверно снижает риск развития грубых изменений в микробиоме, антибиотик-ассоциированной диареи, диспепсических симптомов, повышает комплаентность к антибактериальной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Заложенные в диссертационном исследовании идеи и концепции нуждаются в дальнейшей разработке. Имеется настоятельная необходимость в динамическом мониторинге этиологии инфекций с СПРиЖКТ, необходимо совершенствовать подходы к профилактике и лечению этого класса заболеваний, в частности роль пробиотиков, выбор конкретных пробиотических штаммов, схемы применения. Нуждаются в дальнейшем изучении аспекты иммуногенеза СПРиЖКТ, особый интерес в этом отношении привлекают факторы местной иммунной защиты слизистых респираторного и желудочно-кишечного трактов.

Список опубликованных по теме диссертации работ

1. Феклисова Л.В., Целипанова Е.Е., Горелов А.В., Каннер Е.В., Плоскирева А.А., Будаковская А.В., Петухова Е.В., Зверева З.А. Клинико-лабораторная эффективность

- отечественного комбинированного иммунобиологического препарата интерферона в комплексном лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Учебное пособие. М., 2013. 50 с.
2. Горелов А.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, А.В. Бондарева, **Е.В. Каннер** // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – 9 (5). – С. 77-83.*
 3. **Каннер Е.В.** Современные подходы к коррекции микробиома кишечника у детей при проведении антибактериальной терапии / Е.В. Каннер, М.Л. Максимов, Е.А. Горелова, В.А. Петров // Медицинский Совет. – 2016. – 1 (1). – С. 102-107.*
 4. **Каннер Е.В.** Сочетанные острые респираторные инфекции у детей / Е.В. Каннер, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – 3. – С. 72-77.*
 5. **Каннер Е.В.** Бокавирусная инфекция у детей на современном этапе. Обзор литературы / Е.В. Каннер, С.Б. Крутихина, А.В. Горелов // Медицинский Совет. – 2017. – (5). – С. 34-37.*
 6. **Каннер Е.В.** Итоги 15-Летнего Изучения Метапневмовирусной Инфекции. Обзор Литературы / Е.В. Каннер, С.Б. Крутихина, А.В. Горелов // Медицинский Совет. – 2017. – (9). – С. 48-50.*
 7. **Каннер Е.В.** Антибиотикоассоциированная диарея у детей: современный взгляд на проблему // Е.В. Каннер, А.В. Горелов, С.Б. Крутихина // Медицинский Совет. – 2017. – (1). – С. 226-230.*
 8. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Петухова Е.В., Чугунова О.Л., **Каннер Е.В.**, Усенко Д.В., Горелов А.В. Методы лечения и профилактики рецидивирующих респираторных инфекций у детей. Методическое пособие для врачей. 2017. 47 с.
 9. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение и профилактика: клиническое руководство. Под редакцией Геппе Н.А. и др. М: МедКом-Про, 2018. 200 с.
 10. Горелов А.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии / А.В. Горелов, **Е.В. Каннер** // Медицинский Совет. – 2018. – 2. – С. 140-145.
 11. **Каннер Е.В.** Острые инфекции с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем: вызов современности / Е.В. Каннер, А.В. Горелов, Д.В. Печуров, М.Л. Максимов // РМЖ. – 2018. – № 2 (II). – С. 84–89.*
 12. **Каннер Е.В.** Острые респираторные инфекции у детей: особенности иммунного ответа и пути коррекции / Е.В. Каннер, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 8 (II). – С. 74–78.*
 13. Горелов А.В. Кишечная микробиота: современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium longum* в практике педиатра / А.В. Горелов, **Е.В. Каннер**, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.А. Вознесенская, К.Н. Дадашева // Медицинский Совет. – 2018. – (11). – С. 175-180.
 14. Горелов А.В. *Lactobacillus rhamnosus GG*: клинические аспекты применения с позиций доказательной медицины / А.В. Горелов, **Е.В. Каннер**, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.А. Вознесенская, К.Н. Дадашева // Медицинский Совет. – 2018. – 17. – С. 66-73.
 15. Горелов А.В., **Каннер Е.В.**, Максимов М.Л. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: рациональные подходы к их коррекции. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2018. 504 с
 16. Горелов А.В., **Каннер Е.В.**, Максимов М.Л. Принципы терапии острых кишечных инфекций у детей. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2018. 504 с.
 17. Николаева С.В. Клинико-лабораторная характеристика коронавирусной инфекции у детей / С.В. Николаева, З.А. Зверева, **Е.В. Каннер**, С.Б. Яцышина, Д.В. Усенко, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. – 2018. – 16 (1). – С 35–39.*

18. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А. Усенко Д.В., **Каннер Е.В.** Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: сборник. М.: Архивъ внутренней медицины, 2018.- 199 с.
19. **Каннер Е.В.**, Горелов А.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Питание детей первого года: актуальные вопросы и новые тренды. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2019. 456 с.
20. **Каннер Е.В.**, Горелов А.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Питание детей от 1 года до 3 лет: современные подходы и пути оптимизации. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2019. 456 с.
21. **Каннер Е.В.**, Горелов А.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Патогенетически обоснованный подход к профилактике и терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста. Карманные рекомендации по педиатрии под редакцией И.Н. Захаровой. М.: ООО «Группа Ремедиум». 2019. 456 с.
22. **Каннер Е.В.** Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний / Е.В. Каннер, Д.В. Печкуров, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. – 2019. – 17 (1). – С. 93–99.*
23. **Каннер Е.В.** Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний / Е.В. Каннер, А.В. Горелов, Д.В. Печкуров, Е.А. Горелова, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева // Медицинский Совет. – 2019. – 11. – С. 100-107.
24. **Каннер Е.В.** Почему острые респираторные инфекции у детей остаются актуальной проблемой? Особенности течения, возможности профилактики и лечения / Е.В. Каннер, А.В. Горелов, Д.В. Печкуров, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева // Медицинский Совет. – 2019. – (17). – С 198-206.
25. **Каннер Е.В.** Современные подходы к оптимизации лекарственной терапии острой респираторной инфекции у детей / Е.В. Каннер, С.В. Николаева, Ю.Н. Хлыповка и др. // РМЖ. – 2019. – 12:57. – С. 57-60.*
26. **Каннер Е.В.** Клинико-лабораторные особенности острых инфекций с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем у детей / Е.В. Каннер, Д.В. Печкуров, А.В. Горелов, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, Н.Н. Каншина // Инфекционные болезни. – 2019. – 17 (4). – С. 5–12.*
27. **Каннер Е.В.** Острые инфекции с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем: клинико-эпидемиологические особенности / Е.В. Каннер, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева // Ремедиум Приволжье. – 2019. – 4–5. – С. 173.
28. **Каннер Е.В.** Какие способы профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей существуют в настоящее время? / Е.В. Каннер, А.В. Горелов, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, И.С. Булгакова // Медицинский Совет. – 2020. – (1). – С. 177-184.
29. **Каннер Е.В.** Лечебно-профилактическая эффективность пробиотического комплекса при инфекциях, протекающих с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем / Е.В. Каннер, А.В. Горелов, Д.В. Печкуров, В.А. Петров, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, И.С. Булгакова // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – 15 (1). – С. 7–16.*
30. Горелов А.В. Совершенствование превентивной микробиомсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми респираторными инфекциями / А.В. Горелов, **Е.В. Каннер**, Е.В. Мелехина, Э.С. Сидельникова // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – 15 (2). – С. 41–50.*
31. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020614997 (30.04.2020) «Определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем / **Каннер Е.В.**, Горелов А.В., Тяжева А.А., Вержаковская М.А. и др. Заявка № 2020611857.

32. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Замалутдинова А.Г., **Каннер Е.В.**, Горелов А.В. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов. Монография. Москва: издательство Сеченовского университета, 2020, 108 с.

33. **Каннер Е.В.**, Мелехина Е.В., Сидельникова Э.С. Современный взгляд на микробиомсберегающую терапию при применении антибиотиков у детей с острыми респираторными инфекциями: стремление к совершенству. Избранные вопросы педиатрии. Под общей редакцией Захаровой И.Н. М.: ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа»; 2020. – 384 с.

* поименованы в перечне ВАК

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААД	-	антибиотикоассоциированная диарея
АБТ	-	антибактериальная терапия
АдВИ	-	аденовирусная инфекция
АМП	-	антимикробный пептид
БВИ	-	боковиральная инфекция
ВДП	-	верхние дыхательные пути
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	-	доверительный интервал
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	-	интерлейкин
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ИФН	-	интерферон
КВИ	-	коронавирусная инфекция
НВИ	-	норовирусная инфекция
ОКИ	-	острая кишечная инфекция
ОРВИ	-	острая респираторная вирусная инфекция
ОРИ	-	острая респираторная инфекция
ОШ	-	отношение шансов
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РВИ	-	ротавирусная инфекция
РФ	-	Российская Федерация
САР	-	снижение абсолютного риска
СИБР	-	синдром избыточного бактериального роста
СО	-	слизистая оболочка
СОР	-	снижение относительного риска
СПРиЖКТ	-	сочетанное поражение респираторного и желудочно-кишечного трактов
ФР	-	функциональное расстройство
ЦНС	-	центральная нервная система
ЧБНЛ	-	число больных, которых необходимо лечить
TSLP	-	тимический стромальный лимфопоэтин
WGO	-	Всемирная Гастроэнтерологическая Организация