

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор,

А.В. Горелов

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1. ОСТРЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ: АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.	
1.1. Аспекты эпидемиологии, этиология и клинико-патогенетические варианты острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей	23
1.2. Иммунная система слизистой оболочки пищеварительного и респираторного трактов: факторы и механизмы взаимодействия	34
1.3. Современные проблемы диагностики, профилактики и лечения острых инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов пути их решения	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
2.1. Объект и дизайн исследования	63
2.2. Клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные методы исследования	66
2.3. Статистические методы	79
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ У ДЕТЕЙ.	
3.1. Этиологическая структура и эпидемиологические особенности острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей	83
3.2. Клинико-лабораторные особенности острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей	91

3.3. Факторы риска и преморбидный фон при различных клинико-анамнестических вариантах СПРиЖКТ у детей	107
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ИНТЕРФЕРОНОВ I И III ТИПОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ, КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И ИНФЕКЦИЯХ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ	112
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ	
5.1. Обоснование лечебно-профилактических алгоритмов при различных клинико-анамнестических вариантах острых инфекций с СПРиЖКТ	121
5.2. Лечебно-профилактическая эффективность пробиотического комплекса при 1 и 2 клинико-анамнестических вариантах инфекций, протекающих с СПРиЖКТ	128
5.3. Использование пробиотического комплекса для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у детей с ОРИ (3-й клинико-анамнестический вариант СПРиЖКТ)	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	152
ВЫВОДЫ	172
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	176
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	177
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	178
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	180

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются чрезвычайно распространенным и полиэтиологичным классом заболеваний. Согласно данным, приведенным в Государственном отчете о состоянии санитарно-эпидемиологического 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 [93]. В рейтинге экономического ущерба в РФ первое место принадлежит именно этому классу болезней, в 2018 году экономическая значимость острых инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) множественной и неуточненной локализации составила до полумиллиарда рублей, что значительно превышает суммарную значимость всех остальных инфекционных и паразитарных заболеваний. Максимальная заболеваемость наблюдалась в возрастных группах 1–2 года – 120 694,5 и 3–6 лет – 117 761,1 на 100 тыс., это почти в 6 раз выше показателя для населения в целом [92].

Проблема смертности детей от острых инфекций ВДП и их осложнений остается по-прежнему актуальной. Смертность детского населения РФ от инфекционных и паразитарных заболеваний в 2015 году составила 3,4 на 100 тыс., а от болезней органов дыхания, которые в большинстве случаев патогенетически связаны с острыми инфекциями ВДП – 5,1 на 100 тыс., что превышает показатели всех остальных причин смерти, за исключением внешних [48]. Наиболее тяжелым осложнением ОРИ ВДП в РФ и в мире, имеющим высокую распространенность, является пневмония, которая по

данным ВОЗ в 2015 г. обусловила 15% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет [108, 320].

До 80% всех случаев острых инфекций ВДП у детей вызваны вирусными агентами, на втором месте со значительным отставанием находятся бактерии [47, 110, 266, 311]. В связи с этим в широкой клинической практике при симптомокомплексе поражения ВДП множественной и неуточненной локализации чаще используется термин острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [129].

Ведущими синдромами ОРИ являются катаральный и гипертермический, вместе с тем нередко, к традиционной клинической картине присоединяются симптомы поражения пищеварительной системы в виде абдоминальных болей, диспепсии и диареи [32, 123, 125, 141, 313]. Это может быть обусловлено несколькими причинами: способностью возбудителя одновременно поражать респираторный и желудочно-кишечный тракт, а также побочным действием лекарственных средств, используемых в терапии ОРИ [10, 53, 63, 97].

В настоящее время известно около 200 вирусов – возбудителей ОРИ [65]. Общим для группы заболеваний, объединенных термином ОРИ, является преобладание в клинической картине гипертермического и катарального синдромов. При этом для отдельных заболеваний из этой группы присущи свои отличительные черты, что связано с тропностью тех или иных вирусов к определённым отделам респираторного тракта [9]. Эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей могут поражать вирусы гриппа и парагриппа, при риновирусной инфекции наблюдается поражение преимущественно гортани и трахеи, аденовирусы тропны к конъюнктиве склер, кроме того, для этой инфекции характерно развитие интоксикации [44, 105, 126]. Причем постоянно, практически ежегодно происходит открытие новых вирусов, обладающих особыми свойствами [157, 236].

Однако, помимо возбудителей ОРИ с избирательным поражением респираторного тракта в последнее время привлекают внимание вирусы, вызывающие также и симптомы поражения пищеварительной системы, прежде всего диарею [82, 107, 128].

В частности, изучается семейство Reoviridae (от английского respiratory enteric orphan viruses), в которое входят 4 рода. — Orthoreovirus, Orbivirus, Rotavirus, Colotivirus и сотни видов. Они чрезвычайно устойчивы к факторам окружающей среды, широко распространены, выделяются от людей, млекопитающих в норме или при желудочно-кишечных и респираторных инфекциях [290]. Часть из них патогенна для человека, при этом особый интерес представляет ротавирус. Двойственность природы реовирусов подчеркивается тем, что их удается выделять от больных и из носоглоточного отделяемого, и из фекалий [113]. Полагают, что реовирусы могут играть определенную роль в манифестации глютенной энтеропатии [162].

Норовирусная инфекция занимает второе место в этиологической структуре диарей, в клинической картине при этой инфекции доминируют рвота и диарея, однако, у двух третей детей до года и у трети старше года наблюдаются катаральные явления и ринорея [38, 112, 281].

Аденовирусы 40, 41 типа также могут быть причиной инфекции, протекающей с диарейным синдромом, по некоторым данным их удельный вес в структуре острых диарей у детей составляет 9 – 15%, а с учетом сочетанного инфицирования достигает 20% [62, 75, 119, 309].

В 2005 г. был описан бокавирус (семейство Parvoviridae), который преимущественно поражает респираторный тракт, но в трети случаев присоединяются диспепсический и диарейный синдромы [137, 139]. При метапневмовирусной инфекции наряду с респираторными симптомами в 19% случаев появляется диарея, в 16% рвота. [43]. Анализ спорадических и эпидемических случаев гриппа показывает, что кишечный синдром

наблюдается при них с различной частотой, которая в зависимости от генотипа варьирует от 30 до 50% [41].

Энтеровирусные инфекции – группа заболеваний, вызываемых вирусами рода энтеровирусов из семейства пикорнавирусов, также могут протекать с полиорганными поражениями, при этом одной из мишеней может выступить ЖКТ. Энтеровирусная диарея возникает остро, характеризуется высокой или субфебрильной температурой тела, диареей, метеоризмом и болями в животе (больше в илеоцекальной области), возможна повторная рвота. При осмотре таких больных часто обнаруживают и катаральные изменения со стороны верхних дыхательных путей [53].

Проблема сочетанных инфекций на сегодняшний день является чрезвычайно актуальной и важной. По некоторым данным, до 70% кишечных инфекций имеют сочетанную этиологию [29, 33]. В инфекционном стационаре сочетанное поражение респираторного и желудочно-кишечного трактов было отмечено у каждого 4-5-го ребенка, у большинства детей доминировала вирусная инфекция, причем в половине случаев имели место микст-инфекции, чаще вирусно-вирусные. В качестве одного из агентов, как правило, фигурировали адено-, рота- или коронавирусная инфекция [98]. В частности, при коронавирусной инфекции, наряду с респираторными симптомами у 7,5% была отмена рвота, у 10% диарея [24, 91].

Нередко встречается сочетание возбудителей кишечных и респираторных инфекций, при этом наблюдается смешанная симптоматика, более тяжелое течение инфекционного процесса, высокая частота постинфекционного вирусно- и бактерионосительства [11, 20, 145]. Описано сочетанное течение норо- и аденовирусной инфекции, которая протекает более тяжело, с комбинированным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов, выраженной интоксикацией [101]. Так в

одном из исследований у 22% детей с ОКИ выявлено сочетанное инфицирование ротавирусом с респираторными вирусами (аденовирус, вируса парагриппа, РС-вирус), в этих случаях ротавирусная инфекция протекала тяжело, с явлениями гастроэнтероколита и развитием осложнений [142].

Большинство вопросов, касающихся острых вирусных инфекций с сочетанным поражением, на сегодняшний день остаются без ответов: неизвестно взаимное влияние микроорганизмов друг на друга в зараженном организме, изменение вирулентности при различных сочетаниях возбудителей, особенности влияния сочетанных инфекций на иммунный ответ и закономерности формирования иммунного ответа при различных сочетаниях патогенов [142].

В настоящее время накоплены научные данные, свидетельствующие о том, что отделы слизистой оболочки различных систем организма тесно взаимодействуют между собой, подчиняясь единым регулирующим влияниям. Существует перекрестная регуляция иммунитета респираторного и желудочно-кишечного трактов, показано, что кишечная микробиота оказывает непосредственно модулирующий эффект на иммунный ответ по отношению к патогенам, поражающим дыхательные пути [282, 284].

Ведущим механизмом в противовирусной защите является система интерферонов, которые выполняют контрольно-регуляторную функцию. Уникальность ИФН в формировании иммунного ответа состоит в том, что они являются посредниками между врожденным и адаптивным ответом, обладают иммунорегуляторным эффектом [52].

Вместе с естественными киллерами они нарушают любой из этапов репродукции вирусов до появления специфических антител, оказывают антипролиферативное и иммуномодулирующее действие [55, 224, 242, 250, 252, 294]. В настоящее время открыто и изучено более 10 разновидностей интерферонов 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 [241, 299]. Они обладают прямым и опосредованными через Т-лимфоциты и натуральные киллеры противовирусными эффектами. Несмотря на то, что биологическое значение обоих типов ИФН сходное, они имеют существенные различия. Интерфероны I типа вырабатываются различными клетками организма в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного и пищеварительного трактов, играя существенную роль в защите от возбудителей ОРВИ и ОКИ [111, 229, 306].

Видимо, одним из принципиальных различий между эффектами ИФН I и III типов является то, что ИФН типа I, стимулируя развитие воспалительного каскада, обладают преимущественно системным действием, а типа III, напротив, за счет местного антимикробного эффекта, ограничивают системное воспаление [122, 287, 299].

В исследованиях было установлено, что I и III типы ИФН не являются просто дублирующими клеточный ответ, поскольку они имеют и разную тканеспецифичность, и разное отношение к различным видам вирусного заражения. IFN- λ , являющийся представителем интерферона III типа, действует преимущественно на эпителиальные клетки слизистой оболочки и тем самым обеспечивает прямую противовирусную защиту [286, 316].

Недавние работы выявили локализацию, тип клеток и кинетические различия в том, как ИФН типа I и типа III контролируют респираторные инфекции. После инфицирования респираторными патогенами, эпителиальные клетки сначала продуцируют ИФН типа III, а ИФН- α проявляет активность в ходе дальнейшего развития иммунного ответа [187].

Расшифрован целый ряд молекулярных механизмов, позволяющих вирусам противостоять протективному действию ИФН. Например, белок NS1 возбудителя гриппа блокирует на разных уровнях каскад, ведущий к

активации генов ИФН I и III типа [292]. Неструктурные белки РС- вируса NS1 и NS2, также оказывают иммуносупрессивное действие, подавляя синтез ИФН I. Вирусы парагриппа и метапневмовирус блокируют внутриклеточные реакции, ведущие к выработке ИФН обоих типов, а также противовирусные сигналы, индуцированные этими цитокинами [215, 264].

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 [212]. Исследования на мышах, у которых отсутствует ген *Ifnlr1*, кодирующий рецептор ИФН- λ , показали, что передача сигналов через этот рецептор имеет решающее значение для защиты от норовируса и ротавируса [270].

Привлекают интерес полученные в исследованиях на животных данные о стимуляции активности интерферонов пробиотическими штаммами, в частности *Lactobacillus plantarum* в условиях экспериментального заражения вирусной диареей [248].

Таким образом, сравнительную важность ИФН I и III типов, а также их подтипов для противовирусной защиты различных систем организма от конкретных вирусов еще предстоит изучить, что является актуальным направлением инфектологии.

Подход к изучению иммунной системы слизистых как объединённому глобальному органу является определяющим для дальнейших достижений в понимании иммунологии слизистых и в лечении многих заболеваний [302]. Инфицирование вирусом одного отдела слизистой оболочки (СО) ведёт к защитным и противовоспалительным ответам слизистой другой локализации [283]. Интерфероны I и III типов имеют в основном общие механизмы индукции и передачи сигналов и стимулируют экспрессию сходных генов-мишеней, но используют различные рецепторы [299]. Имеются основания полагать, что иммунные механизмы защиты СПРиЖКТ различаются.

Помимо отсутствия сведений о причинах формирования сочетанности, механизмах взаимодействия патогенов, патоморфозе, особенностях лечебной тактики при сочетанной инфекционной патологии, необходимо констатировать слабую методологическую и нормативную базу, на которую должен опираться эпидемиологический надзор за сочетанными инфекциями. Не разработаны инструменты эпидемиологического надзора при большом разнообразии сочетанных инфекций и при отсутствии полноценной информационной базы [141].

Еще одной причиной развития диареи на фоне ОРИ может быть побочный эффект от приема лекарственных средств, прежде всего антибиотиков [97]. Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) может развиваться уже с первых дней приема антибактериального препарата и иметь тяжелое течение, особенно в тех случаях, когда ее этиологическим агентом являются токсинообразующие штаммы *Clostridium difficile* [58].

Частота ААД при приеме различных антибиотиков оценивается в 5-30%, а факторами, увеличивающими риск ее развития являются использование комбинации нескольких препаратов, применение антибиотиков, выводящихся с желчью, ранний (до 5 лет) или старший (более 65 лет) возраст, отягощенный преморбидный фон, особенно хронические заболевания ЖКТ, иммунная недостаточность, длительная госпитализация [42, 104].

Таким образом, проблема острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов (СПРиЖКТ) актуальна и имеет ряд аспектов. В клиническом плане очевидно, что диарея при ОРИ 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 различными путями передачи инфекции.

Наконец, 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 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. 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 таких как 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 ОРВИ. 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, M. 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 за 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 тракта при острых 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-anamнестических 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-anamнестических вариантов этих инфекций, в ходе катamnестического наблюдения изучены их осложнения и исходы.

Анализ преморбидного фона в комплексе с катamnестическим 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 ОРИ, 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 биоценозрегулирующие 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 интерферогенеза острых инфекций, протекающих с различными клинико-anamnestическими вариантами СПРиЖКТ, конкретизируют лечебные мероприятия, обосновывают дифференцированное назначение иммуностропных препаратов.

Анализ преморбидного фона в комплексе с катанмнестическим 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 ИФНа происходит более быстрыми темпами; имеет место корреляция высокой степени между концентрациями СРБ и ИФНа и средней степени между гипертермией, лейкоцитозом и ИФНа 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 автора в получении результатов

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.: Архивъ 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.

Апробация работы

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 отдельные эпидемиологические и клинические особенности течения инфекций с СПРиЖКТ у детей разных возрастных группах, 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.

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.

ГЛАВА 1. ОСТРЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ: АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.

1.1. Аспекты эпидемиологии, этиология и клинко-патогенетические варианты острых инфекций с СПРиЖКТ у детей.

Два ведущих места в структуре заболеваемости, а также по величине экономического ущерба и в России, и во всем мире занимают острые респираторные (ОРИ) и кишечные (ОКИ) инфекции [35, 93]. Согласно данным, приведенным в Государственном отчете о состоянии санитарно-эпидемического благополучия населения Российской Федерации (РФ) в 2018 году показатель заболеваемости ОРИ составил 21658,3 на 100 тыс., ОКИ неустановленной этиологии 364,88 на 100 тыс. населения, что мало отличается от данных последних десяти лет [93].

В 2018 году экономическая значимость острых инфекций ВДП множественной и неуточненной локализации составила до полумиллиарда рублей, что значительно превышает суммарную значимость всех остальных инфекционных и паразитарных заболеваний. Максимальная заболеваемость наблюдалась в возрастных группах 1-2 года – 120 694,5 и 3–6 лет – 117 761,1 на 100 тыс., это почти в 6 раз выше показателя для населения в целом [92].

При этом остается актуальной проблема смертности детей от острых инфекций ВДП и их осложнений. Смертность детского населения РФ от инфекционных и паразитарных заболеваний в 2015 году составила 3,4 на 100 тыс., а от болезней органов дыхания, которые в большинстве случаев патогенетически связаны с острыми инфекциями ВДП – 5,1 на 100 тыс., что превышает показатели всех остальных причин смерти, за исключением внешних [48]. Наиболее тяжелым осложнением ОРИ ВДП в РФ и в мире, имеющим высокую распространенность, является пневмония, которая по

данным ВОЗ в 2015 г. обусловила 15% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет [318, 108].

До 80% всех случаев острых инфекций ВДП у детей вызваны вирусными агентами, на втором месте со значительным отставанием находятся бактерии [47, 110, 267, 313]. В связи с этим в широкой клинической практике при симптомокомплексе поражения ВДП множественной и неуточненной локализации чаще используется термин ОРИ [129].

Ведущими синдромами ОРИ являются катаральный и гипертермический, вместе с тем нередко, к традиционной клинической картине присоединяются симптомы поражения пищеварительной системы в виде абдоминальных болей, диспепсии и диареи [123, 142, 125, 32, 313]. Это может быть обусловлено несколькими причинами: особенностями возбудителя, сочетанным инфицированием возбудителями, тропными к дыхательной системе и желудочно-кишечному тракту, а также побочным действием лекарственных средств, используемых в терапии ОРИ [53, 63, 10, 97].

В настоящее время известно около 200 вирусов – возбудителей ОРИ [126]. Общим для группы заболеваний, объединенных термином ОРИ, является преобладание в клинической картине гипертермического и катарального синдромов. При этом отдельные заболевания из группы ОРИ имеют свои отличительные черты, что связано с тропностью тех или иных вирусов к определённым отделам респираторного тракта [9]. Вирусы гриппа и парагриппа могут поражать эпителий как верхних, так и нижних дыхательных путей, при риновирусной инфекции поражаются преимущественно гортань и трахея, аденовирусы тропны и к конъюнктиве склер, кроме того, для этой инфекции характерно развитие интоксикации [34, 44, 105, 123, 126].

Герпесвирусные инфекции могут протекать под маской ОРВИ, причем неадекватная этиотропная терапия в этих случаях ведет рецидивирующему течению, развитию хронической патологии ЛОР-органов, длительному субфебрилитету, поражению лимфатической системы, гепатолиенальному синдрому, нейтропении [12, 86, 87]. При тщательной этиологической верификации ОРИ нередко выявляется микст-инфицирование классическими респираторными и герпетическими вирусами, так как наличие последних создает предпосылки для инфицирования респираторными вирусами [94, 133]. Причем постоянно, практически ежегодно, происходит открытие новых вирусов, обладающих особыми свойствами [64, 157, 236].

Однако, помимо возбудителей ОРИ с избирательным поражением респираторного тракта в последнее время привлекают внимание вирусы, вызывающие также и симптомы поражения пищеварительной системы, прежде всего рвоту и диарею [39, 53, 65, 98, 121].

Аденовирусная инфекция, как правило, воспринимается, как классическая респираторная, с реализацией в виде фаринготонзиллита, конъюнктивита, трахеобронхита, поражением лимфатической ткани [121]. Однако аденовирусы 40, 41 типа также могут вызывать инфекции, протекающие с диарейным синдромом, по некоторым данным их удельный вес в структуре острых диарей у детей составляет 9 – 15%, а с учетом сочетанного инфицирования до 20% [62, 75, 119, 309].

Общеизвестно, что ведущими симптомами риновирусной инфекции являются заложенность носа, чихание и ринорея серозно-водянистого характера. Часто больные отмечают кашель, боль в горле и недомогание, гиперемию век, слезотечение [121]. При этом, описаны случаи внелегочных проявлений заболевания, в частности гастроэнтерита с выделением в кале риновируса [235].

В 2005 г. был описан бокавирус (семейство Parvoviridae), который вызывает преимущественно поражения респираторного тракта [137, 139]. С

помощью молекулярных методов показано, что бокавирус находится на 3-м месте по частоте (после риновирусов и респираторно-синцитиальный (РС) вирусов) у детей, госпитализированных с диагнозом ОРИ [303]. Чаще всего бокавирус выявляются у детей в возрасте до 5 лет с наибольшей частотой определения у детей от 6 месяцев до 3-х лет. У пациентов в возрастной группе до 1 года имеется тенденция к более легкому течению болезни, что, вероятно, связано с проникновением материнских антител через плаценту или с грудным молоком. Бокавирусная инфекция вызывает заболевания верхних и нижних дыхательных путей. К основным клиническим формам поражения дыхательных путей относят: ринит, острый катаральный средний отит, тонзиллит, фарингит, ларинготрахеит, пневмонию, бронхиолит, бронхит, в том числе, и обструктивный бронхит, но в трети случаев к поражению респираторного тракта присоединяется диспепсический и диарейный синдромы [139].

В 2001 году в Нидерландах был выделен новый вирус – метапневмовирус человека (human Metapneumovirus, hMPV), относящийся к РНК-содержащим вирусам, входит в семейство Paramyxoviridae. Вирионная РНК метапневмовируса кодирует 8 структурных и неструктурных белков: нуклеопротеин (N), фосфопротеин (P), матриксный белок (M), белок слияния (F), фактор элонгации/транскрипции (M2), малый гидрофобный поверхностный белок (SH), поверхностный гликопротеин (G) и РНК-зависимую РНК-полимеразу (L). Выделяют основные генетические группы А и В, оба генотипа могут циркулировать параллельно во время эпидемии, но чаще один из них доминирует. Метапневмовирусная инфекция имеет два сезонных подъема: первый – начинается в ноябре, постепенно заканчивается к концу зимы, последовательно уступая место РС-вирусам, гриппу и парагриппу; второй - в мае, который постепенно сменяет РС-вирусы [263]. Чаще всего метапневмовирусной инфекцией болеют дети первого года жизни. К пяти годам почти у 100% детей определяются антитела к этому

вирусу. Тяжелые и среднетяжелые формы заболеваний, вызванных hMPV, встречаются в основном у детей первых лет жизни, у пожилых, и у пациентов с иммунодефицитом [160]. Метапневмовирус вызывает преимущественно нетяжёлые заболевания, сопровождаясь такими симптомами, как кашель, насморк, лихорадка, головная боль. При метапневмовирусной инфекции наряду с респираторными симптомами в 19% случаев развивается диарея, в 16% рвота. [43].

Анализ спорадических и эпидемических случаев гриппа показывает - несмотря на то, что при этом заболевании на первый план выходит лихорадочный и интоксикационный синдромы, кишечные проявления встречаются в зависимости от генотипа возбудителя с частотой от 30 до 50% [41, 171]. При анализе причин летальных исходов от гриппа А (H1N1) PDM 09 в сезон 2015/2016 гг. была отмечена значительная частота диарейного синдрома [125].

Одним из «новых» вирусных агентов, вызывающих ОРИ у человека, является коронавирус. Впервые он был выделен D. Tyrrell и M. Вуное еще в 1965 г. от больного острым респираторным заболеванием, однако интенсивное изучение коронавирусов началось лишь в начале XXI веке с развитием технологически новых лабораторных методов исследования, таких как метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В последующем были открыты различные штаммы этого вируса, вызывающие заболевания не только у человека, но и у млекопитающих [235].

Клинические проявления при коронавирусной разнообразны и чаще включают поражение верхних отделов респираторного тракта с развитием ринита, фарингита, острого бронхита. При коронавирусной инфекции также возможно поражение ЖКТ с развитием гастроэнтерита, причем возможно как сочетание симптомов поражения респираторного и пищеварительного трактов, так и симптоматика поражения исключительно ЖКТ [221]. По данным отечественных исследователей при коронавирусной инфекции,

наряду с респираторными симптомами у 7,5% имеет место рвота, у 10% диарея [24, 91].

С другой стороны, в настоящее время известны возбудители ОКИ, «побочными» эффектами которых являются поражения респираторного тракта [106, 109, 310]. В частности, изучается семейство Reoviridae (от английского respiratory enteric orphan viruses) [113]. Семейство включает 4 рода — Orthoreovirus, Orbivirus, Rotavirus, Colotivirus и сотни видов. Они чрезвычайно устойчивы к средовым воздействиям, широко распространены, выделяясь от людей, млекопитающих в норме или при желудочно-кишечных и респираторных инфекциях [85, 290]. Часть из них патогенна для человека, при этом особый интерес представляет ротавирус, способный вызывать массовые вспышки, прежде всего, среди детского населения [315].

Классическими проявлениями ротавирусной инфекции (РВИ) являются гастроинтестинальные симптомы – рвота и диарея на фоне высокой температуры [163, 165, 176]. Имеются исследования, демонстрирующие поражение печени и поджелудочной железы ротавирусной природы [117, 266, 223]. Однако, полисистемность поражений при РВИ выражается еще и в развитии в ряде случаев респираторных симптомов [90, 26, 27]. Особенно интересным является то, что повторные случаи РВИ инфекции у ребенка протекают чаще с преобладанием респираторных симптомов [107]. Так по данным Н.Х. Тхакушиновой, 2017 в течение года повторные эпизоды РВИ переносят 22-24% детей, в ходе повторной РВИ катаральные симптомы присутствуют в 2 раза чаще, чем при первичной (51,1 и 27,2% соответственно), а диарея развивается в 1,5 раза реже (98,3 и 61,6% соответственно) [128].

Двойственность природы реовирусов подчеркивается тем, что их удается выделять от больных и из носоглоточного отделяемого, и из фекалий [113]. Полагают, что реовирусной инфекции может принадлежать определенная роль в манифестации глютенной энтеропатии [162].

Норовирусная инфекция по данным различных авторов делит второе-третье места в этиологической структуре диарей с аденовирусами 40, 41 типов [112, 282, 268]. В клинической картине при этой инфекции преобладает рвота и диарея, причем в большинстве случаев в дебюте заболевания на первый план выходит рвота, нередко приводящая к развитию эксикоза. Однако, у двух третей детей до года и у трети старше года имеют место катаральные явления и ринорея [28]. По некоторым данным, заболевание в большинстве случаев протекает как микст-инфекция с энтеротоксигенными эшерихиозами или в сочетании с ОРИ с манифестацией соответствующих клинических симптомов [80].

Энтеровирусные инфекции – группа заболеваний, вызываемых вирусами рода энтеровирусов из семейства пикорнавирусов, также может протекать с полиорганными поражениями, при этом одной из мишеней может быть ЖКТ. Энтеровирусная диарея возникает остро, протекает с высокой или субфебрильной температурой тела, диареей, метеоризмом и болями в животе (больше в илеоцекальной области), возможна повторная рвота. При осмотре больных часто одновременно выявляют катаральные изменения со стороны верхних дыхательных путей [53].

Чрезвычайно актуальна на сегодняшний день проблема сочетанных инфекций. В частности, доказано, что от одной пятой до трети всех ОРИ в мире могут быть обусловлены сразу несколькими этиологическими агентами, сочетающимися у одного пациента, например, у 23% больных с лабораторно подтвержденным гриппом был выявлен как минимум еще один респираторный вирусный патоген [55]. При этом заражение может происходить одновременно двумя и более возбудителями («ассоциированная», «сателлитная», «коинфекция») или новая инфекция может наслаиваться на уже имеющееся заболевание («суперинфекция»). Полиэтиологичность ОРИ в условиях многочисленных контактов между болеющими детьми в стационарах и детских дошкольных учреждениях и

специфичность постинфекционного иммунитета определяют возможность возникновения высокой частоты сочетанной инфекционной патологии [130].

К наиболее распространенным возбудителям при сочетанном инфицировании относятся риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, РС-вирусы, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы и аденовирусы [251]. Из вирусно-вирусных ассоциаций возбудителей ОРИ у детей чаще встречаются ассоциации нескольких серотипов вирусов гриппа, а также вирусов гриппа с возбудителями адено-, РС и парагриппозной инфекции, при вирусно-бактериальных ассоциациях – сочетания аденовирусов с кокками (стрепто-, пневмо-, стафилококками), риновирусов и гемофильной палочки, различных вирусов с микоплазменной инфекцией [31].

Показано, что нахождение детей в стационаре более 7 дней у 39,2% пациентов приводит к внутрибольничному инфицированию респираторными вирусами, особенно при нахождении в палатах диагностического респираторного отделения [77].

Причины, условия и последствия одновременного участия в течение заболевания нескольких возбудителей интенсивно изучаются. Наиболее высокая заболеваемость сочетанными ОРИ наблюдается у новорожденных, что можно объяснить разнообразием путей инфицирования и незрелостью иммунитета. Для сочетанных ОРИ характерна наиболее высокая частота регистрации в холодное время года, особенно в сезон высокой эпидемической активности РС-вируса и гриппа. [76]. Основными способами заражения ОРИ, в том числе, и сочетанными, являются воздушно-капельный и контактный пути, последний более характерен для детских коллективов [230]. Сочетание нескольких респираторных патогенов, как правило, утяжеляет течение ОРИ, в частности, коинфицирование детей РС-вирусами и другими вирусами, поражающими дыхательные пути, чаще приводит к тяжелым и среднетяжелым формам заболевания, чем моноинфекция, обусловленная РС-вирусом [207]. Наличие микст-инфицирования при гриппе

даже в случае раннего начала приема этиотропных препаратов значительно снижает эффективность терапии, ухудшая прогноз [56].

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 [230, 303].

Увеличение числа сочетанных ОРИ можно связать и с широким использованием высокочувствительного метода ПЦР, который позволяет с первых часов заболевания получить исчерпывающую информацию о возбудителях. Благодаря внедрению метода ПЦР стал реальностью и факт совместного обнаружения «новых» и хорошо-изученных «традиционных» возбудителей ОРИ. [220, 179].

По некоторым данным, до 70% кишечных инфекций имеют сочетанную этиологию [33, 30]. В инфекционном стационаре сочетанное поражение респираторного и желудочно-кишечного трактов было отмечено у каждого 4-5-го ребенка, у большинства детей доминировала вирусная инфекция, причем в половине случаев имели место микст-инфекции, чаще вирусно-вирусные. В качестве одного из агентов, как правило, фигурировали адено-, рота- или коронавирусная инфекция [98].

Ротавирусная инфекция нередко протекает в сочетании с другими возбудителями ОКИ как вирусной, так и бактериальной этиологии [142]. Согласно исследованиям отечественных авторов, среди госпитализированных детей с ОКИ встречаемость двух возбудителей отмечена в 28% случаев, причем в 90% случаев это было сочетание рота- и норовирусной инфекций. Кроме того, в последние годы отмечается высокая частота сочетанных форм псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза с другими инфекциями, в частности с вирусными [141].

Многочисленными данными подтверждено более тяжелое и затяжное течение сочетанных инфекций, высокий удельный вес стойкого

бактерионосительства. в этих случаях, большая частота развития постинфекционной патологии ЖКТ [127, 11].

Большинство вопросов, касающихся сочетанных инфекций на сегодняшний день остаются без ответов: неизвестно взаимное влияние микроорганизмов друг на друга в зараженном организме, изменение вирулентности при различных сочетаниях возбудителей, особенности влияния сочетанных инфекций на иммунный ответ и закономерности формирования иммунного ответа при различных сочетаниях патогенов [142].

Нередко встречается сочетание возбудителей кишечных и респираторных инфекций, при этом отмечается более тяжелое течение инфекционного процесса, смешанная симптоматика, высокая частота постинфекционного вирусо- и бактерионосительства [145, 20]. Описано сочетанное течение норо- и аденовирусной инфекции, которая протекает более тяжело, с комбинированным поражением дыхательной и пищеварительной систем, выраженной интоксикацией [101].

Наряду с отсутствием сведений о причинах развития сочетанных инфекций, патоморфозе этих состояний, механизмах взаимодействия патогенов, особенностях лечебной тактики при сочетанной инфекционной патологии, необходимо констатировать слабую методологическую и нормативную базу, на которую должен опираться эпидемиологический надзор за сочетанными инфекциями. Не разработаны инструменты эпидемиологического надзора при большом разнообразии сочетанных инфекций и при отсутствии полноценной информационной базы [141].

Еще одной причиной развития диареи на фоне ОРИ может быть побочный эффект от приема лекарственных средств, прежде всего антибиотиков [97]. ААД может развиваться уже с первых дней приема антибактериального препарата и иметь тяжелое течение, особенно в тех случаях, когда ее этиологическим агентом являются токсинообразующие

штаммы *Clostridium difficile* [58]. Развивается ААД, как правило, на фоне приема антибиотиков, в первые 3-5 дней, но в части случаев расстройство стула появляется в течение суток после начала приема, либо уже после их отмены, вплоть до 4 недель [49, 279].

Частота ААД при приеме различных антибиотиков оценивается в 5-30%, а факторами, увеличивающими риск ее развития, являются применение антибиотиков, выводящихся с желчью, ранний (до 5 лет) или старший (более 65 лет) возраст, отягощенный преморбидный фон, особенно хронические заболевания ЖКТ, иммунная недостаточность, длительная госпитализация [42, 104]. Значительно увеличивает риск ААД одновременное или последовательное применение нескольких антибиотиков, так в одном из исследований показано, что при назначении комбинации амоксициллина и кларитромицина диарея развивалась у 36,8% детей [78].

Патогенетические механизмы ААД могут быть связаны как с нарушением биоценоза кишечника, так и непосредственно с побочными свойствами антибиотиков. К первой группе относят воспаление стенки толстой кишки, вызванное воздействием токсинов *Clostridium difficile*, нарушение обмена желчных кислот, развитие вторичной панкреатической недостаточности, избыточная продукция органических кислот, накопление в полости кишечника непереваренных осмотически активных компонентов связанное с нарушением биоценоза кишечника, в том числе с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке [97, 79].

Ко вторым относят мотилиноподобное действие макролидов, развитие билиарного сладж-синдрома на фоне приема цефтриаксона, токсическое действие тетрациклинов на слизистую оболочку кишечника.

Clostridium difficile являются определяющим фактором развития 15-20% всех ААД, причем наиболее тяжелых ее форм, наличие этого микроорганизма повышает риск ААД в три раза [80, 144, 173]. Эпидемиологическое значение имеют штаммы, продуцирующие токсины А.

и В. Энтеротоксин А повреждает слизистую оболочку кишки, инициируя развитие воспалительного процесса, и усиливает секрецию жидкости. Токсин В в 10 раз более токсичен, чем токсин А и является фактором, необходимым для развития полной клинической картины заболевания, он активирует гликозилирование цитоплазматических белков энтероцитов, что приводит к морфологическим нарушениям, изменению клеточного давления, повышению проницаемости клеточной мембраны и гибели энтероцита [173, 195]. Наиболее тяжелой формой ААД, этиологически практически всегда связанной с клостридийной инфекцией, является псевдомембранозный колит.

Таким образом, можно выделить четыре основных клинико-анамнестических варианта СПРиЖКТ при остром инфекционном процессе: раннее (до 48 часов) развитие симптомов со стороны ЖКТ при ОРИ; раннее (до 48 часов) развитие симптомов со стороны ВДП при ОКИ, позднее (с 3-х сут) развитие симптомов со стороны ЖКТ при ОРИ, что может быть обусловлено микст-инфицированием возбудителями респираторных и кишечных инфекций, с тропностью возбудителей к тканям обеих систем, побочным эффектом от лекарственной терапии ОРИ; и позднее (с 3-х сут) развитие симптомов со стороны ВДП при ОКИ. Очевидно, что при всех вариантах острых инфекций с СПРиЖКТ имеются как эпидемиологические, так и клинические особенности. В частности, это вопросы путей передачи возбудителя, способов профилактики, а в клиническом плане – комплексная оценка состояния больного с выделением ведущих клинических синдромов, оптимизация клинико-лабораторного обследования, рациональная терапия

1.2. Иммунная система слизистой оболочки пищеварительного и респираторного трактов: факторы и механизмы взаимодействия.

Ведущим механизмом в противовирусной защите является система интерферонов, которые обладают широким спектром антивирусной

активности. Уникальность ИФН в формировании иммунного ответа состоит в том, что они обладают не только прямым противомикробным действием, как факторы врожденного иммунитета, но также являются посредниками между врожденным и адаптивным ответом и обладают иммунорегуляторным эффектом [52].

Вместе с естественными киллерами они нарушают любой из этапов репродукции вирусов до появления специфических антител, оказывают антипролиферативное и иммуномодулирующее действие [54, 55, 292]. В настоящее время открыто и изучено более 10 разновидностей интерферонов трех типов: первого (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω и другие), второго (ИФН- γ) и третьего (ИФН- λ 1, ИФН- λ 2, ИФН- λ 3, они же обозначаются как интерлейкины (ИЛ), соответственно 29, 28А и 28В) [274]. Интерфероны I и III типов имеют в основном общие механизмы индукции и передачи сигналов и стимулируют экспрессию сходных генов-мишеней, но используют различные рецепторы [297]. Они обладают прямым и опосредованными через Т-лимфоциты и натуральные киллеры противовирусными эффектами. Несмотря на то, что биологическое значение обоих типов ИФН сходное, они имеют существенные различия. Интерфероны I типа вырабатываются различными клетками организма в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного и желудочно-кишечного трактов, и играют существенную роль в защите от возбудителей ОРИ и ОКИ [111].

Интерфероны типа III расположены на хромосоме 19 и их генетический кластер состоит из интронов и экзонов в каждом гене, в отличие от локуса ИФН- α [68, 304]. Строение генов ИФН- λ гомологично семейству цитокинов IL-10, они разделяют общую субъединицу рецептора IL-10R2, это позволяет предположить, что эти цитокины могут быть эволюционно связаны [280]. Данный рецептор является гетеродимерным,

интерфероны типа III передают сигналы клеткам через гетеродимерный рецептор IFN- λ (IFNLR1/IL10R2), в то время как типа I через рецептор IFN- α/β (IFNAR1/2) [178]. Ряд популяций иммунных клеток не реагируют на IFN типа III из-за отсутствия у них экспрессии IFNLR, нейтрофилы являются одним из немногих исключений, отвечая на IFN- λ , они формируют «мост» между врожденным и адаптивным иммунитетом [159, 164, 224].

Видимо, одним из принципиальных различий между эффектами ИФН I и III типов является то, что ИФН типа I, стимулируя развитие воспалительного каскада, обладают преимущественно системным действием, а типа III, напротив, за счет местного антимикробного эффекта, ограничивают системное воспаление. Несмотря на то, что ИФН I и III типов связываются с различными рецепторами клеток, они запускают один и тот же каскад реакций фосфорилирования Jak-STAT и в конечном итоге, модулируют активность одной и той же группы интерферон-стимулируемых генов (ISGs), что приводит к сходному ответу клеток [122, 297]. Чувствительность эпителиальных поверхностей к ИФН типа III объясняется преимущественной экспрессией рецепторов именно этого типа на эпителиальных клетках [261].

В исследованиях было установлено, что I и III типы ИФН не являются просто дублирующими клеточный ответ, поскольку они имеют и разную тканеспецифичность, и разное отношение к различным видам вирусного заражения. IFN- λ действует преимущественно на эпителиальные клетки слизистой оболочки и тем самым обеспечивает прямую противовирусную защиту [316].

Интерферон I типа имеет более выраженные системные эффекты, активируя макрофаги, NK-клетки и подавляя пролиферацию T- и В-лимфоцитов. ИФН- α оказывает влияние в лимфоэпителиальном глоточном кольце Пирогова-Вальдейера, активируя созревание незрелых дендритных клеток, стимулирующих, в свою очередь, созревание и пролиферацию В-

клеток, а также способствует пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ T-23 клеток, усиливает цитотоксические свойства CD8⁺, макрофагов и NK-клеток [134, 135].

Повышенная концентрация ИФН I типа, отмечается в системном кровотоке уже спустя 2–8 часов после внедрения вируса, что является звеном патогенеза острых инфекций, прежде всего, респираторных [194, 237]. ИФН- α , является главным медиатором развития воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. При остром воспалении быстрое, но кратковременное увеличение его синтеза критически необходимо для развития всего комплекса защитных реакций для удаления патогена [122].

Хотя ИФН- λ s индуцируют противовирусный ответ, подобный IFN I типа, предполагается, что они могут иметь более специализированные функции в определенных системах, исследования в этой области выявили более широкую роль интерферонов III типа в защите против разнообразных патогенных микроорганизмов, включая вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. Таким образом, выделены уникальные функции ИФН- λ , которые не могут быть компенсированы ИФН I типа [164, 305]. Выявлены особенности действия различных ИФН- λ , так ИФН- λ 1 контролирует вирусную инфекцию на более ранней стадии, но и обладает меньшей антивирусной активностью, чем в ИФН- λ 3.

В другом исследовании те же авторы показали, что предварительная обработка клеток кишечного эпителия свиньи IFN- λ 3 приводила к экспрессии 983 генов, а IFN- α только 134 генов, 110 из которых активировались при ответе на IFN- λ 3 [240]. В совокупности эти исследования показали, что IFN- λ 3 индуцирует уникальный транскрипционный профиль, который не перекрывается IFN- α , а это более надежно обеспечивает его антивирусную активность. Однако, наиболее отчетливо противовирусный эффект интерферонов проявляется в условиях комплексного взаимодействия I и III типов [96, 243].

При развитии противовирусного ответа в кишечнике главная роль принадлежит ИФН типа III, а не I, что является прямым следствием высокой экспрессии рецепторов ИФН- λ и низкой ИФН- α на эпителиальных клетках кишечника, которые являются мишенями для вирусов кишечной группы, включая норовирус, ротавирус и энтеровирусы. Если возбудитель проникает за пределы эпителия, то в lamina propria экспрессируются рецепторы ИФН- α , что ограничивает распространение вирусов за пределы системы [153; 197]. В отличие от специфической чувствительности кишечных эпителиальных клеток к ИФН- λ , эпителиальные клетки дыхательных путей отвечают на оба типа ИФН [205].

Недавние исследования выявили локализацию, тип клеток и кинетические различия в том, как ИФН типа I и типа III контролируют респираторные инфекции. После инфицирования респираторными патогенами, эпителиальные клетки сначала продуцируют ИФН типа III, а ИФН- α проявляет активность в ходе дальнейшего развития иммунного ответа [187]. ИФН типа III более важны иммунного ответа в верхних дыхательных путях, тогда как ИФН типа I в нижних дыхательных путях [185, 228].

Различные вирусы обладают разной интерфероногенной активностью. Например, белок NS1 возбудителя гриппа блокирует на разных уровнях каскад, ведущий к активации генов ИФН I и III типа. Неструктурные белки РС-вируса NS1 и NS2, также оказывают иммуносупрессивное действие, подавляя синтез ИФН I. Вирусы парагриппа и метапневмовирус блокируют внутриклеточные реакции, ведущие к выработке ИФН обоих типов, а также противовирусные сигналы, индуцированные этими цитокинами [215].

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 [68, 212]. Исследования на мышах, у которых отсутствует ген *Ifnlr1*, кодирующий рецептор ИФН- λ , показали, что

передача сигналов через этот рецептор имеет решающее значение для защиты от норовируса и ротавируса [270]. Блокирование активности ИФН-λ имеет критическое значение в формировании эффективного ответа к ротавирусной инфекции [271]. Также в эксперименте показано, что IFN-λ самостоятельно может обеспечивать защиту от передачи норовируса [278].

Установлен тот факт, что ротавирусы имеют несколько стратегий противодействия ИФН и, возможно, разные типы ИФН с различными антимикробными механизмами нужны как раз для того, чтобы «обходить» эти стратегии [182]. В одном из исследований на мышах показано, что определенные штаммы ротавируса нечувствительны к действию обоих типов ИФН, в этих случаях своевременный вирусный клиренс зависит от адаптивного иммунного ответа [243]. Однако, и в этом случае следует учитывать, что ИФН-λ играет важнейшую роль в обеспечении преемственности между врожденным и адаптивным иммунными ответами [210].

Привлекают интерес полученные в исследованиях на животных данные о стимуляции активности интерферонов пробиотическими штаммами, в частности *Lactobacillus plantarum* в условиях экспериментального заражения вирусной диареей [246].

Таким образом, сравнительную важность ИФН I и III типов, а также их подтипов для противовирусной защиты различных систем организма от конкретных вирусов еще предстоит изучить, что является актуальным направлением инфектологии [81].

Структурной основой местного иммунитета является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosal-associated lymphoid tissue – MALT). В MALT принято выделять несколько отделов: TALT (носоглотка, евстахиева труба, ухо); NALT (носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктивы), BALT (трахея, бронхи, лёгкие, грудные железы у

женщин), GALT (пищевод, желудок, кишечник и урогенитальный тракт), SALT (дерма) [59].

К факторам мукозальной иммунной системы относят сапрофитную микрофлору, защитный эпителий, слизиобразование, кератинизацию и слюнообразование, антимикробные пептиды (лизозим, дефензины, лактоферрин, интерфероны, пропердин), фагоциты, комплемент, sIgA, IgG, врождённые лимфоидные клетки, включая NK-клетки, CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты [52, 69, 70, 147, 226].

Несмотря на то, что в иммунной системе СО выделяют эффекторный и индуктивный отделы, это деление условно потому, что MALT-лимфоциты постоянно мигрируют, заселяя при этом характерные для каждой популяции зоны обитания. Такая закономерность получила название хоминг-эффекта [280]. Следствием этого является одновременное включение иммунного ответа во всех слизистых оболочках, вне зависимости от очага антигенного стимула.

В индуктивных зонах, к которым относят прежде всего пейеровы бляшки, происходит презентация антигена; антигенпрезентирующие клетки и антигенреактивные Т- и В-лимфоциты поступают в лимфу, затем в кровь, а оттуда мигрируют в собственную пластинку СО (эффекторный отдел). Направленная миграция осуществляется с помощью гуморальных факторов (интегрин $\alpha 4\beta 7$, хемокиновый рецептор CCR9 и другие), а точками прикрепления являются хоминг-рецепторы клеток тканей [186]. В норме при отсутствии воспаления лимфоциты мигрируют предпочтительно в ту ткань, где они впервые обнаружили антиген, и поэтому их хоминг-рецепторы специфичны к лигандам, находящимся на клетках этих тканей [168]. Подобное взаимодействие именно между дыхательной и пищеварительной системами специфично, так как в экспериментах показано отсутствие такой взаимосвязи между другими органами [247].

Плазматические клетки собственной пластинки и пейеровых бляшек синтезируют димерную молекулу IgA, которая связывается на базальной поверхности эпителиальной клетки со специализированным трансмембранным белком, имеющим в своем составе гликопротеид - секреторный компонент. Пройдя с помощью трансцитоза эпителиальную клетку, димерная молекула IgA присоединяет секреторный компонент, превращается в sIgA, причем секреторный компонент делает молекулу иммуноглобулина устойчивой к протеолизу [233]. Секреторный IgA препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых аллергенов на эпителии слизистых оболочек и тем блокирует их проникновение во внутреннюю среду организма. Адаптивный иммунитет СО обеспечивается, главным образом, антителами класса sIgA, в меньшей мере IgM и IgG [138].

В настоящее время накоплены научные данные, свидетельствующие о том, что отделы СО различных систем организма тесно взаимодействуют между собой, подчиняясь единым регулирующим влияниям. Существует перекрестная регуляция иммунитета лёгких и кишечника, показано, что кишечная микробиота оказывает непосредственно модулирующий эффект на иммунный ответ по отношению к патогенам, поражающим дыхательные пути [285, 283].

Теория единства иммунной системы анатомически не взаимодействующих СО была сформулирована Bienenstock J. около 40 лет назад [158]. Эта концепция предполагает, что различные отделы СО организма функционируют вместе как один системный орган, защищающий организм хозяина от чужеродных организмов. Стимуляция, либо поражение слизистой одной системы в значительной мере влияет на СО другой системы. Подход к изучению иммунной системы слизистых как объединённому глобальному органу является определяющим для дальнейших достижений в понимании иммунологии слизистых и в лечении многих заболеваний [135, 302].

Особенно тесно такая взаимосвязь осуществляется между пищеварительным и респираторным трактом, так как они имеют общее эмбриональное происхождение, функционально сходны – их слизистые имеют контакт с внешней средой и осуществляют функцию первичной защиты от чужеродных патогенов, играя ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете. В исследованиях было продемонстрировано, что вакцинация слизистой одного отдела ведёт к повышению защитной функции слизистой другого отдела, инфицирование вирусом ведёт к появлению вирус-специфичных концентраций иммуноглобулинов в секрете слизистых другого отдела [283]. Также показано, что Т-клетки кишечника, заражённые ротавирусом, осуществляют защиту респираторного тракта от РВИ [320].

Сообщается об увеличении числа нейтрофилов, эозинофилов и Т-клеток в мокроте пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [190]. Микробиота ЖКТ играет защитную роль против пневмококковой пневмонии [285].

На сегодняшний день нет точных доказательств существования единого медиатора, который выполнял бы роль связующего звена между кишечником и лёгкими, однако одним из кандидатов на эту роль является тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). TSLP является главным регулятором воспалительных процессов кожи и дыхательных путей, решающим фактором, регулирующим Th2-воспалительный ответ [249, 217]. Повышенная продукция TSLP в кератоцитах кожи ведёт к появлению атопического дерматита с сопутствующим аллергическим воспалением в лёгких мышей [317].

Сапрофитная микрофлора – в кишечнике и урогенитальном тракте это лактобактерии и бифидобактерии, в ротовой полости – сапрофитные нейссерии, в дерме – эпидермальный стафилококк – имеет определяющее значение для состояния мукозальной иммунной системы [51, 59]. Её

функции многообразны и включают антагонизм по отношению к патогенной микрофлоре за счет продукции органических кислот, перекиси водорода и бактериоцинов, синтез молочной кислоты и снижение pH, конкуренцию с патогенной флорой за адгезивные сайты (колонизационная резистентность), стимуляцию иммунных ответов за счёт адъювантных свойств, стимуляцию муцинообразования [1, 4, 134].

Изучение механизмов и характера изменения микробиома кишечника при ААД не теряет своей актуальности до настоящего времени [155, 161]. Одним из наиболее точных методов оценки на сегодняшний день является секвенирование генома микробного сообщества [254]. Идентификация микроорганизмов с применением традиционных микробиологических методов показывает принадлежность исследуемых культур бактерий к 17 родам и 20 видам, а при идентификации методом секвенирования ДНК по фрагменту гена 16S рРНК этих же культур, удается установить их принадлежность уже к 23 родам и 44 видам. Метод секвенирования ДНК по генам 16S рРНК с 2008 года признан «Золотым стандартом» идентификации микроорганизмов, что позволяет его активно использовать в современных научных изысканиях [103, 181, 234].

В настоящее время считается, что микробиота кишечника включает более 10 000 видов, при этом микробиоценоз здоровых людей значительно различается (индивидуален как отпечатки пальцев). Более 90% кишечных бактерий – представители 2 крупных микробных сообществ – Bacteroidetes и Firmicutes, при этом представители Lactobacillus и Bifidobacterium составляют весьма небольшую часть микробной популяции. До 30% пула кишечной микробиоты составляют бутират-продуцирующие бактерии (эубактерии, Roseburia cecicola, Roseburia faecis, Faecalibacterium prausnitzii, Coprococcus и др. непатогенные анаэробы).

Полостная и пристеночная микрофлора. – две взаимосвязанные, но не идентичные популяции и могут отличаться при патологических состояниях [5].

На основе вышеизложенных данных в последние годы расширился класс применяемых для воздействия на микробиоту продуктов, помимо известных про- и пребиотиков, появились метабиотики (препараты на основе короткоцепочечных жирных кислот, а также препараты, содержащие конкретные метаболиты кишечной микрофлоры (препараты масляной кислоты). И процессы возрастной эволюции, и закономерности реагирования на внедрение патогенов в биотопах кишечника и респираторного тракта во многом сходны. Так количественный и качественный состав микробиоты приближается к схожему с взрослым человеком в обоих биотопах к третьему году жизни. Известно, что существует перекрестная регуляция иммунитета лёгких и кишечника, и было показано, что кишечная микробиота оказывает непосредственно модулирующий эффект на иммунный ответ по отношению к патогенам, поражающим дыхательные пути [17].

Стимулирующие противoinфекционную защиту сигналы от пробиотических микроорганизмов, полученные в нижних отделах ЖКТ, передаются в слизистые других биотопов, в частности в респираторный тракт [55].

Это позволяет предположить, что воздействие на микробиоту кишечника может быть удобным инструментом для профилактики не только желудочно-кишечных, но и бронхолёгочных заболеваний. Ряд исследований демонстрирует такой эффект при использовании диеты с высоким содержанием клетчатки, что стимулирует реакцию дыхательных путей у мышей или при приеме пробиотиков в дородовом или раннем послеродовом периоде для профилактики не только атопической экземы, но и бронхиальной астмы [307, 253, 170, 319]. Имеющиеся данные подтверждают снижение риска развития, продолжительности и выраженности симптомов

респираторных инфекций у детей, принимающих пробиотические препараты, однако, этот эффект штаммоспецифичен [50].

В биотопах человека функционируют устойчивые к инфекции молекулярно-клеточные компартменты, включающие пробиотические бактерии, синтезирующие лектиновые системы с разнообразным антипатогенным потенциалом [71]. Углубленное изучение механизмов участия микрофлоры биотопов в системе мукозального иммунитета позволило установить способность лектинов облигатных бактерий распознавать и связывать при развитии патологических состояний гликаны муцинов с остатками D-галактозамина или нейраминовой кислоты (NeuNAc-, Neu5NAc-) с участием системы комплемента [70, 71].

При совместном культивировании бифидобактерий и клеток кишечного мукозального барьера, последние продуцируют повышенные уровни комплемента C3a, при этом бифидобактерии регулируют активность некоторых участвующих в воспалении генов. *Bifidobacterium breve* IPLA20004 могут способствовать рекрутированию клеток врожденного иммунитета в мукозальную оболочку [284].

В ряде работ отечественных и зарубежных авторов показано влияние отдельных пробиотических штаммов на состояние мукозального иммунитета, а также продемонстрированы клинические эффекты такого воздействия, приняты международные согласительные документы, закрепляющие целесообразность применения пробиотиков, как у здоровых, так и у больных детей [13, 14, 174, 199, 200, 214, 261, 291, 308]. В частности, показано усиление фагоцитарной активности и выработки sIgA у детей, принимавших *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12) [67].

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 casei* штаммов Shirota и DN-114001 [203, 276, 317]. Влияние штамма *L. casei* DN-114001 на мукозальный иммунитет детей доказано на примере статистически достоверного нарастания уровня sIgA в слюне [29, 258].

Общеизвестен профилактический эффект некоторых пробиотических штаммов, таких как уже упоминавшаяся LGG, а также *Saccharomyces boulardii* в отношении ААД, в том числе обусловленной *Clostridium difficile*, что подтверждено мета-анализом 21 рандомизированного клинического исследования [257, 272, 273]. Пробиотики включены в стандарты лечения острой диареи [196, 201].

К настоящему времени известно 32 вида бифидумбактерий и 56 видов лактобактерий, их эффекты различаются, более того, они штаммоспецифичны. Так у LGG, помимо перечисленных эффектов профилактики и лечения диареи, доказана способность снижать вероятность формирования аллергической патологии, у *L. reuteri* SD2112 – иммуотропное и антидиарейное действие, *L. acidophilus* NCFM, а также Bif. Lactis BB12 – снижение непереносимости лактозы, лечение респираторных и кишечных инфекций [227]. Имеются данные о том, что *L. salivarius* UCC118 повышает эффективность комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника [2, 3].

Это обуславливает необходимость детального изучения свойств отдельных пробиотических штаммов и их комбинаций в тех или иных клинических ситуациях.

Крайне важной составляющей системы местного иммунитета являются антимикробные пептиды (АМП), играющие ключевую роль в формировании первой линии защиты организма от инфекций [83, 193]. В настоящее время открыты, описаны и изучены свойства более 940 АМП [7]. Клетки, синтезирующие эти цитотоксичные соединения, обладают механизмами защиты от их воздействия, так как АМП синтезируются в составе

неактивного белка-предшественника, далее приобретая токсические свойства. [307]. Своими свойствами АМП, по мнению исследователей, обязаны высокому содержанию аргинина и лизина, а также гидрофобным аминокислотным остаткам, которые составляют в их молекулярной массе до 30% [183, 206, 314].

АМП обладают рядом доказанных биологических эффектов: антибактериальное, противовирусное и противогрибковое действие, некоторые обладают и противоопухолевыми свойствами. Антимикробное действие их осуществляется путем нарушения структуры или функции клеточной мембраны микроорганизмов, эти вещества в норме и при патологии выявляются в эпителиальных тканях, фагоцитирующих клетках и биологических жидкостях [167]. Антимикробное действие пептидов непосредственно реализуется в форме электростатического взаимодействия положительно заряженной молекулы пептида с отрицательно заряженными компонентами клеточной мембраны микроорганизма. [7]. Еще одним фактором, обуславливающим селективность действия АМП, является отсутствие холестерина в мембранах бактериальных клеток из-за чего образование пор антимикробными пептидами в нем происходит легче, чем в мембранах клеток макроорганизма. [204].

В отличие от большинства классических антибиотиков, являющихся продуктами вторичного метаболизма, большинство АМП синтезируются непосредственно на рибосомах [102].

Однако АМП имеют также иммуномодулирующий и репаративный эффекты, регулируя продукцию цитокинов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток, стимулируют заживление ран и клеточную пролиферацию [166].

Учитывая увеличивающуюся резистентность бактерий и грибов к классическим антиинфекционным препаратам, всё больше растёт интерес к пептидным антибиотикам и/или их синтетическим аналогам.

Антимикробные пептиды могут воздействовать на структурные элементы бактериальных клеток, например клеточной стенки, проявляя антибиотикоподобные свойства. Такие АМП называют лантибиотиками, в их структуре содержится аминокислотный остаток лантионина, а также ненасыщенных (дегидратированных) аминокислотных остатков, таких как дегидроаланин, дегидробутирин и других [175]. В частности, такой пептид как мерсацидин влияет на синтез пептидогликанов [218].

Дополнительный механизм действия характерен для пептида низина, также относящегося к лантибиотикам, который кроме формирования пор в клеточной мембране также ингибирует синтез клеточной стенки микроорганизма. У АМП ванкомицина схожий с мерсацидином и низином механизм действия. Однако, обнаруженные в последние годы бактерии, устойчивые к воздействию ванкомицина, остаются чувствительными к низину и мерсацидину. Объясняется это участием разных сайтов связывания пептидов с липидом II клеточной стенки [231].

В настоящее время рядом фармацевтических компаний проводится разработка препаратов на основе АМП, основными проблемами при этом являются высокая себестоимость, чувствительность к действию протеолитических ферментов макроорганизма, а также гемолитический эффект [95]. Называются такие непатентованные наименования как омиганан, MX594AN, hIF1-11, P113/P113D и другие [180, 192, 259].

Таким образом, перспективы профилактики и лечения многих инфекционных заболеваний кроются в обоснованном и дифференцированном назначении пробиотических штаммов, что, как мы показали, стимулирует иммунный ответ во всех отделах мукозальной иммунной системы, а также использование препаратов на основе АМП, в том числе лантибиотиков, что позволяет преодолевать чрезвычайно актуальную проблему антибиотикорезистентности.

1.3. Современные проблемы диагностики, профилактики и лечения острых инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов, пути их решения.

В современном здравоохранении принята унификация подходов к диагностике и лечению заболеваний на основе клинических рекомендаций, протоколов и стандартов, что должно способствовать повышению качества медицинской помощи и ее экономической эффективности, предупреждению назначения лекарственных средств с недоказанным клиническим эффектом, гипердиагностики и полипрагмазии [73, 74]. Концепция развития отечественного здравоохранения предусматривает создание системы, позволяющей оказывать доступную и качественную медицинскую помощь на основе единых требований и подходов [66]. Принципиальным моментом в этом отношении является получение гражданами равнодоступной медицинской помощи на основе федеральных государственных стандартов качества медицинских услуг [143].

Наиболее совершенной формой стандартов медицинской помощи считаются клинические рекомендации, это документы рекомендательного характера, содержащие сжатую информацию по диагностике и лечению заболеваний, обычно в структурированном виде. Рекомендации должны включать в себя методы диагностики и лечения только с доказанной эффективностью и безопасностью [74]. Более того, клинические рекомендации высокого уровня должны содержать сведения об уровне доказательности назначения, от наиболее доказанных (уровень А) до наименее доказанных (уровень С) в соответствии с общепринятыми международным сообществом критериями [16].

В РФ в соответствии с международной методологией разработано около 360 клинических рекомендаций по наиболее распространенным заболеваниям взрослых и детей [116]. Важно, чтобы в них были бы четко обозначены цели использования, методы и технологии разработки, а

содержание способствовало бы быстрой ориентировке врача в постановке диагноза и выборе тактики лечения. Предполагается, что с 2019 г. врачи во всех регионах России будут работать по национальной системе клинических рекомендаций при основных заболеваниях [115].

Острые респираторные инфекции – самый распространенный класс заболеваний населения, особенно детей, которые переносят от 3 до 8 эпизодов в год. Особенно высока заболеваемость в детских дошкольных учреждениях в период адаптации, сезонный пик заболеваемости острыми инфекциями приходится на февраль-март [48]. Представляется закономерным, что в наибольшей степени разработаны клинические рекомендации именно в отношении острых респираторных инфекций.

«Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит)» разработаны профессиональной ассоциацией детских врачей Союза педиатров России, актуализированы и согласованы с главным внештатным специалистом по инфекционным болезням у детей Минздрава России, рассмотрены, утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России [131].

В соответствии международно признанными требованиями рекомендации предваряются описанием методологии, включая методы сбора и оценки доказательств, валидации рекомендаций и схемы оценки их уровня. В документе острая респираторная вирусная инфекция охарактеризована как самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, обуславливающая синдром катара верхних дыхательных путей, протекающий с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности. При этом самого термина ОРВИ предлагается избегать, применяя вместо него диагноз «острый назофарингит», при этом поражения респираторного тракта иной локализации (тонзиллит, синусит, трахеит, бронхит) предлагается рассматривать отдельно [131].

Нужно отметить, что приведенное определение ОРВИ/острого назофарингита находится в противоречии с клиническими рекомендациями «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов России в 2014 г., в которых используется Международная классификация болезней X пересмотра и к группе ОРВИ относят не только острый назофарингит, но и фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, а также острую инфекцию верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (J00-J06) [99].

Кроме того, клинические рекомендации, утвержденные Съездом Педиатров России в 2015 г. противоречат рекомендациям, утвержденным Союзом педиатров России и согласованным Министерством Здравоохранения России «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей» в 2016 г., где так указывается, что понятие ОРВИ суммирует приведенные выше нозологические формы, однако, тем не менее самого диагноза «ОРВИ» рекомендуется избегать [100].

В англоязычной литературе применяется термин «common cold» – общая простуда [146, 150, 225, 288]. В руководстве, представленном на сайте Академии семейной медицины США в качестве синонима данного состояния, дается термин «инфекция верхних отделов респираторного тракта». Основным возбудителем назван риновирус, а симптомами – лихорадка, кашель, ринорея, заложенность носа, боль в горле, головная боль и миалгии [188, 304]. Большинство симптомов проходит в течение одной недели, но кашель может сохраняться дольше [301]. Таким образом, и в этом документе симптоматика простуды или ОРВИ выходит за рамки острого назофарингита.

Общий осмотр подразумевает оценку общего состояния, физического развития ребенка, подсчет частоты дыхания, сердечных сокращений, осмотр верхних дыхательных путей и зева, осмотр, пальпацию и перкуссию грудной

клетки, аускультацию легких, пальпацию живота. Всем пациентам с симптомами ОРВИ рекомендуется проводить отоскопию [100].

В комплекс исследований при ОРВИ рекомендуется включать анализ мочи (у детей до 3 лет в связи высокой частотой и неспецифичностью симптоматики инфекции мочевых путей), анализ крови при выраженности общих симптомов. Показаниями для рентгенографии органов грудной клетки считаются сохранение фебрильной температуры более 3 дней, наличие в анализе крови высоких уровней маркеров воспаления, выявление физикальных симптомов пневмонии.

Рутинное вирусологическое и/или бактериологическое обследование всех пациентов не имеет смысла, так как не влияет на выбор лечения, исключение составляет экспресс-тест на грипп у высоко лихорадящих детей и экспресс-тест на стрептококк при тонзиллите [131]. В Федеральных клинических рекомендациях для взрослых указывается, что инструментальные исследования при неосложненном течении ОРВИ не показаны, а данные по валидности критериев оценки степени тяжести лабораторной диагностики отсутствуют [99].

Принципиальным вопросом является объем медикаментозной помощи при ОРВИ, так как многие исследования показывают избыточность и необоснованность назначений, как практическими врачами, так и самими пациентами при самолечении. При этом изучалась эффективность и безопасность применения при инфекциях верхних отделов респираторного тракта антибиотиков, противовирусных, обезболивающих и противовоспалительных препаратов, антигистаминных, сосудосуживающих, витамина С, эхинацеи и других растительных средств, а также цинка [265, 189, 151, 184, 256, 124, 244, 245, 211, 225].

Согласно опубликованным данным большинство перечисленных средств не имеет доказанной эффективности. В частности, все рекомендации отрицают эффективность антибиотиков в лечении неосложненной ОРВИ. Эта

рекомендация сохраняет силу в том числе, если заболевание сопровождается в первые 10-14 дней болезни риносинуситом, конъюнктивитом, ларингитом, крупом, бронхитом, бронхообструктивным синдромом [209].

Не имеет оснований и мнение о том, что их назначение снижает риск развития бактериальных осложнений, более того, угнетение облигатной флоры антибиотиками ведет к нарушению колонизационной резистентности биотопов и возрастанию риска осложнений [100, 151].

В отечественных рекомендациях указывается, что противовирусная терапия при ОРВИ в большинстве случаев не требуется, хотя указывается что детям до 7 лет «может быть оправдано» введение интерферона-альфа в свечах или интраназально, согласно рекомендациям Союза педиатров России, применение интерферогенов при ОРВИ не оправдано [131]. В то же время применение индукторов интерферона может быть оправдано в отдельных клинических группах – у часто болеющих детей, а так же при наличии фоновой патологии, герпетической инфекции [23, 31, 88].

Клинические рекомендации МЗ РФ, 2016 прямо указывают, что противовирусные препараты с иммуотропным действием при ОРВИ не оказывают значимого клинического эффекта, их назначение нецелесообразно [131]. В зарубежных рекомендациях и руководствах упоминания о целесообразности применения интерферонов и интерферогенов при простуде нами не обнаружено.

Основным направлением в лечении ОРВИ, согласно всем изученным нами документам является симптоматическая (поддерживающая) терапия. Адекватная гидратация целесообразна во всех отношениях: она уменьшает интоксикацию, способствует разжижению секретов и облегчает их отхождение [100]. Из-за недоказанной эффективности не рекомендуется детям с ОРВИ назначать аскорбиновую кислоту, антигистаминные препараты, особенно 1 поколения [211, 289, 290].

При ликвидации заложенности носа предпочтение отдается элиминационной терапии путем введения в нос физиологического раствора либо спреев с ним 2-3 раза в день, что обеспечивает удаление слизи и восстановление работы мерцательного эпителия, детям раннего возраста при обильном отделяемом предварительно показана аспирация слизи из носа ручным отсосом с последующим введением физиологического раствора.

Сосудосуживающие капли – деконгестанты (фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин) назначаются коротким курсом до 5 дней или симптоматически для уменьшения заложенности носа и восстановления функции слуховой трубы [124, 289]. Системные деконгестанты разрешены только с 12-летнего возраста [114].

Для снижения температуры тела лихорадящего ребенка рекомендуется раскрыть, обтереть водой $T^{\circ} 25-30^{\circ}\text{C}$. С целью снижения температуры тела у детей рекомендуется применение только двух препаратов: парацетамол до 60 мг/кг/сут и ибупрофен до 30 мг/кг/сут [100].

При кашле не рекомендуются противокашлевые, отхаркивающие, муколитики ввиду неэффективности. В качестве наиболее эффективного метода купирования кашля при фарингите Федеральными клиническими рекомендациями предлагается туалет носа, теплое питье и использование леденцов или пастилок с антисептиками [131]. Однако паровые и аэрозольные ингаляции в этих случаях не рекомендуются [288].

В абсолютном большинстве случаев лечение ОРВИ должно осуществляться в амбулаторных условиях, однако в ряде случаев, к которым относятся фебрильная лихорадка у детей до 3-месячного возраста, сопорозное состояние и неспособность принимать жидкость, тяжелое обезвоживание; дыхательная и сердечная недостаточность, фебрильные судороги более 15 минут или повторяющиеся в течение 24 часов, подозрение на тяжелую бактериальную инфекцию, насыщение крови кислородом $<92\%$ [131].

До настоящего времени не разработаны эффективные методы профилактики ОРВИ, различными исследователями предлагается закаливание, иммуномодуляторы, бактериальные лизаты, однако доказательств достоверного снижения заболеваемости недостаточно [256, 244]. Вакцинопрофилактика осуществляется только в отношении гриппа. К санитарно-гигиеническим мероприятиям по профилактике ОРВИ у детей, согласно рекомендациям Американской академии педиатрии, относят гигиену рук, дыхания и кашля с использованием одноразовых респираторов, средства для обработки рук, в том числе на спиртовой основе и мыло [275].

Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ также разработаны на международном и национальном уровнях [36, 60, 61, 200, 202, 293].

В Европейских рекомендациях общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), а также детских инфекционистов (ESPID) используется термин острый гастроэнтерит, который определяется как разжиженный стул и/или увеличение частоты стула (больше 3 дефекаций за 24 ч), в сочетании или без лихорадки либо рвоты [199]. В информационном бюллетене ВОЗ для обозначения ОКИ используется термин диарея, которая также определяется как неоформленный или жидкий стул три или более раз в день (или чаще чем обычно для конкретного человека), при этом подчеркивается, что оформленный учащенный стул не может рассматриваться как диарея [36]. Кроме того, в качестве критерия диареи в педиатрической практике предлагается и объем испражнений, который при этом состоянии превышает 10 мл/кг/сут. В Российской Федерации для обозначения острой инфекционной диареи традиционно используется термин ОКИ [26]. Острая диарея имеет продолжительность до 7 дней, затяжная – от 7 до 14 дней [202].

Основными этиологическими факторами ОКИ/ОГЭ/острой диареи во всем мире считается ротавирусная и норовирусная инфекции [15, 109, 140,

172, 276]. Тем не менее, в регионах с теплым климатом сохраняется значительная роль бактериальных возбудителей ОКИ *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и некоторых других [127, 129].

Авторы отметили высокую частоту (45,5%) микст-инфекции. Чаще всего встречалась ассоциация вирусов (ротавирус с норовирусом или астровирусом), а также с бактериальной инфекцией (сальмонелла, шигелла, энтероинвазивная кишечная палочка, кампилобактер) [45]. В Европейском консенсусе по диагностике и лечению ОКИ отмечается высокая частота – до 45,5% микст-инфекции, при этом отмечаются ассоциации вирусов с вирусами или с бактериальными возбудителями [201].

Основными этиологическими факторами затяжной диареи являются: *Norovirus*, *Astrovirus*, *Escherichia coli*, *Lambliа*, *Cryptosporidium* и *Entamoeba histolytica* [201].

Сезонный пик заболеваемости ОКИ вирусной этиологии приходится на зимне-весенний период, бактериальной – на летне-осенний [145].

Различными группами экспертов предлагаются разные подходы к классификации диарей. Так в рекомендациях ВОЗ предлагается деление диареи на острую водянистую - продолжается несколько часов или дней, острую кровавую и затяжную - продолжается 14 и более дней [36]. Эксперты ERGHAN предлагают классифицировать диарею по степени регидратации – легкая, средняя, тяжелая, а бактериальную или вирусную этиологию предположительно определять по клиническим и эпидемиологическим признакам [199, 246].

Новокшоновым А.А. и соавт. в основу классификации предложено заложить патогенетический принцип - тип диареи – инвазивная (экссудативная), секреторная, осмотическая и в зависимости от него модифицировать терапию. Кроме того, в зависимости от наличия симптоматики, характеризующей уровень поражения ЖКТ, предлагается топический принцип классификации: гастрит, энтерит, колит, а также

гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит [109]. Общим для всех перечисленных классификаций ОКИ/ОГЭ/диареи является оценка степени обезвоживания или дегидратации. Выделяют три степени дегидратации: тяжелая (как минимум, два из следующих признаков: заторможенность/бессознательное состояние; запавшие глаза; больной не может пить или пьет плохо; после щипка кожа очень медленно (≥ 2 секунд) возвращается в первоначальное состояние), умеренная (беспокойное поведение, раздражительность; запавшие глаза; больной пьет с жадностью, испытывает жажду), дегидратация минимальная или отсутствует (недостаточно признаков для причисления к умеренной или тяжелой дегидратации) [202]. Более объективным, но менее доступным методом оценки дегидратации является процент потери массы тела: свыше 9% при тяжелой, 3-9% при средней, менее 3% при легкой дегидратации или ее отсутствии [300]. Отмечается, что в большинстве случаев не удается установить потерю массы тела, так как неизвестна масса тела непосредственно перед началом ОКИ.

Ведущими симптомами ОКИ являются диарея, эксикоз и интоксикация, поэтому при клиническом осмотре обращается внимание именно на оценку этих проявлений. В связи с этим, общий осмотр должен включать:

- оценку общего состояния (возбуждение, вялость, сопор), температуры тела;
- состояния кожного покрова (цвет, тургор, время расправления кожной складки, наполнения капилляров);
- частота дыхания (учащение при дегидратации);
- пальпация живота (болезненность, урчание, ригидность при инвагинации);
- частота мочеиспускания и диурез (снижение при дегидратации и почечной недостаточности);

- частота рвоты;
- частота стула, объём, характер, примеси.

Согласно рекомендациям EPGHAN этиологическую диагностику целесообразно проводить только по особым эпидемиологическим показаниям, а также в случаях тяжелого либо хронического течения [202]. По консенсусу Всемирной Гастроэнтерологической Организации, 2008 (WGO) микробиологическое исследование показано больным с тяжелыми и генерализованными формами ОКИ, с наличием крови в кале, при эпидемических вспышках, при персистирующих диареях [312]. Отечественными рекомендациями предполагается установление этиологии диареи, при этом наиболее оптимальным признается использование методов экспресс-диагностики, хотя и указывается, что на практике это невозможно и лечение назначается исходя из клинических и эпидемиологических признаков [106].

За рубежом довольно широко используется шкала признаков M.H. Gorelick, включающая ряд признаков: изменение общего состояния (вида) пациента; наличие слез; капиллярная реперфузия > 2 секунд; запавшие глаза; снижение диуреза; состояние кожи и слизистых; частота и наполнение пульса; нарушения дыхания [198].

Из лабораторных тестов европейскими экспертами рекомендуется определение содержания бикарбонатов и электролитов крови при умеренной и тяжелой дегидратации [202]. В отечественных рекомендациях предусматривается проведение при обращении пациента общего анализа крови (лейкоцитоз, лейкоформула, гематокрит), общего анализа мочи (плотность, белок, лейкоциты, эритроциты), копроцитограммы [106].

Все современные отечественные и международные рекомендации по лечению ОКИ включают три направления, эффективность которых доказана – регидратация и восстановление электролитных нарушений, пробиотики, сорбенты-мукоцитопротекторы [30, 35]. Однако, в некоторых из них

дополнительно предлагается использовать те или иные препараты. В частности эксперты ВОЗ считают обоснованными добавки цинка, которые, по их мнению, уменьшают продолжительность диареи на 25% и приводят к уменьшению объема стула на 30% [35].

К пробиотикам с доказанной эффективностью при ОКИ у детей относят LGG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм DSM 17938, а также инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus* [293, 296]. При этом эффективность ряда других пробиотических бактерий, в основном относящихся к видам *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, продолжает изучаться [169, 148, 255, 293].

Среди сорбентов-мукоцитопротекторов наиболее изученным соединением при диарее является диоктаэдрический смектит. Показано, что на фоне его приема уменьшается частота стула и его масса. Согласно результатам мета-анализа, включающего шесть рандомизированных клинических исследований, применение диоктаэдрического смектита существенно снижает продолжительность диареи по сравнению с использованием плацебо. Вероятность излечения на 3-й день терапии смектитом диоктаэдрическим существенно выше, чем в контрольной группе [297, 298, 308].

Использование противодиарейных средств типа лоперамида при ОКИ противопоказано, так как подавление перистальтики ЖКТ может вызвать парез кишечника, способствовать усугублению интоксикации, повышает риск развития осложнений, в том числе перфораций, острой почечной недостаточности.

Отечественные авторы считают обоснованным применение при вирусных ОКИ противовирусных препаратов, таких как аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону человека, интерферон альфа-2b в сочетании с таурином, умифеновир, что отражено, в частности в Клинических рекомендациях, разработанных Научно-исследовательским Институтом

Детских инфекций и утвержденных профильной комиссией МЗ РФ [60, 61, 72].

Кроме того, современной тенденцией является ограничение показаний к применению антибиотиков. Их использование не только не ускоряет выздоровление, но и усугубляет нарушения биоценоза, приводит к развитию ААД, синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), длительному бактерионосительству. Показаниями к назначению антибактериальных средств при ОКИ являются шигеллёз, амебиаз, брюшной тиф, холера средне-тяжелые и тяжелые формы, в сочетании с одним из следующих факторов: возраст ребенка до 1 года, иммуносупрессия, в том числе при ВИЧ-инфекции, химио- и лучевой терапии, длительная терапия глюкокортикостероидами; заболевания крови (гемолитические анемии, гемоглобинопатии); органическая патология ЦНС; внутрибольничное инфицирование, гемоколит а так же в случае развития вторичных бактериальных осложнений, системного воспалительного ответа [154, 199].

Лечение ОКИ в большинстве случаев должно осуществляться в амбулаторных условиях, показаниями к госпитализации при инфекционных диареях являются выраженное обезвоживание, угнетение сознания, сопор, ранний возраст пациента, отягощенный преморбидный фон, лихорадка 38°C для детей 3 месяцев или 39°C для детей от 3 до 36 месяцев, видимая кровь в стуле, упорная (повторная) рвота, отсутствие эффекта от оральной регидратации и амбулаторного лечения в течение 48 часов, тяжелое общее состояние с расстройством гемодинамики, недостаточностью органов и систем, эпидемиологические и социальные показания [60].

Специфическая профилактика осуществляется только в отношении ротавирусной инфекции, неспецифическая профилактика заключается в соблюдении санитарно-гигиенического режима, мытье рук, смене одежды медперсонала при проведении осмотра больных.

Таким образом, мы проанализировали отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ведению детей с острыми респираторными и кишечными инфекциями. Обращает на себя внимание, что по ряду компонентов обследования, лечения и профилактики они совпадают. В плане клинического обследования это оценка общего состояния больного, цвета и тургора кожного покрова, частоты дыхания, пальпация живота. Лабораторное обследование в случае выраженности общих симптомов при ОРИ и наличия симптомов дегидратации при ОКИ должно включать общий анализ крови и мочи. Этиологическая диагностика и в том, и в другом случае в рутинной клинической практике не проводится.

В плане лечения общим является признание нецелесообразности антибиотикотерапии в большинстве случаев, показания к ней при ОКИ и ОРИ обговариваются отдельно. В отечественных рекомендациях при обоих заболеваниях допускается применение противовирусных средств и индукторов интерферона. В лечении и ОКИ, и ОРИ основным направлением является адекватная гидратация, в обоих случаях в рекомендации включаются жаропонижающие и другая симптоматическая терапия. Для профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта и пищеварительной системы предлагается использовать пробиотики с доказанным эффектом. Клинические рекомендации по лечению ОКИ и ОРИ на сегодняшний день не учитывают высокую частоту поражения респираторного тракта при ОКИ или желудочно-кишечных при ОРИ, однако очевидно, что имеется общая основа для разработки универсального документа по ведению детей с острыми инфекциями, протекающими с СПРиЖКТ.

Таким образом, новой реальностью современной клинической и научной педиатрии стали инфекции с СПРиЖКТ. В абсолютном большинстве они обусловлены вирусными агентами и связаны либо с

биологическими особенностями возбудителя, либо с сочетанным инфицированием.

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. Не изучены вопросы иммуногенеза инфекций, протекающих с СПРиЖКТ.

Вместе с тем, в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекций с СПРиЖКТ, что затрудняет оценку состояния больных, назначение рациональной терапии, избегая гипердиагностики и полипрагмазии

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

2.1. Объект и дизайн исследования

Исследование проводилось в 2010–2018 гг. на базах Детской инфекционной больницы №5 Департамента здравоохранения г. Москвы (до 2012 г.) и инфекционных клинических больниц №1 и №2 Департамента здравоохранения г. Москвы (с 2012 г.). Для выполнения эпидемиологического и клиничко-анамнестического этапов в исследование было включено 4842 ребенка в возрасте от 3 мес. до 14 лет с клиникой ОКИ, ОРИ и сочетанной симптоматикой. На данном этапе по охвату единиц совокупности исследование было сплошным, то есть в него включались все дети, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев исключения. После разработки на основании полученных данных прогностического и лечебно-профилактического алгоритмов на клиничко-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 клиничко-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

Средний возраст обследованных больных составил $3,9 \pm 0,8$ лет. В гендерной структуре мальчики несколько преобладали над девочками. Возрастная и гендерная структура на клинико-фармакологическом этапе не отличалась существенно от эпидемиологического и клинико-анамнестического этапов.

Диагноз 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» [22]. При оценке тяжести течения ОКИ выделяли три степени: легкую, среднюю и тяжелую. При оценке состояния детей и тяжести течения заболевания нами учитывались уровень и длительность гипертермии, кратность и консистенция стула по дням заболевания, наличие в стуле примесей слизи и крови, выраженность и длительность рвоты, степень эксикоза, выраженность токсикоза, наличие и локализация болей в животе, катаральные явления, кожная сыпь, наличие головных болей, миалгий и артралгий, частота сердечных сокращений, дыхательных движений, измерялось артериальное давление.

Диагностика ОРИ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Национального научного общества инфекционистов России,

2014 г. и Клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации [99, 100].

Критерием включения в исследование давность заболевания не более 2 суток, наличие в остром периоде инфекционного заболевания клинической картины ОКИ или ОРИ. Затем, в зависимости от развития картины сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов, дети разделялись на группы сравнения. Информированное согласие представителей ребенка (родители, опекуны) на проведение исследования.

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

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели исследования и включает последовательное применение методов научного анализа с целью решения поставленных задач.

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

Таблица 2. Этапы исследования и их содержание.

I. Эпидемиологический, n=4842	II. Клинико-анамнестический, n=4842	III. Иммунологический, n=139	IV. Клинико-фармакологический, n=176
- изучение частоты этиологической структуры	-изучение особенностей течения	- изучение особенностей врожденного	- сравнительная оценка эффективности

инфекций с СПРиЖКТ, - эпидемиологическая характеристика острых инфекций с СПРиЖКТ у детей	инфекций с СПРиЖКТ, - оценка особенностей преморбидного фона у детей с СПРиЖКТ	иммунитета у детей с СПРиЖКТ - изучение взаимосвязи мукозального иммунитета дыхательной и пищеварительной систем у детей с СПРиЖКТ	включения иммунокорректирующих средств в комплекс терапии детей с СПРиЖКТ - разработка комплекса реабилитационных мероприятий для детей, перенесших инфекции с СПРиЖКТ
---	--	--	--

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.

2.2. Клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Исследование эпидемиологических и клинических особенностей острых инфекций, протекающих с СПРиЖКТ выполнено путем сплошного

обследования детей, поступающих в инфекционные стационары и отвечающих критериям включения. Дизайн в этой части работы является сравнительным открытым рандомизированным с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных и статистических методов исследования.

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. С целью более объективной оценки состояния пациентов 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» [216].

Этиологическая верификация ОКИ и ОРИ проводилась на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. (Центр молекулярной диагностики, заведующий к.м.н. Шипулин Г.А., к.м.н. Шагин Д.А.).

Вирусная этиология диареи подтверждалась дважды: в момент госпитализации и перед выпиской из стационара. Для одновременной детекции рота- и аденовирусных антигенов в фекалиях с 2013 года использовалась иммунохроматографическая тест-система «RIDA®Quick Rotavirus/Adenovirus Combi» (R-biopharm AG, Германия). Кроме этого, для подтверждения ротавирусной этиологии ОКИ у ряда 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 двухкратно, а 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 РНГА с сальмонеллезными, шигеллезными и иерсиниозными диагностикумами. У части детей фекалии обследовали с помощью реакции латексагглютинации для определения токсинов А и В *S. difficile*.

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), который обеспечивает выявление специфических

фрагментов нуклеиновых кислот следующих возбудителей ОРВИ: респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytial virus – hRSv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenza virus – hPiv), коронавируса (human Coronavirus – hCov), метапневмовируса (human Metapneumovirus – hMpv), риновируса (human Rinovirus – hRv), аденовирусов групп В, С, Е (human Adenovirus В, С, Е – hAdv) и бокавируса (human Bocavirus – hBov). Молекулярно-биологические методы признаются наиболее достоверными в диагностике этиологии ОРВИ [8].

Пороговая чувствительность метода при исследовании мазков из полости носа и ротоглотки для РС-вируса, метапневмовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов и бокавирусов составляет 1×10^3 геномэквивалент/миллилитр (ГЭ/мл), для коронавирусов 1×10^4 ГЭ/мл, аденовирусов 5×10^3 ГЭ/мл.

Материалом для исследования служили пробы, полученные из клинического материала (мазки из носоглотки). Забор материала проводился в первые сутки поступления пациента в стационар. Мазки брали с помощью сухих стерильных зондов с ватными тампонами. Если полость носа была заполнена слизью, перед процедурой проводили ее удаление. Зонд с ватным тампоном вводили легким движением по наружной стенке носа на глубину 2-3 см до нижней раковины. Затем, процедуру повторяли, проводя забор с задней стенки ротоглотки.

После забора материала тампон помещали в стерильную одноразовую пробирку с 500 мкл транспортной среды для хранения и транспортировки респираторных мазков. Использовали транспортную среду для хранения и транспортировки респираторных мазков (ТУ 9398–083–01897593–2009) – реагент для хранения мазков из полости носа и ротоглотки (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Конец зонда отламывали так, чтобы имелась возможность плотно закрыть крышку пробирки. Если мазки одновременно брали из полости носа и ротоглотки, то их совмещали в одной

пробирке. Образцы биологического материала замораживали и хранили до исследования при температуре - 200°C.

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.

Порядок интерпретации результатов был следующий: ДНК/РНК возбудителя обнаружена, если в таблице результатов по соответствующему каналу определено значение порогового цикла для данной пробы. При этом кривая флуоресценции данной пробы должна пересекать пороговую линию на участке характерного экспоненциального подъема флуоресценции. ДНК/РНК возбудителя не обнаружены, если в таблице результатов по соответствующему каналу отсутствует значение Сt (порогового цикла) (кривая флуоресценции не пересекает пороговую линию), а в таблице результатов по каналу для флюорофора FAM определено значение порогового цикла Сt, не превышающего указанное (граничное) значение.

Результат анализа считали невалидным, если для данной пробы отсутствовало значение Ct по соответствующему каналу детекции, и по каналу FAM/Green значение Ct также отсутствовало или превышало указанное граничное значение. В этом случае исследование проводили повторно с этапа экстракции ДНК/РНК.

Результат ПЦР-исследования считали достоверным, если были получены правильные результаты для положительного и отрицательного контролей амплификации и отрицательного контроля экстракции ДНК/РНК в соответствии с таблицей оценки результатов контрольных реакций.

При помощи метода ИФА определяли в крови концентрацию IgM и IgG цитомегаловирусу, Эпштейна-Барр-вирусу, герпес-вирусам I, II, VI типов, хламидийной, микоплазменной инфекции.

Вирусная этиология диареи подтверждалась тремя методами, которые проводились дважды: при поступлении и перед выпиской из стационара: иммунохроматографической тест-системой «RIDA[®]Quick Rotavirus/Adenovirus Combi» (R-biopharm AG, Германия) для одновременной детекции рота- и аденовирусных антигенов в фекалиях; реакцией непрямой гемагглютинации с живым эритроцитарным ротавирусным диагностикумом «Рота-тест» (НПО «Ростэпидкомплекс», г. Ростов-на-Дону, РУ № 91/317/14) и ПЦР-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на наличие нуклеиновой кислоты адено-, энтеро-, ротавирусов А и С, коро-, астро-, реовирусов.

С целью идентификации бактериальных возбудителей ОКИ проводилось двухкратное бактериологическое обследование фекалий всех пациентов в момент госпитализации с последующими контрольными посевами в случае выделения патогенных энтеробактерий, а также выявление бактерий возбудителей ОКИ молекулярно-генетическим методом (ПЦР). При отрицательных результатах в вышеназванных исследованиях на

5-7 сутки болезни выполнялось серологическое исследование крови в РПГА с сальмонеллезными, шигеллезными и иерсиниозными диагностикумами.

В ходе клинико-фармакологического этапа исследования проводилась оценка эффективности применения пробиотических комплексов для профилактики и лечения нарушений микробиоценоза кишечника и развития СПРиЖКТ у детей с ОРИ и ОКИ. Нами в процессе выполнения работы были опровергнуты 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, бактерия способна продуцировать не менее 10 бактериоцинов в отношении ряда клинически значимых патогенов – *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, бактерий кишечной группы [248]. 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 [177, 260].

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 для заболевания детям из группы риска по развитию СПРиЖКТ 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 СПРиЖКТ 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 [30].

Данный 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* [37]. 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.

Для выявления изменений биоценоза и их динамики в процессе лечения использовался 16s-гибридомный анализ образцов фекалий больных детей (совместно с Карасевым А.В. руководитель ООО “Кномикс”)

Исследование проведено с помощью секвенирования последовательностей фрагмента микробного гена 16S рРНК по образцам

кала, собранным до и после курса лечения. Образцы были собраны в три временные точки:

- 1-я точка. - в первый день проведения антибактериальной терапии (на 1-4 сутки от начала заболевания);
- 2-я точка. – в день окончания антибактериальной терапии и выписки из стационара (на 6-11 сутки от начала заболевания);
- 3-я точка. - через 14 дней после окончания антибактериальной терапии на 21-24 сутки от начала заболевания.

Были изучена возрастная когорта больных 3-7 лет. В ходе статистического анализа данных определяли различия в динамике состава микробиома между группами, принимавшими и не принимавшими пробиотические препараты. Проведено также сравнение с группой здоровых детей (одна временная точка).

Методы. Пробоподготовка и секвенирование.

Замороженный образец кала (150-200 мг) помещался в пробирку 2 мл, куда добавляли стеклянные бусины (Sigma, США) диаметром 0,1 мм и 0,5 мм в соотношении 3:1. Затем добавляли 1 мл теплого 60°C лизирующего буфера (500мМ NaCl, 50мМ Tris-HCl, pH 8.0, 50мМ EDTA, 4% SDS), перемешивали на вортексе до однородного состояния и гомогенизировали с помощью MiniLys (Bertin Technologies, США) в течение 3 минут. Полученный лизат инкубировали при 70°C в течение 15 минут, после чего образцы центрифугировали 20 мин при 14000 об/мин. Один мл надосадочной жидкости отбирали в новые пробирки и ставили в лёд. К осадку повторно добавляли 1 мл лизирующего буфера и повторяли процесс гомогенизации. Надосадочные жидкости объединяли в пробирках 15 мл с добавлением 4 мл 96% этанола и 200 мкл 3М ацетата натрия. Инкубировали при -20°C не менее часа. После этого образцы центрифугировали при 14000 об/мин и +4°C 15 минут. Сформировавшийся осадок дважды промывали 80% этанолом, сушили при 53°C в течение 30-60 минут и растворяли в 200

мл стерилизованной воды milliQ. Раствор центрифугировали и перемещали в новые пробирки. В полученный раствор добавляли РНКазу А (5 мг/мл), далее инкубировали 1 час при 37°C. Далее к раствору добавляли хлороформ в соотношении 1:1, перемешивали на вортексе в течение 1 минуты и центрифугировали при 5000g в течение 5 минут. Жидкую фазу переносили в новую стерильную пробирку и использовали для разведения ПЦР. Полученный раствор ДНК хранили при -20°C.

Образцы выделенной ДНК разводили в 500 раз. Амплификацию переменного участка V4 гена 16S рРНК проводили в один раунд. Для амплификации был использован термоциклер Verity (Applied Biosystems) по следующей программе:

98°C 30 секунд

30 циклов: 98°C 15 секунд

58°C 15 секунд

72°C 15 секунд

72°C 1 минута.

Охлаждение 4°C

Очистку ПЦР продуктов проводили с помощью набора для выделения ДНК реакционных смесей Cleanup Mini (Евроген).

Концентрацию полученных библиотек 16S в растворе определяли с помощью флуориметра Qubit® (Invitrogen, США) с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity Assay Kit. Очищенные ампликоны смешивали эквимолярно в соответствии с полученными концентрациями. Качество приготовленной для секвенса библиотеки оценивали при помощи электрофореза в агарозном геле.

Дальнейшая подготовка образца к секвенированию и секвенирование пулированного образца осуществляли с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (500 циклов) и прибора MiSeq (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя. Первичная обработка (экстракция баркодов)

была проведена как описано ранее. После обрезания по баллу качества, объединение ридов проводилось с помощью пакета SeqPrep; итоговая длина ридов составила 252 пн.

Предобработка и первичный анализ данных

Сырые риды были предобработаны с использованием программного пакета QIIME v1.9.2 [234]. Низкокачественные концы были обрезаны с использованием функции `split_libraries_fastq.py` (с порогом по качеству `--phred_quality_threshold 19`), риды для которых после обрезания длина составила менее 75 процентов от исходной были выброшены из дальнейшего анализа. Далее было проведено картирование ридов на базу GreenGenes 13.5 [181] (с 97% степенью сходства между таксонами) с помощью функции `pick_closed_reference_otus.py` программы QIIME 1.9.1, в результате чего были получены таблицы представленности относительных таксономических единиц (ОТЕ). В дальнейшем анализе участвовали образцы, для которых на этом этапе имелось не менее 5000 ридов. Альфа-разнообразие было оценено после прореживания полученных таблиц представленности ОТЕ до 5000 ридов на образец по метрике Шеннона. Таблицы представленности на уровнях вида, рода, семейства и т. д. были получены путем суммирования представленности ОТЕ, принадлежащих соответствующей таксономической группе. Метаболический потенциал микробного сообщества был оценен с использованием программы PICRUST [234].

Кроме того, для определения микробного состава пробиотических препаратов и поиска штаммов из данных препаратов в образцах микробиоты участников исследования был применен алгоритм, позволяющий оценить состав сообщества на более детальном уровне по сравнению с ОТЕ. Данный подход заключался в применении к предобработанным (после обрезания низкокачественных концов) ридам алгоритма Deblur для получения представленности характерных последовательностей (англ. *representative sequences*). Далее проводилась

таксономическая классификация этих последовательностей с использованием классификатора, реализованного в программном пакете QIIME2 [161] и обученного по базе GreenGenes 13.5 [181] с 97% степенью сходства между таксонами.

В ходе исследования нами проводилась оценка альфа- и бета-разнообразия в результате терапии, изменение относительной представленности бактериальных таксонов; изменение метаболических путей и модулей микробиоты. Альфа-разнообразие оценивали с помощью индекса Шеннона. Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения образцов одной подгруппы, взятых в разные временные точки, использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения изменений альфа-разнообразия между двумя подгруппами пациентов применялся метод анализа ковариаций ANCOVA.

Бета-разнообразие определяли с помощью метрики UniFrac. Расстояние рассчитано на прореженных до 5000 видов образцах. Результаты визуализировались с помощью метода PCoA. 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. С помощью критерия Манна – Уитни сравнивались полученные значения между экспериментальной подгруппой и подгруппой сравнения.

Анализ относительной представленности каждого задетектированного бактериального таксона и функционального состава (относительной представленности групп генов и путей) проводился с помощью пакета ALDEx2 согласно исследованиям Fernandes et al., проведенным в 2014 г. в среде R. Для каждого исходного образца методом Монте-Карло были случайно сгенерированы 128 образцов из Дирихлемультиномиального

распределения с добавлением $\frac{1}{2}$ псевдоотсчета. (англ. pseudocount). К этим образцам применялось clr-преобразование (англ. centered log-ratio). Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся критерий Уэлча. Для образцов из разных временных подгрупп – парный критерий Стьюдента.

Для сравнения изменений между экспериментальной подгруппой и подгруппой сравнения – ANCOVA. Полученные р-значения были усреднены для каждой итерации генерирования. Для контроля за общим уровнем значимости была применена поправка Бенджамини – Хохберга на множественное сравнение – отдельно на каждом таксономическом уровне. В анализе участвовали только те таксоны, которые были представлены более чем в 15% образцов. Для сопоставления возраста и оценки по Бристольской шкале использовался критерий Вилкоксона; для всех остальных немикробиотных факторов – критерий Фишера. Порог значимости был установлен на уровне 0,05. Поправка на множественное сравнение была сделана по методу Бенджамини – Хохберга.

Определение интерферона I типа. Биоматериалом для исследования 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 «ИФН α ».

Для определения уровня ИФН III 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. Вначале полистирол микропланшет

сенсibilизировали, добавляя в лунки по 100 мкл моноклональных антител к ИФН- λ человека. Инкубация проводилась в течение 12 часов при температуре +4°C. После 3-кратной промывки и обработки раствором, содержащим детергент пробы сывороток, добавляли в лунки по 100 мкл и анализировали в парных пробах.

После 12 часов инкубации при температуре +4°C, лунки промывали и вносили биотиновый конъюгат антител, который связывался с ИФН- λ , конъюгированным с первыми антителами. После часовой инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся биотиновый конъюгат, и добавляли конъюгат стрептавидинпероксидаза хрена. После второй инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся стрептавидин, и в лунки вносили субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Интенсивность окрашивания, измеряли на фотометре (BIO-RAD Model 680, Япония) при длине волны 450 нм. Концентрация ИФН- λ в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 8 приготовленным разведениям стандарта. Используемый набор ИФА имел чувствительность 8 пг/мл, с размахом калибровочной кривой от 8 до 1000 пг/мл.

Катамнез оценивали через 3, 6, 12 месяцев на амбулаторном этапе после выписки пациентов из стационара, а также анализировали формы № 112/у (история развития ребенка). Учитывали частоту острых респираторных и кишечных заболеваний, нозологические формы, частоту госпитализаций в стационар, а также развитие функциональных расстройств и хронической патологии систем. Для объективизации оценки формы и констистенции стула использовалась Бристольская шкала (Meyers Scale) [238].

2.3. Статистические методы

Для решения целей и задач, поставленных в исследовании, нами применялись принятые в доказательной медицине методы анализа данных.

Согласно примененному дизайну исследования для получения статистически достоверных результатов исследования был рассчитан необходимый размер выборки по формуле:

$$n_1 (\text{количество случаев}) = \frac{[z_{\alpha} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{s}\right) \bar{p} \bar{q}} + z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \left(\frac{p_0 q_0}{s}\right)}]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

где: n_1 – необходимое минимальное количество случаев; s – количество пациентов контрольной группы на один случай; p_1 – пропорция случаев, у которых присутствует фактор экспозиции; q_1 – пропорция пациентов контрольной группы, у которых присутствует фактор экспозиции; z_{α} – 1,96 (при уровне статистической значимости $\alpha=0,05$); z_{β} – 2,56 (при вероятности нахождения статистически значимой разницы $\beta=0,95$).

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 и 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 проверена с помощью критерия Пирсона. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования и проверки нулевой статистической гипотезы использован критерий χ^2 Мантеля-Ханцеля.

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, χ^2).

Вероятность развития события оценивалась в показателе отношения шансов (ОШ), рассчитываемого по формуле:

$$\text{ОШ} = (N+/N-)/(n+/n-), \text{ где}$$

$N+$ — число больных с изучаемым событием на фоне воздействующего фактора,

$N-$ — число больных без события на фоне воздействующего фактора,

$n+$ — число больных с изучаемым событием без воздействующего фактора,

$n-$ — число больных без события и без воздействия фактора.

Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями определяли коэффициент корреляции (r). Различия между группами и коэффициенты корреляции считались статистически значимыми достоверными при $p < 0,05$.

Различия показателей микрофлоры до и после лечения для зависимых выборок оценивали с помощью парного Т-теста Уилкоксона, для независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни.

Для объективизации оценки эффективности предложенного нами лечебно-профилактического комплекса использовались методы доказательной медицины [19, 132]. 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.

В нашем случае исследуемое вмешательство снижает вероятность развития неблагоприятного исхода, поэтому мы использовали следующие показатели.

- **СОР** (снижение относительного риска) - относительное уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе лечения (ЧИЛ) по сравнению с контрольной группой (ЧИК), рассчитываемое как $(ЧИЛ - ЧИК)/ЧИК$.
- **САР** (снижение абсолютного риска) - абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля. Рассчитывается как $(ЧИЛ - ЧИК)$.
- **ЧБНЛ** - число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного больного. Рассчитывается как $1/САР$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью коммерческого пакета программы Primer of Biostatistics 4,03 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010 на персональном компьютере.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ У ДЕТЕЙ.

3.1. Этиологическая структура и эпидемиологические особенности острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.

Клинико-эпидемиологический этап исследования проводился в 2010–2018 гг. на базах Детской инфекционной больницы №5 Департамента здравоохранения г. Москвы (до 2012 г.) и инфекционных клинических больниц №1 и №2 Департамента здравоохранения г. Москвы (с 2012 г.). В исследование было включено 4842 ребенка в возрасте от 3 мес. до 14 лет, госпитализированных в указанные лечебные учреждения.

Диагнозы ОРИ, ОКИ и их этиология устанавливались на основании клинической картины и лабораторно (по комплексу бактериологических, вирусологических и иммунологических методов). Нами была изучена этиологическая структура ОКИ, ОРИ и острых инфекций с СПРиЖКТ.

Среди госпитализированных преобладали дети раннего и дошкольного возраста, суммарная доля которых составила две трети выборки (67,02%), что соответствует возрастной динамике заболеваемости, приведенной в Государственном докладе [93] (табл. 3).

Таблица 3. Распределение обследованных детей по возрасту и полу

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	388	8,02	406	8,38	794	16,40
1–3 года	1185	24,47	1122	23,17	2307	47,64
4–6 лет	501	10,35	437	9,03	938	19,38
7–14 лет	429	8,86	374	7,72	803	16,58
Итого	2503	51,69	2339	48,31	4842	100,0

Средний возраст обследованных больных составил $2,9 \pm 0,8$ года. В гендерной структуре несколько преобладали мальчики (51,7%).

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% [42, 32, 40, 98]. 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. 4).

Таблица 4. Возрастная структура изолированных и сочетанного поражений респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей

Возраст	Группа						Всего	
	1-я (ОРИ; <i>n</i> = 2518)		2-я (ОКИ; <i>n</i> = 930)		3-я (СПРиЖКТ; <i>n</i> = 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 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 у школьников. Наибольшее число случаев ОКИ приходится на ранний и дошкольный возраст (рис. 1).

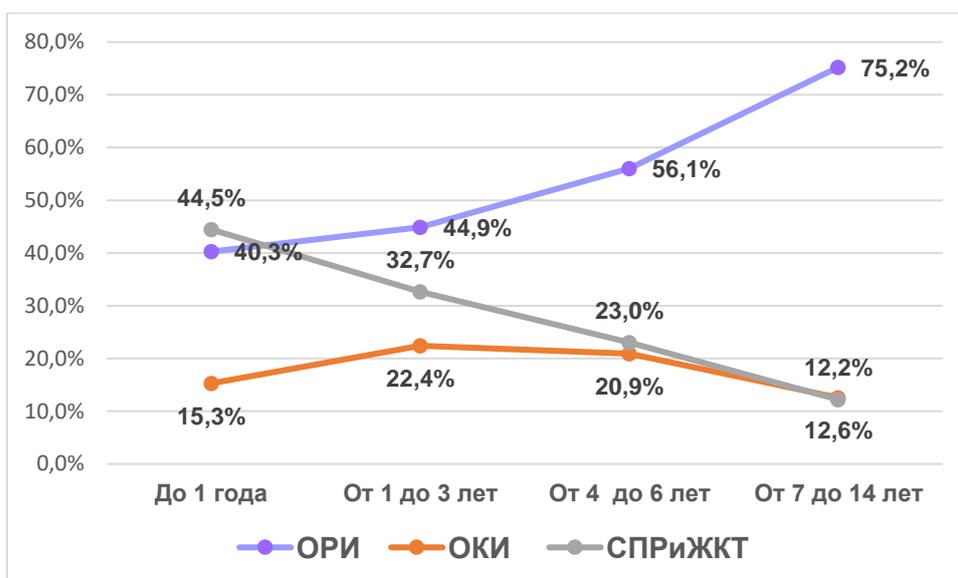


Рисунок 1. Динамика доли ОРИ, ОКИ и СПРИЖКТ у детей в зависимости от возраста

В 3-й группе были выделены 4 разных варианта взаимоотношений между симптомами поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов:

1-й – первичная манифестация симптомами ОРИ и раннее (в первые 48 ч) присоединение кишечного синдрома;

2-й – первичная манифестация симптомами ОКИ и раннее (в первые 48 ч) присоединение респираторного синдрома;

3-й – первичная манифестация ОРИ и присоединение кишечного синдрома позже 48 ч;

4-й – первичная манифестация ОКИ и присоединение респираторного синдрома позже 48 ч.

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).

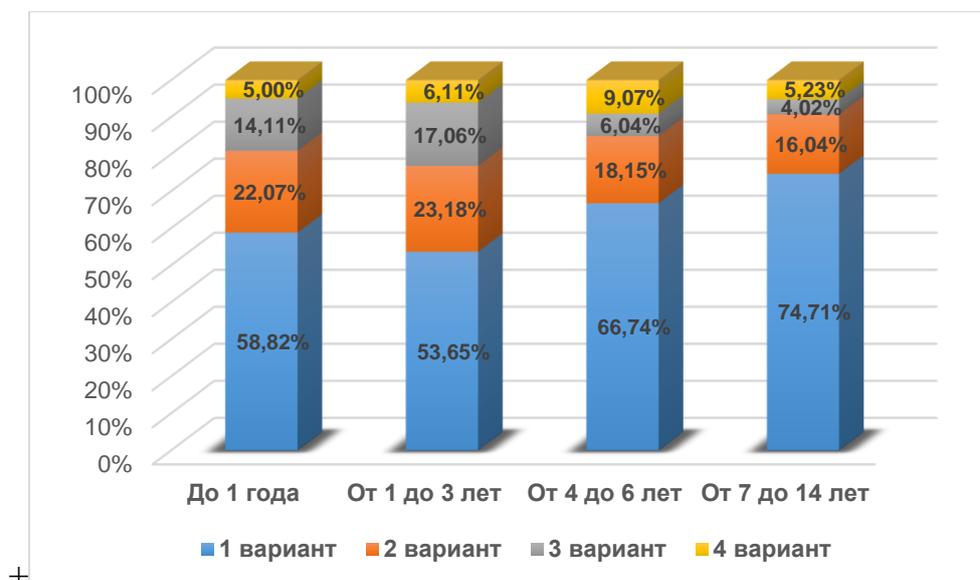


Рисунок 2. Варианты развития СПРиЖКТ у детей разного возраста

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.

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 [10, 106, 127].

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 (рис. 3).

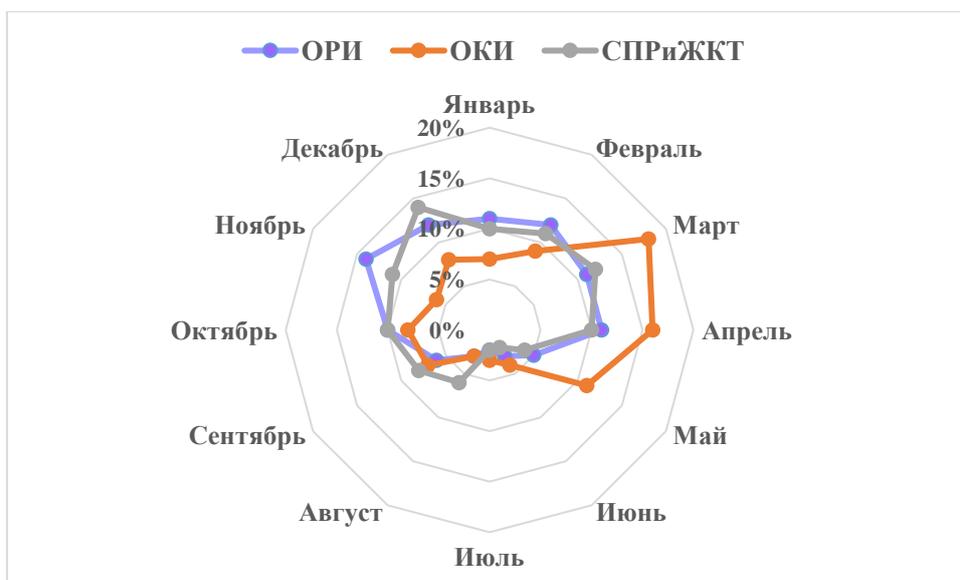


Рисунок 3. Распределение детей с поражением респираторного тракта, ЖКТ и СПРиЖКТ по сезонам

В частности, для преимущественно изолированного поражения ЖКТ четко выражен эпидемический подъем в период с марта по май, изолированное поражение респираторного тракта 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.

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 ОРВИ и ОКИ, что, однако, не сопровождалось смешанной симптоматикой.

У детей с СПРиЖКТ отмечалась наибольшая частота микст-инфицирования, а превалирующим возбудителем в структуре являлся ротавирус. В целом среди обследованных детей с сопоставимой частотой встречались риновирус и ротавирус (табл. 5).

Таблица 5. Этиологическая структура возбудителей ОРВИ, 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) (%)
Аденовирус	99 (6,1%)	8 (1,1%)	42 (4,1%)	149 (4,5%)
Аденовирус 40, 41 г	–	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%)
RS-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%)

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.

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

Согласно полученным результатам, патогенные бактерии у детей с вирусными ОКИ определялись в 15,8% случаев (109 детей), в этиологической структуре преобладали сальмонеллы 56 детей (8,1%), реже встречались шигеллы и энтероинвазивные эшерихии - 31 ребенок (4,5%) и термофильные штаммы кампилобактера – 22 ребенка (3,2%) (рис. 4).

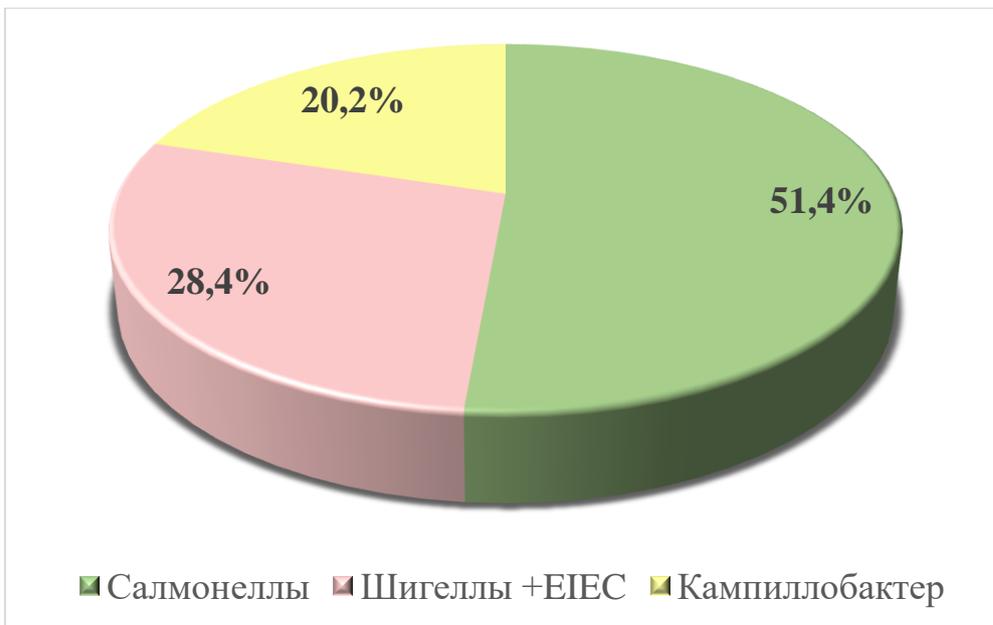


Рисунок 4. Структура выявленных бактериальных патогенов у детей с вирусными ОКИ

Чаще всего патогенные бактерии выделялись у детей с РВИ и АВИ, несколько реже при норовирусной инфекции (рис. 5).

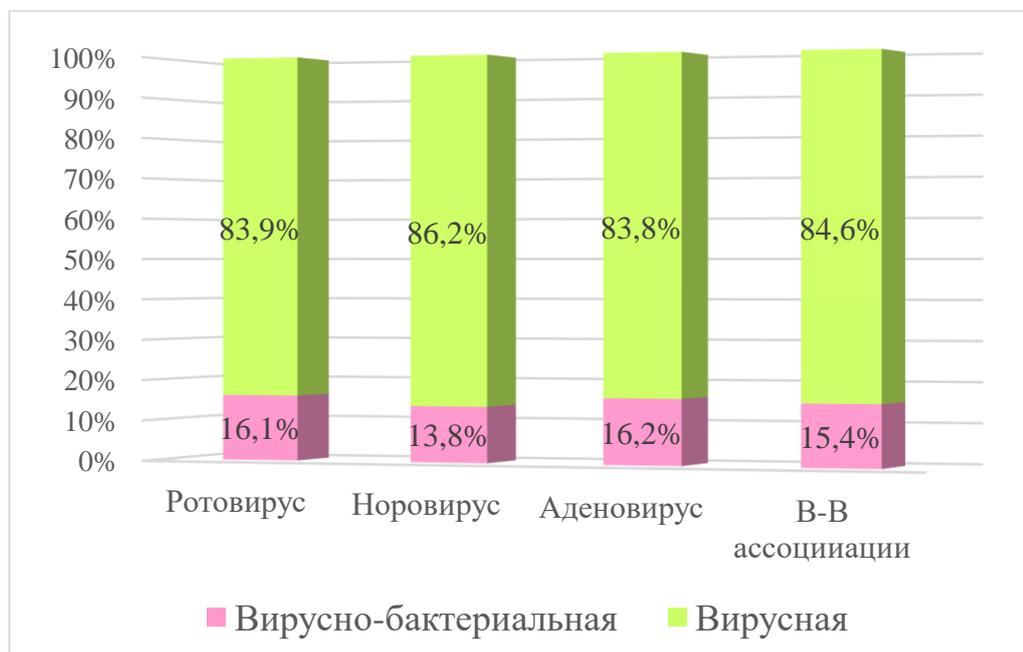


Рисунок 5. Частота вирусно-бактериальных ассоциаций при вирусных ОКИ различной этиологии.

Роль и значение патогенных кишечных бактерий, а также их влияние на клиническую картину вирусных ОКИ до настоящего времени остаются

неясными. Известно, что спектр клинических проявлений при бактериальных инфекциях включает как тяжелые формы, так и бессимптомное носительство. С другой стороны, вирусные инфекции способствуют развитию иммунодефицитных состояний, что может способствовать активации бактериальных инфекций и приводить к более тяжелому течению заболеваний.

При вирусно-бактериальных кишечных инфекциях, в частности ротавирусно-сальмонеллезной, формируются нарушения в гуморальном звене иммунитета: снижаются аффинность IgG, показатели фагоцитоза [20].

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

3.2. Клинико-лабораторные особенности острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.

Нами выше было показано, что при ряде инфекций, считающихся «классическими» кишечными или респираторными, возможно развитие смешанной симптоматики с поражением обеих систем. Однако, обсуждая клинические аспекты инфекций, протекающих с СПРиЖКТ, нельзя не принимать во внимание, что почти в половине случаев, они обусловлены сочетанной этиологией. Как правило, сочетанные инфекции протекают дольше, при них чаще возникают различные осложнения, у детей с различной хронической патологией даже нетяжелая респираторная инфекция может стать причиной обострения хронического заболевания [230, 303]. Показано более тяжелое и затяжное течение сочетанных ОКИ, высокий удельный вес стойкого бактерионосительства в этих случаях, большая частота развития постинфекционной патологии ЖКТ [6, 46, 54, 128].

В связи с этим при анализе клинико-лабораторных особенностей течения и исходов инфекций с СПРиЖКТ (3 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 дыхательных путей оценивалось по уровню поражения дыхательных путей, наличию дыхательной недостаточности, температуры, интоксикации, продолжительности основных симптомов заболевания в днях. К осложнениям, влияющим на течение инфекций с поражением дыхательных путей, мы отнесли бактериальный синусит и отит [118]. Тяжесть поражения пищеварительного тракта оценивали по наличию и выраженности эксикоза, интоксикации, температуры, распространенности поражения, длительности основных симптомов заболевания в днях [22]. 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. 6).

Таблица 6. Критерии оценки тяжести течения инфекций с поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов

Симптом	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Число баллов за 1 признак	0/1	2	4
Температура	до 38,0°С	38,1-39,0°С	Выше 39,0°С
Интоксикация	отсутствует	головная боль, гиперестезия, тахикардия	ломота, загруженность, спутанность сознания, геморрагич. синдром
Уровень поражения дыхательных путей	верхние	нижние	дыхательная недостаточность

Уровень поражения ЖКТ	1отдел	2 отдела	3 отдела
Осложнения	нет	влияют на течение заболевания	определяют состояние больного
Экзикоз	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 (ротавирусная, норовирусная, коронавирусная, бокавирусная, аденовирусная инфекции, грипп), а также при микст-инфицировании.

Ротавирус явился самым частым возбудителем 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°C 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. 7).

Таблица 7. Структура госпитализированных по степени тяжести различных клинико-этиологических вариантах РВИ

Степень тяжести	Изолированное поражение ЖКТ (n=545)		СПРиЖКТ при моно-инфицировании (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)
---------	----	------------------	----	------------------	----	--------------------

При сопоставлении клинко-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 клинко-этиологическом варианте по сравнению с РВИ, протекающей с изолированным поражением ЖКТ ($9,9 \pm 1,1$ и $7,4 \pm 0,9$ баллов; $p < 0,05$) (рис. 6).

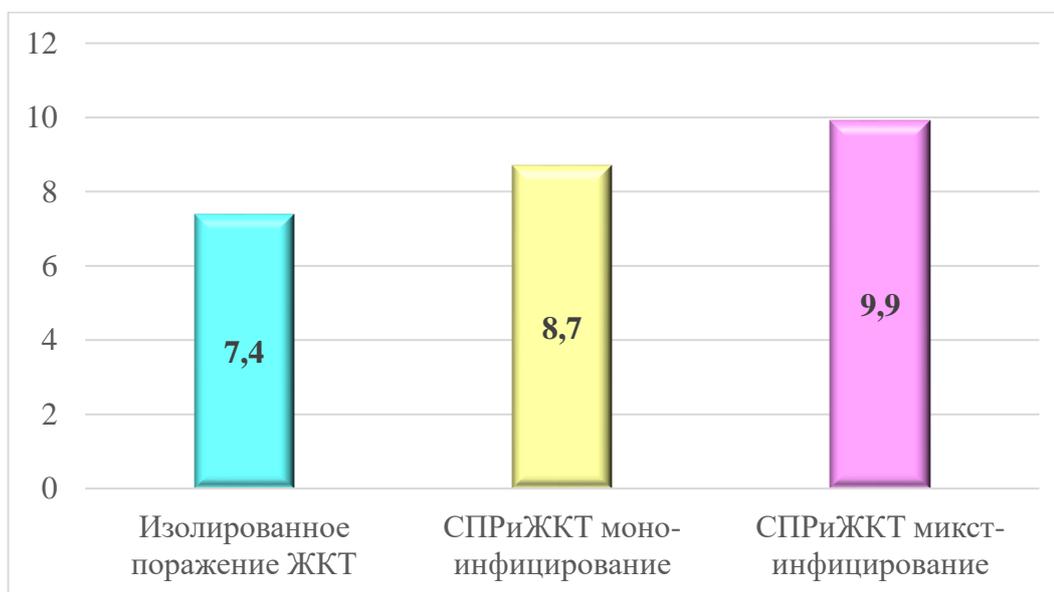


Рисунок 6. Тяжесть течения различных клинко-этиологических вариантов РВИ (в баллах)

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 (рис. 7).

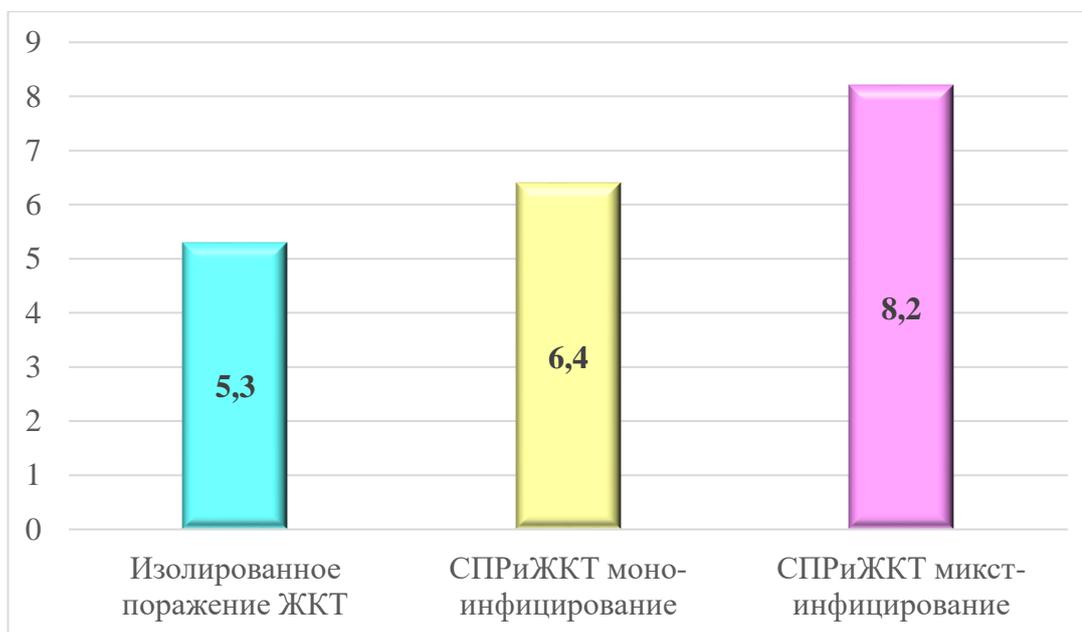


Рисунок 7. Тяжесть течения различных клинико-этиологических вариантов НВИ (в баллах)

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 (рис. 8).

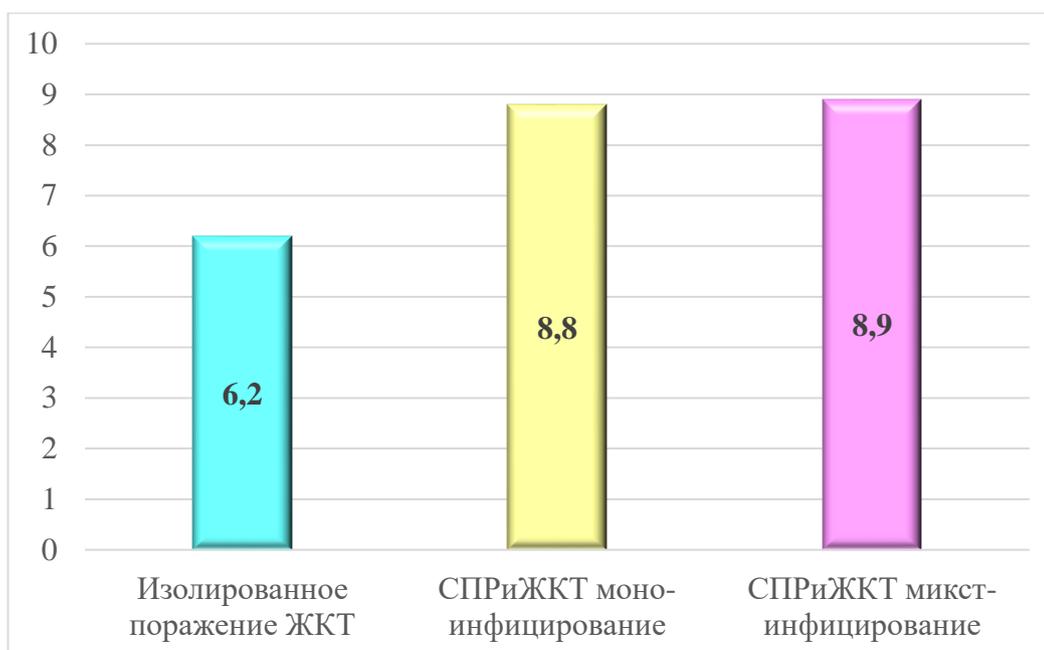


Рисунок 8. Тяжесть течения различных клинико-этиологических вариантов АдВИ (в баллах)

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 верхних отделов дыхательных путей, 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 необильной 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 по тяжести течения изолированным поражением респираторного тракта (рис. 9). 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.

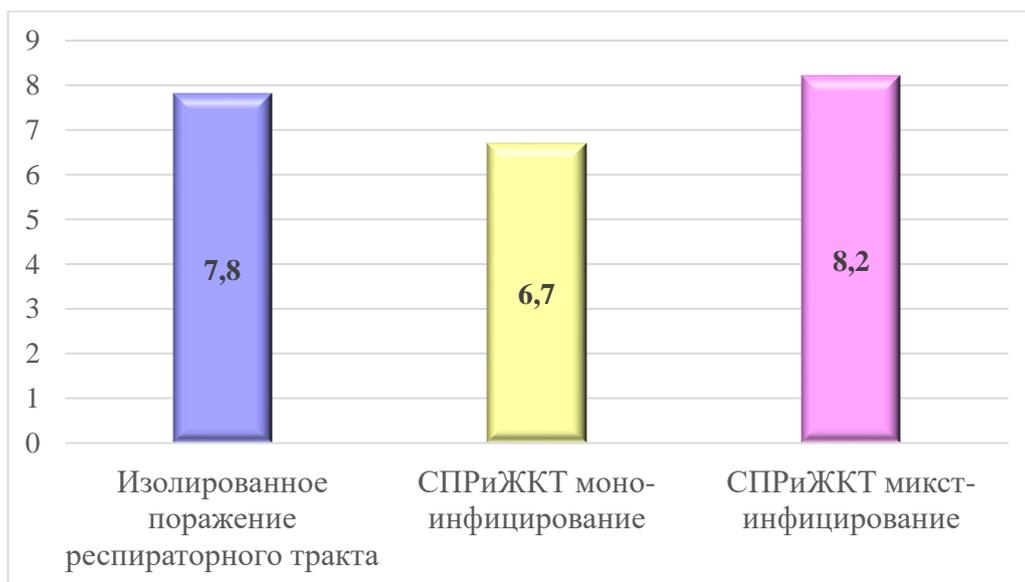


Рисунок 9. Тяжесть течения различных клинко-этиологических вариантов КВИ (в баллах)

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 [136].

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 ангин, 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. Эксикоз 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 (рис. 10).

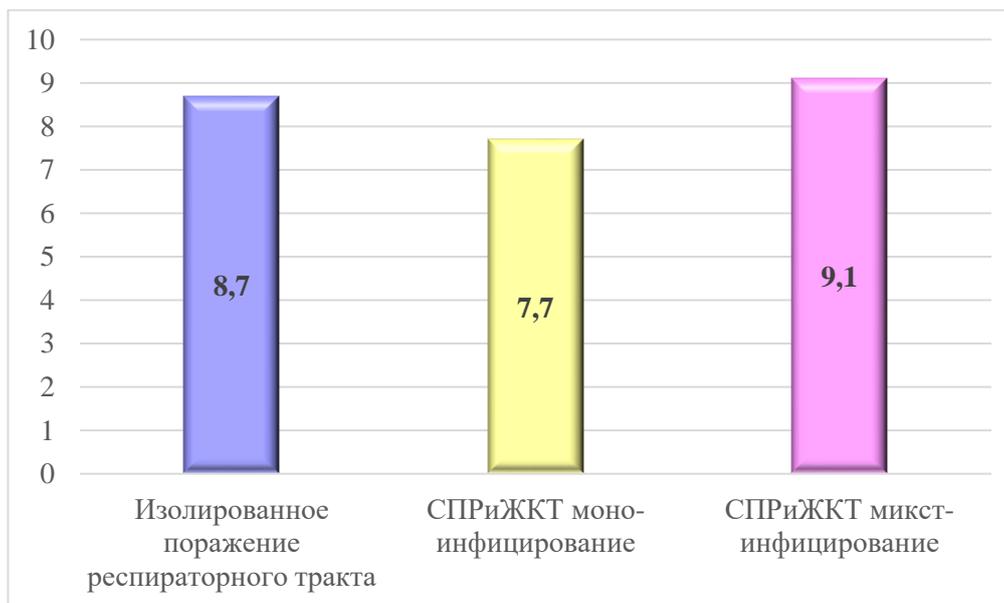


Рисунок 10. Тяжесть течения различных клинико-этиологических вариантов БВИ (в баллах)

Среди обследованных нами детей у 371 был диагностирован грипп. В различные годы преобладали разные штаммы гриппа А (Н1N1, Н2N3), 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, симптомов 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. 8).

Таблица 8. Характерные особенности СПРиЖКТ при некоторых ОРИ и ОКИ

Этиология	Особенности поражения дыхательной системы	Особенности поражения пищеварительной системы	Особенности со стороны других систем	Тяжесть течения, баллы, $M \pm m$
Ротавирусная	Назофарингит	Диарея Рвота	Кожная сыпь	$8,7 \pm 1,1$
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 и 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 (27,8%); на втором месте – осложнения со стороны нижних отделов респираторного тракта – бронхит, в том числе обструктивный, пневмония, плеврит, деструкция легких (15,6%); реже регистрировались осложнения, связанные со стороны нервной системы - судорожный синдром (5,3%) а также со стороны сердца и других органов – миокардит, нефрит, панкреатит (9,4%).

Наиболее частым осложнением инфекций пищеварительного тракта являлся 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 (табл. 9).

Таблица 9. 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)
Эксикоз 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

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 катamnестического 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 [100]. 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. 10).

Таблица 10. 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 в ходе катamnестического 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 или респираторного тракта в периоде реконвалесценции регистрируется формирование либо обострение уже имевшейся хронической ЛОР-патологии ($p < 0,05$).

3.3. Факторы риска и преморбидный фон при различных клинико-анамнестических вариантах СПРиЖКТ у детей.

Оценка факторов риска и особенностей преморбидного фона инфекций, протекающих с СПРиЖКТ, проводилась нами с учетом клинико-анамнестических вариантов (раздел 3.1). Была разработана анкета, включающая 28 факторов риска, ряд из которых, имеющих значимые различия, приведены в таблице 11. Преморбидный фон оценивался по результатам сбора анамнеза, данным клинико-лабораторного обследования больного и амбулаторным картам.

Согласно полученным данным, повышенный риск развития 1-го клинико-anamнестического варианта (первичная манифестация симптомами ОРИ и раннее присоединение кишечного синдрома) имеют дети грудного и раннего возраста, с отягощенным перинатальным анамнезом, а также в случае нерациональной стартовой терапии ОРИ, в том числе, назначения антибиотиков, а также при тяжелой форме заболевания. Факторами риска развития 2-го клинико-anamнестического варианта (первичная манифестация симптомами ОКИ и раннее присоединение респираторного синдрома), являются грудной и ранний возраст, а также тяжелая форма заболевания.

Наибольшая отягощенность факторами риска отмечается при 3-м клинико-anamнестическом 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. 11).

Таблица 11. Частота факторов риска при различных клинико-анамнестических вариантах инфекций с СПРиЖКТ

Фактор риска	Группа сравнения, n=3448		Клинико-анамнестический 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)

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. Риск всех клинико-анамнестических вариантов СПРиЖКТ выше у детей с отягощенным аллергическим фоном, а также имеющих неблагоприятные социально-экономические условия жизни (переуплотненность проживания, низкий материальный достаток в семье, семьи мигрантов). Риск 1-го и 3-го вариантов СПРиЖКТ возрастает у детей с фоновой гастроэнтерологической патологией и нарушениями питания.

Так же позднее (после 48 часов) наслоение симптомов СПРиЖКТ (3-й и 4-й варианты) увеличивается при наличии у детей ЛОР-патологии и персистирующих инфекций группы герпесвирусов (табл. 12).

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.

Это позволяет прогнозировать СПРиЖКТ в дебюте ОРИ или ОКИ, а так же проводить мероприятия по профилактике сочетанных поражений.

Таблица 12. 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 ($p < 0,05$)

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ИНТЕРФЕРОНОВ I И III ТИПОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ, КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И ИНФЕКЦИЯХ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ РЕСПИРАТОРНОГО И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ

Первую линию защиты от возбудителей инфекционных заболеваний составляют факторы врожденного иммунитета. Помимо физико-химических барьерных механизмов, данный вид иммунного ответа, который развивается в первые минуты и часы после контакта с инфекционным агентом, обеспечивается рядом клеточных и гуморальных факторов. Только при условии состоятельности этого комплекса возможно формирование эффективного адаптивного иммунного ответа и, в конечном итоге, благоприятный исход инфекционного процесса [52].

Уникальная роль в формировании иммунного ответа принадлежит особому классу веществ белковой природы - интерферонам (ИФН), которые обладают прямым противомикробным действием, как факторы врожденного иммунитета, но также являются посредниками между врожденным и адаптивным ответом и обладают иммунорегуляторным эффектом [52]. Общепринято выделение трех типов ИФН, типы I и III обладают прямым и опосредованными через Т-лимфоциты и натуральные киллеры противовирусными эффектами. Несмотря на то, что биологическое значение обоих типов ИФН сходное, они имеют существенные различия. Интерфероны I типа вырабатываются различными клетками организма в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного и пищеварительного трактов [111, 149].

Видимо, одним из принципиальных различий между эффектами ИФН I и III типов является то, что ИФН типа I, регулируя развитие воспалительного каскада, обладают преимущественно системным действием, а типа III, напротив, за счет местного антимикробного эффекта, ограничивают системное воспаление [159, 213, 262, 263]. Чувствительность эпителиальных

поверхностей к ИФН типа III объясняется преимущественной экспрессией рецепторов именно этого типа на эпителиальных клетках [261]

Интерферон I типа имеет более выраженные системные эффекты, активируя макрофаги, НК-клетки и подавляя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Повышенная концентрация ИФН I типа, отмечается в системном кровотоке уже спустя 2–8 часов после внедрения вируса, что является звеном патогенеза острых инфекций, прежде всего, респираторных [194, 237]. При развитии противовирусного ответа в кишечнике главная роль принадлежит ИФН типа III, а не I, что является прямым следствием высокой экспрессии рецепторов ИФН-λ и низкой ИФН-α на эпителиальных клетках кишечника, которые являются мишенями для вирусов кишечной группы, включая норовирус, ротавирус и энтеровирусы. В отличие от специфической чувствительности кишечных эпителиальных клеток к ИФН-λ, эпителиальные клетки дыхательных путей отвечают на оба типа ИФН [205]. После инфицирования респираторными патогенами, эпителиальные клетки сначала продуцируют ИФН типа III, а ИФН-α проявляет активность в ходе дальнейшего развития иммунного ответа [187].

Применительно к теме нашего исследования, практически важно изучать интерфероновый профиль при инфекциях с СПРиЖКТ с целью прогнозирования варианта течения острой вирусной инфекции: поражение респираторного, желудочно-кишечного тракта или их сочетанного поражения, а, следовательно, и определения группы возбудителей – кишечная или респираторная, что позволит целенаправленно проводить профилактические и лечебно-диагностические мероприятия.

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 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 по общепринятым критериям 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. 11).

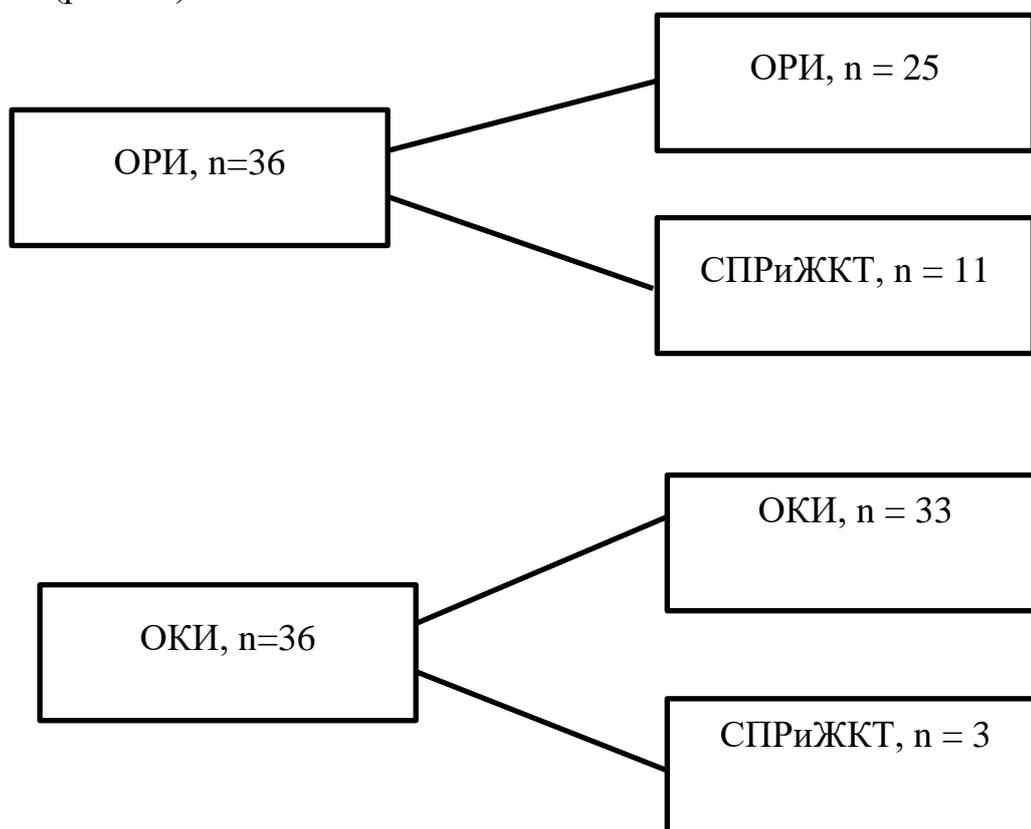


Рисунок 11. Динамика развития СПРиЖКТ в группах детей с ОРИ и ОКИ.

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 изучении этиологической структуры в группах, подтверждены общие закономерности, установленные нами в эпидемиологическом разделе нашего исследования (Таблица 13).

Таблица 13. Этиологическая структура возбудителей ОРИ, ОКИ и инфекций с СПРиЖКТ у детей

Возбудитель	Группа			
	ОРИ (<i>n</i> = 36) n (%)	ОКИ (<i>n</i> = 36) n (%)	СПРиЖКТ (<i>n</i> = 36) n (%)	Всего (<i>n</i> =109) n (%)
Бокавирус	4 (11,1%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)	8 (7,3%)
Вирус гриппа	3 (8,3%)	2 (5,6%)	3 (8,3%)	8 (7,3%)
Норовирус	- (0%)	8 (22,2%)	7 (19,4%)	15 (13,8%)
Вирус парагриппа	5 (13,9%)	- (0%)	- (0%)	5 (4,6%)
Риновирус	23 (63,9%)	- (0%)	5 (13,9%)	28 (25,7%)
Ротавирус	6 (16,7%)	28 (77,8%)	26 (72,2%)	60 (55,0%)
РС-вирус	7 (19,4%)	1 (2,8%)	2 (5,6%)	10 (9,2%)
Энтеровирус	- (0%)	5 (13,9%)	6 (16,6%)	11 (10,1%)
Микст-инфекции	12 (33,3%)	9 (25,0%)	16 (44,4%)	37 (33,9%)

В этиологической структуре ОРИ преобладал риновирус, ОКИ - ротавирус и норовирус, эти же три возбудителя, а также энтеровирус чаще всего обуславливали инфекции с СПРиЖКТ. Удельный вес сочетанных инфекций колебался в разных группах от 25 до 44%, наиболее высоким он был при СПРиЖКТ, наиболее типичным являлось сочетание ротавируса с норо- или риновирусом. Из 14 случаев манифестации СПРиЖКТ в стационаре в 6 (42,9%) так же отмечалось сочетанное инфицирование 2 и более возбудителями.

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 $26,5 \pm 12,7$ пкг/мл, ИФН-λ $2/3$ $63,7 \pm 22,5$ 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. 14).

Таблица 14. Уровень интерферонов I и III типов при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ при поступлении в стационар

Тип ИФН	Здоровые	ОРИ	ОКИ	СПРиЖКТ	P<0,05
	n=20, M+m	n=36, M+m	n=36, M+m	n=36, M+m	
	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. 12).

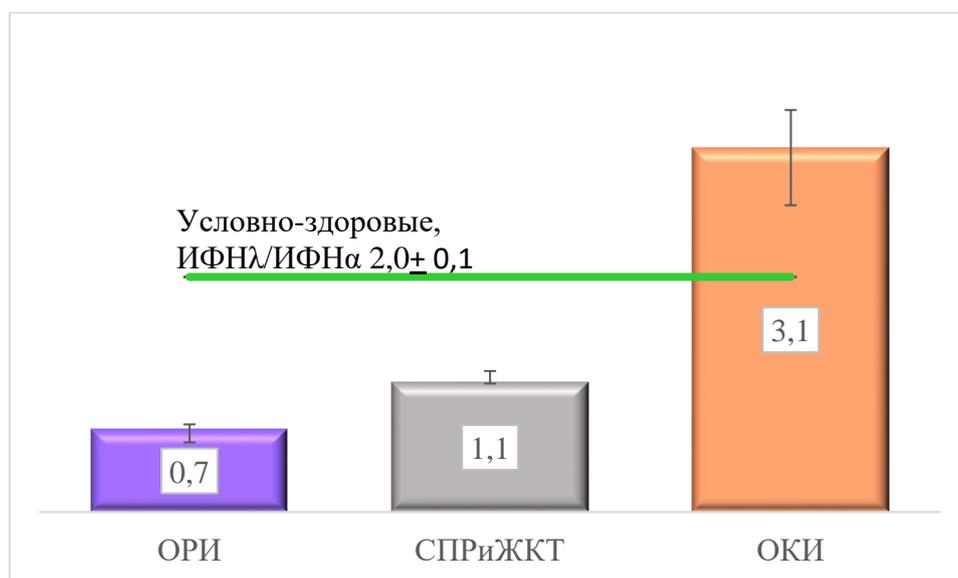


Рисунок 12. Соотношение ИФН/ИФН α при ОРИ, ОКИ и СПРиЖКТ

Для сравнения и оценки тяжести клинических проявлений при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ использовалась разработанная нами шкала (глава 3.2). Согласно полученным данным, наибольшая тяжесть отмечалась при инфекциях с СПРиЖКТ (рис. 13).

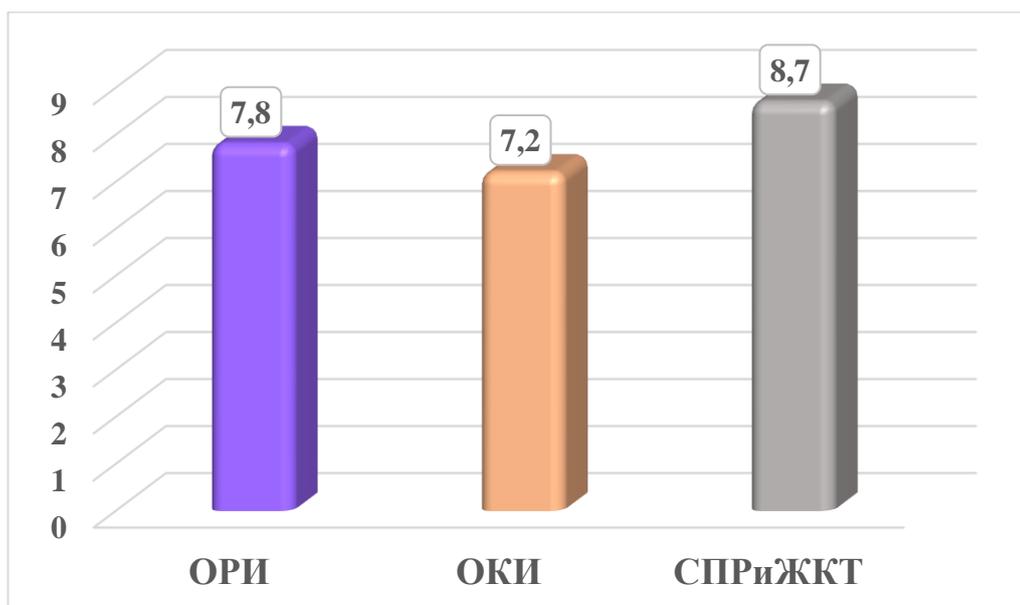


Рисунок 13. Тяжесть течения ОРИ, ОКИ и инфекций с СПРиЖКТ

Выше нами были приведены данные исследователей о том, что в ограничении воспаления эпителиальным барьером большую роль играет ИФН α , 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 (К пирс = 0,69) и средней степени между температурой тела и лейкоцитозом, с одной стороны, и ИФН I типа, с другой стороны (К пирс = 0,45 для гипертермии и 0,40 для лейкоцитоза). Кроме этого, выявлена корреляция слабой степени между ИФН III типа и лейкоцитозом.

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. 15).

Таблица 15. Уровень интерферонов I и III типов при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ при выписке из стационара

Тип ИФН	Здоровые	ОРИ	ОКИ	СПРиЖКТ	P<0,05
	n=20, M+m	n=36, M+m	n=36, M+m	n=36, M+m	
	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. 14).

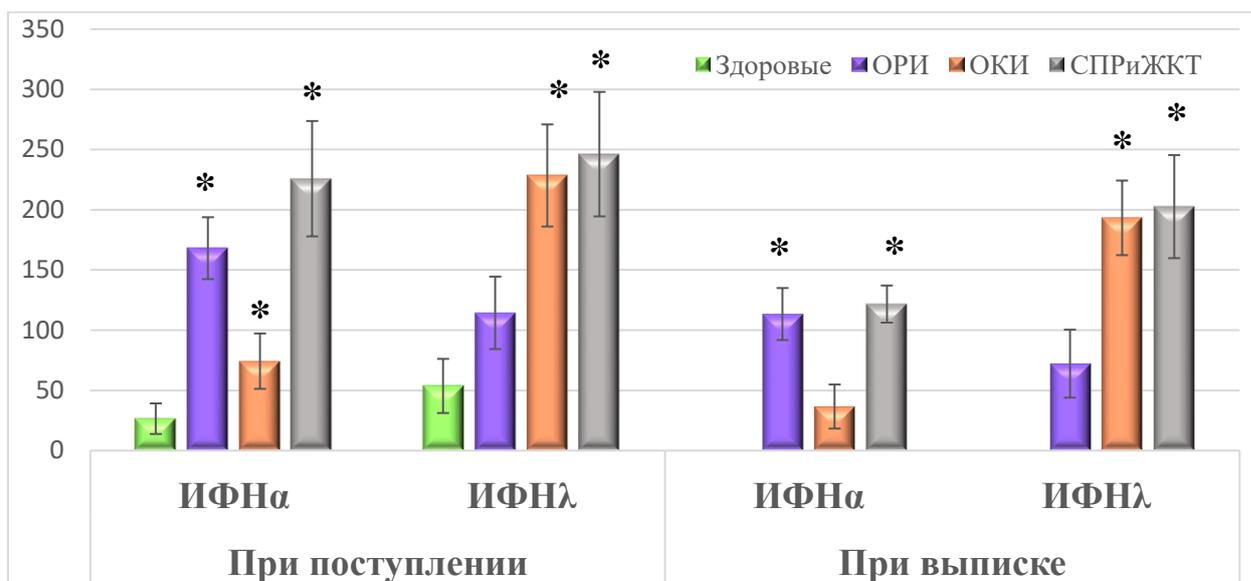


Рисунок 14. Динамика уровней ИФН α и ИФН λ в процессе госпитализации по поводу ОРИ, ОКИ и инфекций с СПРИЖКТ

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 так же является закономерным исходом инфекционного процесса в кишечнике.

Таким образом, нами проведен анализ уровней ИФН и I, и III типов в 1-2 сутки острого инфекционного процесса и к концу первой недели заболевания при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ у детей; изучена их динамика, установлены особенности их продукции при различной локализации воспалительного процесса.

В частности установлено, что 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 , при ОКИ, в большей мере растёт ИФН λ , а при инфекциях с СПРиЖКТ отмечается наибольшее возрастание уровней обоих типов ИФН и в дебюте заболевания их концентрация в крови становится равной.

К концу первой недели заболевания наблюдается снижение уровня обоих типов ИФН во всех группах сравнения, однако, скорость снижения различалась.

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. Падение уровня ИФН α происходит более быстрыми темпами, более быстрая динамика ИФН α можно объяснить сменой фаз инфекционного процесса – на смену активному воспалительному процессу приходит период реконвалесценции с иммунной реабилитацией. Сохранение высоких уровней ИФН λ при инфекциях, протекающих с поражением кишечника, свидетельствует о персистенции нарушений мукозального гомеостаза кишечника.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ С СОЧЕТАННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО и ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТОВ.

5.1. Обоснование лечебно-профилактических алгоритмов при различных клинико-анамнестических вариантах острых инфекций с СПРиЖКТ.

Тот факт, что до 80% всех иммунокомпетентных клеток иммунной системы человека ассоциированы с ЖКТ, указывает на то, что роль, так называемой, GALT не ограничивается защитой только кишечника. В частности, осуществляется взаимосвязь между пищеварительным и респираторным трактом, антигенная стимуляция слизистой одной системы ведёт к повышению защитной функции слизистой другой системы, инфицирование вирусом ведёт к появлению вирус-специфичных концентраций иммуноглобулинов в секрете слизистых другого отдела [283, 320].

При этом, помимо клеток иммунной системы, в защите организма от патогенов участвуют и эпителиальные клетки ЖКТ, и кишечная микробиота, которые способствуют синтезу секреторного иммуноглобулина А (sIgA), ИФН и цитокинов. Доказана роль микробиоты в усилении иммунных реакций не только в ЖКТ, но и за его пределами, в частности, в респираторном тракте, в этом взаимодействии основная роль принадлежит TLR, которые распознают антигены бактериальных клеток и активируют клеточный иммунный ответ [178, 217].

В настоящее время перспективной является способность модуляции иммунного ответа пробиотиками, которые корректируют микробиологические нарушения кишечника и обладают рядом иммунологических эффектов.

Особенно привлекают внимание исследователей пробиотические штаммы лактобактерий. Причем не только в профилактике и лечении ОКИ, но и ОРВИ. Так в ходе РКИ, проведенного среди детей дошкольного возраста, которые получали в течение 6 месяцев *L. acidophilus* показано достоверное снижение по сравнению с плацебо частоты случаев лихорадки, кашля, насморка, уменьшение частоты использования антибиотиков, а также сокращение пребывания дома по болезни [239]. В других исследованиях продемонстрировано при употреблении комплекса пробиотических штаммов лактобактерий в течение 12 недель уменьшение числа эпизодов ОРВИ, продолжительности симптомов ОРВИ, более легкое течение заболеваний, а также снижение респираторной заболеваемости и числа осложнений ОРВИ на фоне длительного приема кисло-молочного продукта, содержащего LGG [156, 222, 232]. Эффективность пробиотических штаммов лактобактерий, таких как *L. plantarum*, *ghamnosus* и *acidophilus*, для профилактики и лечения ОКИ подтверждена в международных и отечественных рекомендациях [18, 22, 295, 202].

Эти факты дают нам основание полагать, что пробиотики будут эффективны при профилактике и лечении инфекций с СПРиЖКТ, являясь, универсальным инструментом регуляции иммунного ответа слизистой обеих систем. Имеющиеся данные подтверждают снижение риска развития, продолжительности и выраженности симптомов респираторных инфекций у детей, принимающих пробиотические препараты, однако, этот эффект штаммоспецифичен [50].

При этом мы исходили из теории единства иммунной системы слизистых оболочек дыхательного и пищеварительного трактов, сформулированной Bienenstock J., предполагающей, что различные отделы слизистой функционируют вместе как один системный орган, защищающий организм хозяина от чужеродных агентов. Стимуляция, либо поражение слизистой одной системы в значительной мере влияет на слизистую

оболочку другой системы, что было подтверждено в более поздних исследованиях [283, 285, 302].

Целью исследования, проведенного на данном этапе работы, явилось изучение прогностической ценности разработанного нами способа диагностики развития СПРиЖКТ и эффективности лечебно-профилактических алгоритмов при различных клинико-анамнестических вариантах острых инфекций с СПРиЖКТ.

На первом этапе данного исследования 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 (гл. 3.3) относится возраст до 3 лет, нерациональная стартовая терапия, отягощенный перинатальный период и тяжелая форма текущего 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. 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) (табл. 16, 17).

Таблица 16. 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 17. 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 ($p < 0,05$)

Также высокий риск развития СПРиЖКТ при тяжелой форме текущего заболевания - ОШ 2,33 (95% ДИ 2,31 – 2,38) и при неблагоприятных материально-бытовых условиях – ОШ 2,22 (95% ДИ 2,09-2,33). Нами установлено достоверное повышение ОШ для нерациональной стартовой терапии заболевания, отягощенного течения перинатального периода, аллергологического фона, наличия гастроэнтерологической патологии, анемии и нарушений питания (рис. 15).

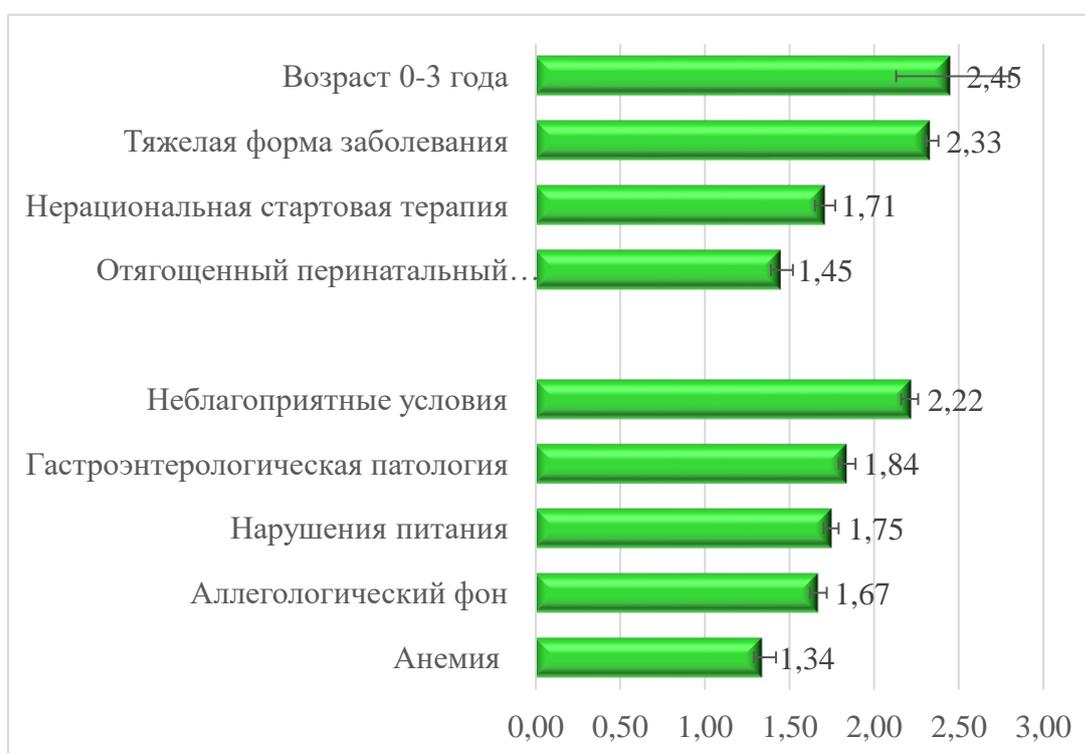


Рисунок 15. Показатель отношения шансов для некоторых факторов риска и неблагоприятного преморбидного фона, достоверно повышающих риск заболеваний с СПРиЖКТ.

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 клинко-anamнестический вариант СПРиЖКТ и дополнительно назначается пробиотический препарат и 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 клинко-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. 16).



Рисунок 16. Алгоритм принятия решения о назначении лечебно-профилактического комплекса детям с ОКИ и ОРИ

В случае отсутствия прогностических признаков, указывающих на риск развития 3 и 4 вариантов, детям назначается лечебно-профилактический комплекс, включающий пробиотический препарат с *L. plantarum*.

5.2. Лечебно-профилактическая эффективность пробиотического комплекса при 1 и 2 клинико-anamnestических вариантах инфекций, протекающих с СПРиЖКТ.

Как указывалось выше, в свете классической теории Vienenstock J.A., 1978 единства слизистых оболочек организма и результатов исследований последних лет есть основания рассматривать определенные штаммы пробиотиков как универсальные средства, обладающие таргетным действием не только в отношении пищеварительного тракта, но и дыхательных путей [284, 174]. Стимулирующие противинфекционную защиту сигналы от пробиотических микроорганизмов, полученные в нижних отделах ЖКТ, передаются в слизистые других биотопов, в частности в респираторный тракт [56].

На данном этапе исследования нами была проведена оценка лечебно-профилактической эффективности пробиотического комплекса, включающего *L. plantarum*, *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis* при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ у детей.

В исследование было включено 376 детей с клиникой острой респираторной или кишечной инфекций (ОКИ и ОРИ), а также сочетанной симптоматикой, обратившихся в инфекционную клиническую больницу №2 ДЗ г. Москвы и клинической больницы №8 ФМБА РФ, г. Обнинск в первые сутки заболевания. В возрастной структуре преобладали дети раннего и дошкольного возраста, доля которых в сумме превысила две трети от всех госпитализированных (табл. 18).

Таблица 18. Распределение госпитализированных детей по возрасту и полу.

Возрастная группа	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	41	10,9	27	7,2	68	18,1
От 1 до 3 лет	84	22,3	70	18,6	154	40,9
От 4 до 6 лет	51	13,6	42	11,2	93	24,8
От 7 до 14 лет	36	9,6	25	6,6	61	16,2
Итого	212	56,4	164	43,6	376	100,0

Средний возраст обследованных больных составил 3,7±0,8 лет. В гендерной структуре мальчики несколько преобладали над девочками.

Диагноз ОРИ, ОКИ и их этиология устанавливались на основании клинической картины и лабораторно (по комплексу бактериологических, вирусологических и иммунологических методов). Диагностику и оценку степени тяжести течения ОКИ проводили на основании утвержденного Минздравом РФ пособия для врачей «Диагностика и лечение ОКИ у детей» [22]. Диагностика ОРИ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Клиническими рекомендациями МЗ РФ [100].

Критерием включения в данный этап исследования было наличие клинической картины ОКИ, ОРИ или сочетанной симптоматики. Критерии исключения: наличие у ребенка хронической патологии дыхательной или пищеварительной систем, осложненное течение инфекционного заболевания с развитием полиорганной недостаточности, прием антибиотиков в ходе данного заболевания, прерывание лечения и самовольный уход из стационара. Дизайн исследования – проспективное, рандомизированное, неслепое, неконтролируемое.

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 ОРИ – 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 ОРИ (гидратация, ирригация носовых ходов или деконгестанты, жаропонижающие, симптоматические средства по показаниям), 2а стандартную терапию ОКИ (оральные регидратационные средства, мукоцилопротекторы, 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 клинико-фармакологического этапа исследования группы были рандомизировано разделены на подгруппы: с симптомами ОРИ 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 (Глава 3).

При этом принимались во внимание признаки, отражающие общее состояние детей при ОРИ и ОКИ. Тяжесть поражения дыхательных путей оценивалось по уровню поражения дыхательных путей, наличию дыхательной недостаточности, температуры, интоксикации, продолжительности основных симптомов заболевания в днях. [34].

Тяжесть поражения пищеварительного тракта оценивали по наличию и выраженности эксикоза, интоксикации, температура, распространенности поражения, длительности основных симптомов заболевания в днях [106]. При оценке тяжести течения заболевания данные оценивались в баллах, суммировались и сравнивались между группами (Глава 3).

При госпитализации во всех группах преобладала среднетяжелая степень, при балльной оценке тяжести заболевания наиболее высокий показатель был отмечен в группе с 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. 17).

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.

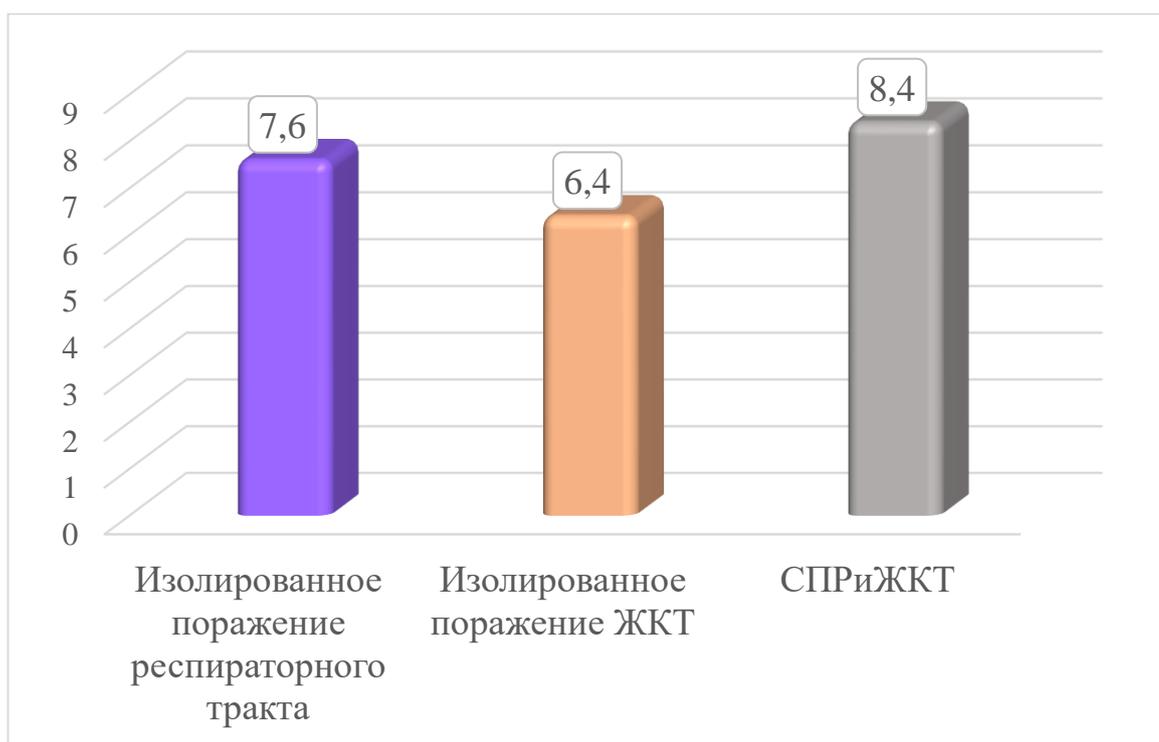


Рисунок 17. Тяжесть течения (в баллах) острого инфекционного заболевания в группах сравнения.

В ходе клинико-фармакологического этапа исследования оценивалась лечебно-профилактическая эффективность названных выше пробиотических комплексов в ходе госпитализации, длительность которой составляла от 4 до 9 дней (в среднем $5,7 \pm 1,3$ дня).

Профилактическая эффективность в отношении развития сочетанных поражений оценивалась в 1 и 2 группах. Согласно полученным данным в 1 группе (ОРИ) за время наблюдения гастроинтестинальные симптомы появились у 32 детей из 204 (15,7%), в том числе в подгруппе 1а, получавшей

стандартную терапию у 23 детей (22,5%), а в подгруппе, дополнительно получавшей пробиотический комплекс (Fluvir kids®) у 9 детей (8,8%), различие между подгруппами по частоте формирования СПРиЖКТ достоверно ($p < 0,05$). Таким образом, снижение абсолютного риска (САР) развития гастроинтестинальных симптомов у детей с ОРИ составило $(22,5 - 8,8) = 13,7\%$, снижение относительного риска (СОР) $(22,5 - 8,8) / 22,5 = 0,608$; число больных, которых нужно лечить для достижения клинически значимого результата (ЧБНЛ) $1 / 0,137 = 7,3$

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. 18). 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.

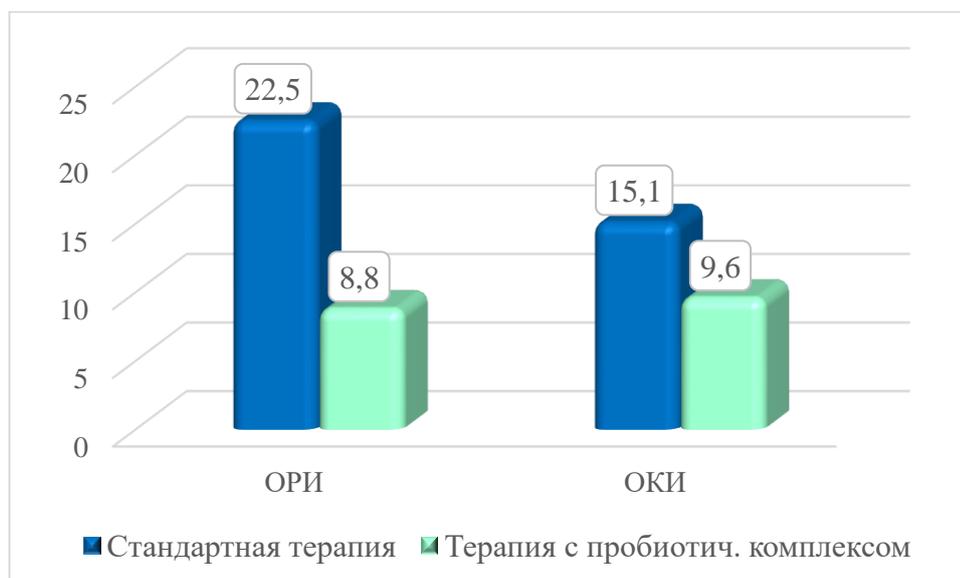


Рисунок 18. Частота формирования СПРиЖКТ у детей с первичной манифестацией в форме ОРИ и ОКИ в зависимости от приема пробиотического комплекса.

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, кроме одышки, что связано с тем, что синдром бронхиальной обструкции был одним из важных оснований для госпитализации именно изолированном поражении респираторного тракта. Так же в группе СПРиЖКТ можно отметить и достоверно большую длительность госпитализации ($p < 0,05$) (табл. 19).

Таблица 19. 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 комплекса 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 [296, 21]. Сокращение длительности госпитализации в данном случае было достигнуто за счет уменьшения продолжительности респираторных симптомов (табл. 20).

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 СПРиЖКТ является полипрагмазия, которая является следствием множественного поражения и разнообразной симптоматики.

Таблица 20. 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

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 улучшит 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 клинико-anamnestических вариантов.

На основании полученных данных о значимости клинических и анамнестических факторов, нами были созданы уравнения, определяющие уровни риска развития как в целом СПРиЖКТ, так и отдельных клинико-анамнестических вариантов.

5.3. Использование пробиотического комплекса для профилактики антибиотикоассоциированной диареи у детей с ОРИ (3-й клинико-анамнестический вариант СПРиЖКТ).

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.

Под антибиотик-ассоциированной диареей (ААД) понимают 2 или более эпизодов жидкого стула в течение 2 или более последовательных дней, развивающихся на фоне начавшейся АБТ (через 2 дня от ее начала) и вплоть до 2 месяцев после отмены антибиотиков (в тех случаях, когда исключены другие причины ее развития) [5].

Одним из наиболее эффективных средств профилактики ААД являются пробиотики, что продемонстрирована в клинических исследованиях [295,

191, 84, 89, 297]. В нашем исследовании использовались пробиотические комплексы Бак-сет® Беби в состав которого входит 7 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum* у детей до 3 лет и Бак-Сет® Форте, в состав которого входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *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* у детей старше 3-х лет.

Целью данного этапа исследования стала 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 пробиотический комплекс.

Пациентам обеих групп проводили анализ частоты дефекации, кала и его оценку 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, заболеванию (ОРИ), назначенному антибиотическому препарату, 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 заморожены и 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, изменение относительной представленности бактериальных таксонов; изменение метаболических путей и модулей микробиоты.

Альфа-разнообразие оценивали с помощью индекса Шеннона. Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения образцов одной подгруппы, взятых в разные временные точки, использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения изменений альфа-разнообразия между двумя подгруппами пациентов применялся метод анализа ковариаций ANCOVA.

Бета-разнообразие определяли с помощью метрики UniFrac. Расстояние рассчитано на прореженных до 5000 видов образцах. Результаты визуализировались с помощью метода PCoA. 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. С помощью критерия Манна – Уитни сравнивались полученные значения между экспериментальной подгруппой и подгруппой сравнения.

Анализ относительной представленности каждого задетектированного бактериального таксона и функционального состава (относительной представленности групп генов и путей) проводился с помощью пакета ALDEx2 согласно исследованиям Fernandes et al., проведенным в 2014 г. в среде R. Для каждого исходного образца методом Монте-Карло были случайно сгенерированы 128 образцов из Дирихле-мультиномиального распределения с добавлением $\frac{1}{2}$ псевдоотсчета (англ. pseudocount). К этим образцам применялось clr-преобразование (англ. centered log-ratio). Для сравнения образцов, взятых в одной временной точке, применялся критерий Уэлча. Для образцов из разных временных подгрупп – парный критерий Стьюдента. Для сравнения изменений между экспериментальной подгруппой и подгруппой сравнения – ANCOVA. Полученные р-значения были усреднены для каждой итерации генерирования. Для контроля за общим уровнем значимости была применена поправка Бенджамини – Хохберга на множественное сравнение – отдельно на каждом таксономическом уровне. В анализе участвовали только те таксоны, которые были представлены более чем в 15% образцов. Для сопоставления возраста и оценки по бристольской шкале использовался критерий Вилкоксона; для всех остальных немикробиотных факторов – критерий Фишера. Порог значимости был установлен на уровне 0,05. Поправка на множественное сравнение была сделана по методу Бенджамини – Хохберга.

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.

Большинство пациентов — 56 (83,5%) — получали цефотаксим, 18 пациентов (14,9%) — цефтриаксон, у 3 детей в ходе терапии была проведена смена антибактериального препарата с цефотаксима на цефтриаксон. Длительность АБТ составила от 5 до 10 дней. Сравнимые подгруппы

были сопоставимы по основным анализируемым характеристикам до начала терапии (табл. 21), а также были статистически проверены на сопоставимость по частоте стула, его оценке по бристольской шкале, возрасту, а также микробиотным характеристикам в точке 1.

Таблица 21. Характеристика пациентов обеих групп

Параметры		Группа 1				Группа 2			
		Основная подгруппа		Подгруппа сравнения		Основная подгруппа		Подгруппа сравнения	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Всего пациентов		27	100	27	100	35	100	32	100
Пол	М	10	37	13	48	14	40	17	53
	Ж	17	63	14	52	21	60	15	47
Цефтриаксон		5	18,5	4	14,8	5	14	4	13
Цефотаксим		21	77,8	23	85,2	28	80	28	88
Цефтриаксон+ Цефотаксим		1	3,7	0	0	2	6	0	0
Родоразрешение самопроизвольное		24	88,9	22	81,5	31	89	29	91
Роды путем кесарева. сечения		3	11,1	5	18,5	4	11	3	9
Грудное вскармливание		24	88,9	22	81,5	25	71	26	81
Искусственное вскармливание		2	7,4	2	7,4	4	11	2	6
Смешанное вскармливание		1	3,7	3	11,1	6	17	4	13

Анализ результатов лечения основных подгруппы и подгрупп сравнения позволил нам оценить различия клинических показателей. На фоне проводимой терапии температура снизилась в течение первых суток у

37% детей основной подгруппы младшей возрастной группы и только у 19% детей 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. Нормализацию аппетита 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-й 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. Полученные данные представлены графически на рисунках 19 и 20.

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-ой группе $p = 0,0080$, парный тест Вилкоксона, во 2-ой $p=0,0127$,) 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).



Рисунок 19. Динамика характера стула при оценке по Бристольской шкале в сравниваемых подгруппах в 1-ой группе детей



Рисунок 20. Динамика характера стула при оценке по Бристольской шкале в сравниваемых подгруппах во 2-ой группе детей

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 значимо 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 значимо 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 значимо 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 значимо больше в основной группе, чем в группе сравнения ($p=0,0044$).

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

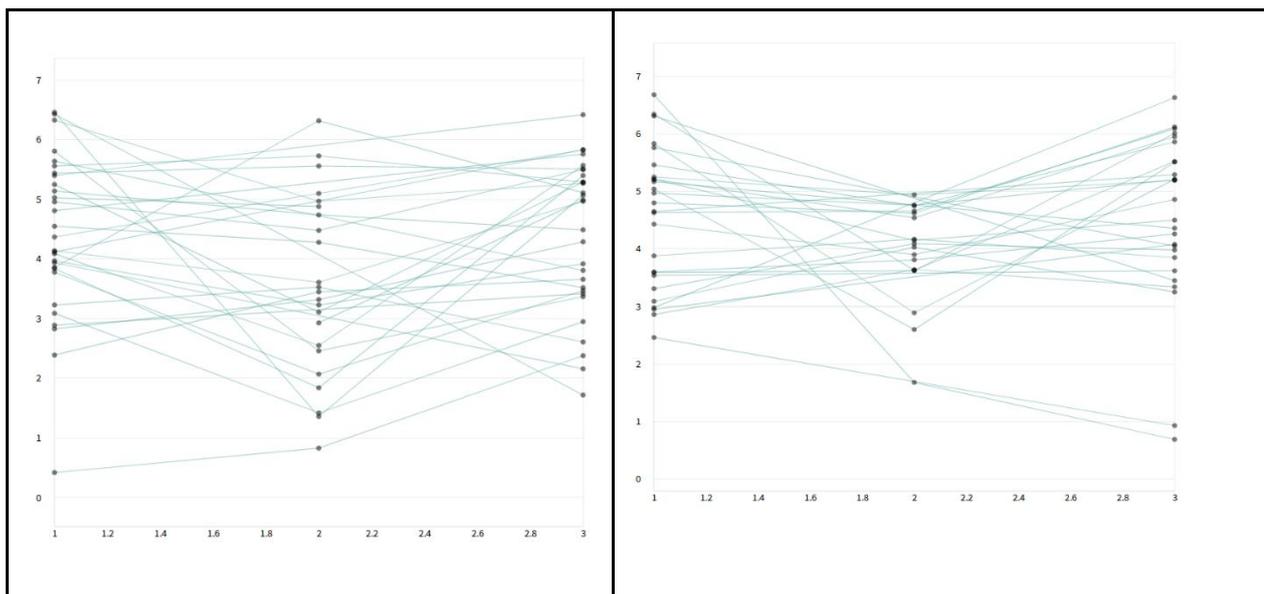
Таким образом, в ходе проведенного исследования показано, что приём мультипробиотического препарата способствует поддержанию стабильности консистенции кала в ходе антибиотикотерапии и в период восстановления после нее.

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, $p = 0,7587$). Альфа-разнообразие в конце наблюдения (21 ± 2 дня от начала терапии) не отличалось от его значения до начала терапии ($p = 0,7241$ в основной подгруппе, $p = 0,5822$ в подгруппе сравнения) (табл. 22).

Таблица 22. Изменение альфа-разнообразия в ходе интервенции (1-я группа).

<u>Основная группа:</u> pval_t1_t2 = 0,0951 pval_t2_t3 = 0,0213 pval_t1_t3 = 0,7241	<u>Группа сравнения:</u> pval_t1_t2 = 0,1830 pval_t2_t3 = 0,0230 pval_t1_t3 = 0,5822
---	--



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-разнообразия возвращалось к первоначальным значениям ($p = 0,2097$). В подгруппе сравнения не было найдено значимых изменений ни между одной из пар точек (табл. 23) Таблица 23. Изменение альфа-разнообразия в ходе интервенции (2-я группа).

Группа BakSet:

$pval_t1_t2 = 0,0510$

$pval_t2_t3 = 0,0038$

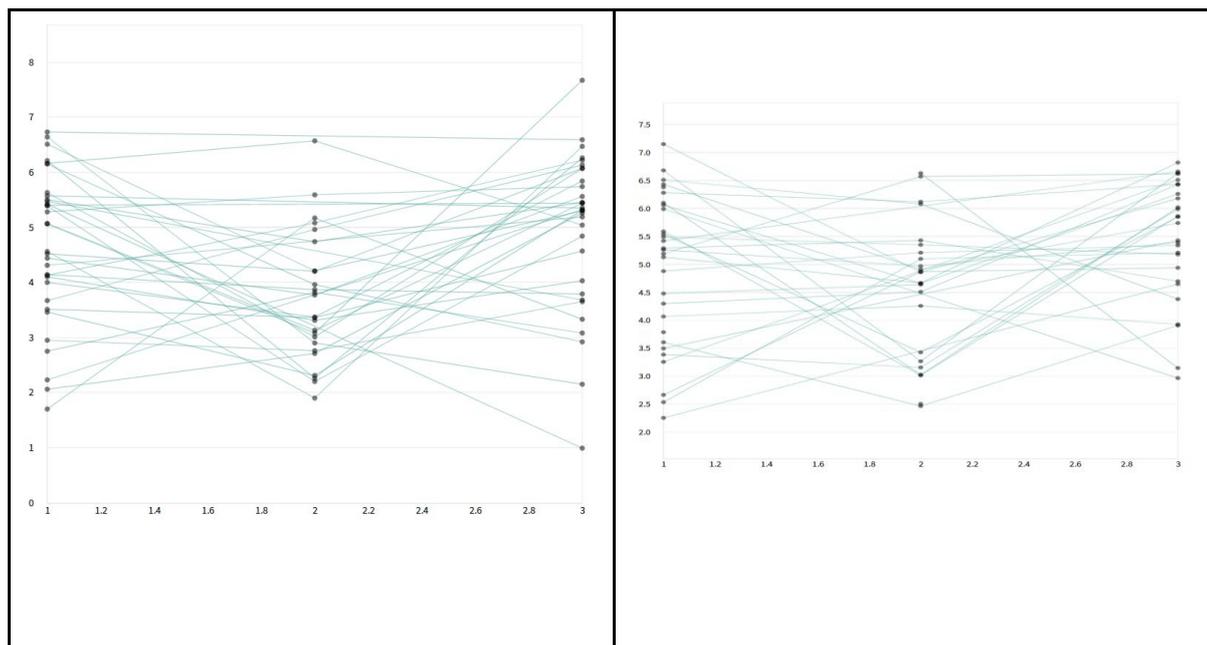
$pval_t1_t3 = 0,2097$

Группа Cmp:

$pval_t1_t2 = 0,0854$

$pval_t2_t3 = 0,0687$

$pval_t1_t3 = 0,0851$



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

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 значимо 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 ряде клинических исследований нами показана профилактическая и лечебная эффективность пробиотиков в отношении инфекций с СПРиЖКТ. Их назначение с первого дня ОРИ или ОКИ уменьшает вероятность развития сочетанных поражений и сокращает длительность основных симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные и кишечные инфекции являются чрезвычайно распространенными и полиэтиологичными классами заболеваний. В последние десятилетия врачи-клиницисты сталкиваются с патоморфозом ОРИ и ОКИ, в плане этиологии – это смена бактериальных возбудителей вирусными агентами, в плане клинической картины – это увеличение доли заболеваний с СПРиЖКТ, в плане исходов – рост частоты постинфекционной патологии.

Можно предположить, и ряд исследований последних лет это подтверждает, что формирование такой сочетанной симптоматики объясняется микст-инфицированием возбудителями кишечных и респираторных инфекций. Особенности течения заболеваний при микст-инфицировании являются: более тяжелое течение патологического процесса, широкий спектр симптомов, что затрудняет оценку состояния больного, высокая частота постинфекционного вирусно- и бактерионосительства. Эти вопросы, как и ряд других, например изменение вирулентности возбудителей и закономерностей формирования иммунного ответа при сочетании патогенов, безусловно, требуют ответов.

Практически ежегодно происходит открытие новых вирусов, обладающих особыми свойствами, и пандемия COVID-19 тому наглядный пример. В последнее время привлекают внимание вирусы, вызывающие и симптомы поражения и респираторного, и желудочно-кишечного трактов. Таким широким спектром тропности к обеим системам обладают, в частности, ротавирус, норовирус и энтеровирусы, однако, по-видимому, этими свойствами обладают и, так называемые, «новые» вирусы – бокавирус, коронавирусы, аденовирусы F 40/41, метапневмовирус.

Еще одной причиной развития диареи на фоне острых респираторных инфекций может быть побочный эффект от приема лекарственных средств, прежде всего антибиотиков, ААД может развиваться уже с первых дней приема.

антибактериального препарата и иметь тяжелое течение, особенно в тех случаях, когда ее этиологическим агентом являются токсинообразующие штаммы *Clostridium difficile*.

Итак, проблема острых инфекций СПРиЖКТ актуальна и имеет ряд аспектов. В клиническом плане очевидно, что диарея при ОРИ не только затрудняет оценку состояния таких больных, 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 различными путями передачи инфекции. Наконец, лечебные, профилактические и реабилитационные мероприятия при респираторных и кишечных инфекциях требуют разных подходов.

Универсальным механизмом противовирусной защиты является система ИФН. При определенном подобии механизмов действия и экспрессии сходных генов-мишеней, установлено, что I и III типы ИФН используют различные рецепторы, имеют разную тканеспецифичность, и разное отношение к различным видам вирусного заражения, в частности ИФН III типа гораздо более эффективен, чем I типа при контроле РВИ. 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.

В этой связи нами было проведено исследование, цель которого на основании разработки и внедрения комплексных лечебно-диагностических алгоритмов повысить эффективность ведения острых инфекций с СПРиЖКТ у детей с учетом этиологии, иммунологического реагирования и клинико-анамнестических вариантов заболеваний.

Для выполнения эпидемиологического и клинико-анамнестического этапов, которые осуществлялись в 2012-2017 гг., 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 клинко-фармакологическом этапе, который проводился в 2018 г., в исследование было дополнительно включено 376 детей с клиникой ОКИ и ОРИ.

Среди обследованных детей 28,79% случаев острых инфекций протекало СПРиЖКТ (1394 ребенка). Полученные нами данные о частоте инфекций с СПРиЖКТ в целом соответствуют данным, полученным при исследованиях других авторов, в частности, Царькова С.А. и соавт., приводят сведения о том что при бокавирусной инфекции к респираторным проявлениям в трети случаев присоединяется диспепсический и диарейный синдромы [137], по данным Евсеевой Е.Л., 2009. при метапневмовирусной инфекции наряду с респираторными симптомами в 19% случаев развивается диарея, в 16% рвота [43], при гриппе частота кишечного синдрома в зависимости от генотипа варьирует от 30 до 50% [41].

Наиболее высокая частота СПРиЖКТ наблюдалась в младших возрастных группах, у детей до 1-го года они составили 25,9%, от 1-го до 3-х лет – 32,8%, затем отмечается четкая тенденция к снижению доли СПРиЖКТ.

По порядку появления сочетанных поражений респираторного и желудочно-кишечного трактов, нами выделены 4 клинко-anamнестических варианта: 1-й – первичная манифестация симптомами ОРИ и раннее (в первые 48 ч) присоединение кишечного синдрома; 2-й – первичная манифестация симптомами ОКИ и раннее (в первые 48 ч) присоединение респираторного синдрома; 3-й – первичная манифестация ОРИ и присоединение кишечного синдрома позже 48 ч и 4-й – первичная манифестация ОКИ и присоединение респираторного синдрома позже 48 ч. В ходе работы нами анализировались клинические особенности, а также эпидемиологические предпосылки развития перечисленных вариантов.

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, 4-й вариант был отмечен у 106 (7,60%) детей. Выделение клинико-анамнестических вариантов предложено нами в приоритетном порядке, у отечественных и зарубежных авторов не обнаружено.

Установлены эпидемиологические особенности инфекций с СПРиЖКТ, в частности, эпидемический подъем инфекций с СПРиЖКТ, начинаясь с января, продолжается до апреля.

Применение комплекса современных диагностических методов позволило установить этиологическую структуру заболевания только у 3329 (68,99%). У детей с СПРиЖКТ преобладающим возбудителем в структуре являлся ротавирус. В целом среди обследованных детей с сопоставимой частотой встречались риновирус и ротавирус. То, что группе детей с СПРиЖКТ почти в 1/3 случаев выявлялось 2 и более возбудителей, на наш взгляд, позволяет рассматривать эту проблему не только с позиций полисистемности проявлений отдельных инфекций, но и инфекционной полиморбидности. Отечественные авторы приводят широкий диапазон сочетанного инфицирования при ОКИ и ОРИ – от 20 до 25% [33, 98].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что эпидемиологическими особенностями инфекций с СПРиЖКТ является преимущественное поражение детей грудного и раннего возраста, стертая сезонность (с октября по апрель); почти в 1/3 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, противозидемических и лечебно-диагностических мероприятий.

При оценке тяжести течения ОКИ, ОРИ и инфекций с СПРиЖКТ мы использовали разработанную нами шкалу балльной оценки. Мы исходили из того, что при инфекциях с СПРиЖКТ 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.

Используя разработанную нами шкалу, мы сравнили удельный вес и особенности течения СПРиЖКТ различной этиологии. Согласно полученным данным, РВИ в 40,8% случаев протекает с СПРиЖКТ, НВИ - почти в половине случаев (49,4%), из «новых» инфекций – АдВИ 40, 41 типов в 44,74%, КВИ в 31,3%. При сопоставлении тяжести течения инфекций различной этиологии установлено, что СПРиЖКТ и при моно-, и при микст-инфицировании протекали достоверно более тяжело по сравнению с изолированным поражением ЖКТ. По нашим данным у детей с СПРиЖКТ любой этиологии наиболее тяжело протекали микст-варианты.

Тяжелые и среднетяжелые формы ОРИ чаще развиваются при сочетании нескольких респираторных патогенов, микст-инфицирование при гриппе значительно снижает эффективность этиотропных препаратов терапии, ухудшая прогноз [55, 207]. Сочетанные инфекции протекают дольше, при них чаще возникают различные осложнения, у детей с хронической патологией даже нетяжелая инфекция может стать причиной обострения хронического заболевания [230, 304].

В ходе наблюдения и обследования в стационаре нами регистрировались осложнения. 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.

При различных клинико-anamнестических вариантах СПРиЖКТ структура осложнений в группах сравнения различалась. Так при 1 клинико-anamнестическом варианте преобладали осложнения со стороны ЛОР-органов и дыхательных путей, а при 2-м варианте чаще встречались такие осложнения как дегидратация, ОПН, острый живот. 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.

В ходе катamnестического наблюдения нами оценивались исходы заболевания в различных группах наблюдения. Согласно полученным 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. Следует отметить, что неблагоприятные исходы чаще развивались у детей III и IV групп здоровья с

хронической патологией, это обуславливает необходимость реабилитационных и профилактических мероприятий в этой клинической группе.

Оценка факторов риска и особенностей преморбидного фона инфекций, протекающих с СПРиЖКТ, также проводилась нами с учетом клинико-анамнестических вариантов. 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, в том числе, назначения антибиотиков, а также при тяжелой форме заболевания. Факторами риска развития 2-го клинико-анамнестического варианта (первичная манифестация симптомами ОКИ и раннее присоединение респираторного синдрома), 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. Риск 4-го варианта 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. Риск всех клинико-анамнестических вариантов СПРиЖКТ выше у детей с отягощенным аллергическим фоном, а также у имеющих неблагоприятные социально-

экономические условия жизни (переуплотненность проживания, низкий материальный достаток в семье, семьи мигрантов). Риск 1-го и 3-го вариантов СПРиЖКТ возрастает у детей с фоновой гастроэнтерологической патологией и нарушениями питания. Также позднее (после 48 часов) наслоение симптомов СПРиЖКТ (3-й и 4-й варианты) увеличивается при наличии у детей ЛОР-патологии и персистирующих инфекций группы герпесвирусов.

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.

Из множества иммунологических факторов, в нашей работе мы остановились на изучении ИФН I и III типов в сыворотке крови в динамике заболевания при поступлении, на 1-2 сутки заболевания и перед выпиской на 6-7 сутки заболевания. Выбор этих показателей объясняется тем, что ИФН – ключевое звено противовирусной защиты и респираторного тракта, и ЖКТ, при этом ИФН I и III типов в определенном смысле являются маркерами поражения одной из систем и регуляторами интенсивности иммунного ответа. По общепринятым критериям 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.

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 время с начала заболевания составило от 12 до 48 часов.

Установлено, что при поступлении отмечались наиболее высокие показатели интерферонов, при этом были выявлены некоторые особенности в группах сравнения.

Как следует из полученных результатов, типичной реакцией на воздействие 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 возрастание уровней обоих типов ИФН, и в дебюте заболевания их концентрация в крови становится равной.

Особенности интерферогенеза при респираторных и кишечных инфекциях изучались в ряде работ отечественных и зарубежных авторов. Интерфероны I типа вырабатываются различными клетками организма в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками [111]. Существенным различием между эффектами ИФН I и III типов является то, что тип I, стимулируя развитие воспалительного каскада, обладает преимущественно системным действием, а типа III, напротив, за счет местного антимикробного эффекта, ограничивает системное воспаление [300].

Учитывая значительные индивидуальные колебания уровней ИФН в крови, установленные в нашем исследовании, на наш взгляд, наиболее целесообразно оценивать сдвиги в интерфероновом статусе по соотношению содержания в крови ИФН III типа к I. По нашим данным, в группе условно-здоровых это отношение равно 2,0; при ОРИ оно изменяется в пользу ИФН α и становится равным 0,7. При ОКИ, напротив, соотношение типов III/I возрастает до 3,1, а при инфекциях с СПРиЖКТ снижается до 1,1.

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. Также нами определялся уровень ИФН при выписке из стационара – на 4-6 день госпитализации.

Согласно современным представлениям, ИФН- α – главный медиатор развития воспалительной реакции на уровне организма, при остром воспалении быстрое, но кратковременное увеличение его синтеза критически необходимо для развития всего комплекса защитных реакций [122].

Хотя ИФН III типа тоже индуцируют противовирусный ответ, наиболее отчетливо эффект интерферонов проявляется в условиях комплексного взаимодействия I и III типов [243].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение уровня ИФН α при ОКИ и СПРиЖКТ происходит более быстрыми темпами, у пациентов с ОРИ снижение за время госпитализации составило 32,7%, с ОКИ 50,7%, с СПРиЖКТ 46,1%. Уровень ИФН λ снизился за этот период соответственно на 50,0%, 15,4% и 17,7%. На наш взгляд более быструю динамику 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, 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.

При развитии противовирусного ответа в кишечнике главная роль принадлежит ИФН типа III, в отличие от специфической чувствительности кишечных эпителиальных клеток к ИФН-λ, эпителиальные клетки дыхательных путей отвечают на оба типа ИФН [205].

Это подтверждено полученными нами данными о том, что к концу первой недели заболевания отмечается снижение уровня обоих типов ИФН во всех группах сравнения, однако, скорость снижения различалась, что свидетельствует об определенных тенденциях в протекании периода реконвалесценции при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ.

Изучение соотношения интерферонов при инфекциях с СПРиЖКТ позволяет уточнить первичную локализацию поражения – дыхательная или пищеварительная система, а, следовательно, и определения группы возбудителей – кишечная или респираторная, что позволит целенаправленно проводить профилактические и лечебно-диагностические мероприятия.

Общие для респираторного и желудочно-кишечного трактов факторы и механизмы противовирусного ответа, которым относятся и интерфероны, описываются теорией единства иммунной системы слизистых оболочек Bienenstock 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.

В настоящее время общепризнанной является способность модуляции иммунного ответа пробиотиками, которые корригируют микробиологические нарушения кишечника и обладают рядом иммунологических эффектов. Особенно привлекают внимание исследователей пробиотические штаммы лактобактерий. Причем не только в профилактике и лечении ОКИ, но и ОРИ [208].

Для профилактики и лечения 3-го клиничко-анамнестического варианта СПРиЖКТ нами использовался пробиотический комплекс, который назначался нами с первого дня заболевания в группе риска по развитию СПРиЖКТ 1 и 2 клиничко-анамнестического 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.

При 4 клиничко-анамнестическом, наиболее редко встречающемся варианте, причиной появления симптомов поражения дыхательных путей, по-видимому, является суперинфекция. Но нельзя исключить и активации эндогенной условно-патогенной флоры, особенно у детей с хронической патологией верхних дыхательных путей. В связи с этим в лечебно-профилактический комплекс нами был включен стандартизованный лиофилизат бактериальных лизатов (ОМ-85) *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Препарат усиливает иммунитет против вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей, стимулирует продукцию лейкоцитов, что характеризуется возрастанием числа клеток миелоидного и лимфоидного ряда.

Целью данного этапа работы, явилось изучение прогностической ценности разработанного нами способа диагностики развития СПРиЖКТ и эффективности лечебно-профилактических алгоритмов при различных клинико-анамнестических вариантах острых инфекций с СПРиЖКТ. 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.

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 – ОШ 2,33 (95% ДИ 2,23 – 2,47) и при неблагоприятных материально-бытовых условиях – ОШ 2,22 (95% ДИ 2,09-2,33). Нами установлено достоверное повышение риска для нерациональной стартовой терапии заболевания, отягощенного течения перинатального периода, аллергологического фона, наличия гастроэнтерологической патологии, анемии и нарушений питания.

Таким образом, прогностический и лечебно-профилактический алгоритм выглядит следующим образом. При наличии у ребенка 2 из следующих четырех признаков: возраст до 3-х лет, неблагоприятные условия проживания, тяжелая форма текущего заболевания, гастроэнтерологическая патология, определяется высокий риск развития СПРиЖКТ и назначается пробиотический препарат. 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 СДПС 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, который обладает профилактической эффективностью не только в отношении бактериальных (активация хронических очагов инфекции), но и в плане снижения вирусной респираторной заболеваемости. В случае отсутствия прогностических признаков, указывающих на риск развития 3 и 4 вариантов, детям назначается лечебно-профилактический комплекс.

В ходе исследования нами была также проведена оценка лечебно-профилактической эффективности пробиотического комплекса, включающего 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.

В исследование было включено 376 детей с клиникой острой респираторной или кишечной инфекций (ОКИ и ОРИ), а также сочетанной симптоматикой. В зависимости от наличия респираторной, гастроинтестинальной или смешанной симптоматики на момент поступления все дети были распределены на 3 группы. 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 $6,4 \pm 0,5$, $p < 0,05$). 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.

Согласно полученным данным в группе ОРИ за время наблюдения гастроинтестинальные симптомы появились у 22,5% детей в подгруппе, получавшей стандартную терапию и у 8,8% детей в подгруппе, дополнительно получавшей пробиотический комплекс, различие между подгруппами по частоте формирования СПРиЖКТ достоверно ($p < 0,05$). Таким образом, САР развития гастроинтестинальных симптомов у детей с ОРИ составило 13,7%, СОР 0,608; число больных, которых нужно лечить для достижения клинически значимого результата. (ЧНБЛ) $1/0,137=7,3$.

В 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 у 5 детей (9,6%). В данном случае САР развития гастроинтестинальных симптомов у детей с ОРИ составило = 5,5%, СОР 0,36; ЧНБЛ =18,2. За время наблюдения число детей, у которых инфекционный процесс протекает с СПРиЖКТ, достигло 112, что составило 29,8% от всех включенных в исследование. Согласно полученным данным, у детей с СПРиЖКТ имеет место большая продолжительность большинства респираторных симптомов и достоверно большая длительность госпитализации ($p < 0,05$).

Оценивая эффективность включения пробиотического комплекса 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.

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 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 дыхательной и пищеварительной систем. 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. *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 [177].

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 клинико-anamnestических вариантов.

Еще один раздел исследования был посвящен оценке протективных свойств мультипробиотического препарата в отношении развития желудочно-кишечных расстройств и нарушения микробиоценоза на фоне антибактериальной терапии (АБТ) 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.

Основанием для назначения АБТ являлось развитие микробно-воспалительных осложнений ОРВИ, длительность АБТ составила от 5 до 10 дней. 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 пробиотический комплекс.

Пациентам обеих групп проводили анализ частоты дефекации, кала и его оценку 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). Сравнимые подгруппы были статистически проверены на сбалансированность по полу, характеру вскармливания, заболеванию, назначенному антибиотическому препарату, 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 заморожены и исследованы методом секвенирования фрагмента гена 16S рРНК. Данный метод признается сейчас в качестве «золотого стандарта» определения микробного пейзажа биотопов организма [103]. Ретроспективно в каждой подгруппе проводили сравнение изменений микробного сообщества.

На фоне проводимой терапии температура снизилась в течение первых суток у 37% детей основной подгруппы младшей возрастной группы и только у 19% детей в подгруппе сравнения. Установлено, что подключение мультипробиотика с первых дней к проводимой АБТ значительно уменьшало выраженность синдрома интоксикации и желудочно-кишечного дискомфорта по сравнению с детьми, получавшими монотерапию антибиотиками. Также в

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

При сравнении альфа-разнообразия у детей 1 группы, как в основной подгруппе, так и в подгруппе сравнения наблюдалось значимое увеличение альфа-разнообразия в период после окончания АБТ. В то время как у детей 2-ой группы в основной подгруппе наблюдалось значимое увеличение альфа-разнообразия в период после окончания приема антибиотиков. Однако эти изменения не отличались значимо от изменений в подгруппе сравнения. В третьей точке альфа-разнообразия возвращалось к первоначальным значениям ($p = 0,2097$). В подгруппе сравнения не было найдено значимых изменений ни между одной из пар точек. Следует отметить, что степень отклонения альфа-разнообразия у пациентов была в целом небольшой во всех точках и всех подгруппах.

Для сравнения динамики изменения состава микробиоты в сравниваемых подгруппах в целом было вычислено бета-разнообразие (мера попарного различия; по метрике weighted UniFrac) между образцами: при поступлении до начала терапии и при выписке (через 7 ± 2 дня от начала терапии); при поступлении до начала терапии и через 21 ± 2 дня от начала терапии (через 14 ± 2 дня после окончания АБТ). 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 значимо изменилась между любыми двумя временными точками. Прием антибиотиков ассоциировался с ростом представленности энтерококков, уменьшением числа бифидобактерий и ряда комменсальных клостридий.

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-anamнестических 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, оцененной по разработанной нами шкале комплексной оценки поражений респираторного и желудочно-кишечного трактов. 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 пищеварительного трактов выделены и изучены четыре клинико-anamнестических 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 СПРиЖКТ отмечается возрастание уровней обоих типов ИФН и в дебюте заболевания их концентрация в крови становится равной. Изучение уровня интерферонов позволяет при СПРиЖКТ на ранних этапах проводить дифференциальную

диагностику между возбудителями респираторных и гастроинтестинальных заболеваний.

Нами разработан, предложен алгоритм принятия персонифицированного решения (дифференцированный подход) о назначении различных пробиотических препаратов. В ходе клинико-фармакологического этапа исследования нами доказана профилактическая и лечебная эффективность пробиотиков как при ОРИ, ОКИ, так и различных клинико-anamнестических вариантах инфекций с СПРиЖКТ.

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 СПРиЖКТ, 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 СПРиЖКТ является максимальное выявление данных заболеваний с октября по апрель.

2. При острых вирусных инфекциях, протекающих с СПРиЖКТ 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 клинко-эпидемиологическим особенностям, последовательности, а также срокам появления симптомов поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов целесообразно выделять 4 клинко-anamнестических варианта острых вирусных инфекций с СПРиЖКТ: 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 СПРиЖКТ 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 катамнестическом наблюдении за пациентами с острыми вирусными инфекциями характеризующимися СПРиЖКТ установлена большая суммарная частота развития неблагоприятных исходов за счет формирования патологии как дыхательной, так и пищеварительной систем.

6. Риск развития СПРиЖКТ 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 (К пирс = 0,69), средней степени между гипертермией и ИФН I типа (К пирс = 0,45), а также лейкоцитозом и ИФН I типа (К 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 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	-	иммунофлюоресцентный 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	-	ЧБНЛ - число больных, которых необходимо лечить
BB12	-	<i>Bifidobacterium lactis</i>
LGG	-	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
TSLP	-	тимический стромальный лимфопоэтин
WGO	-	Всемирная Гастроэнтерологическая Организация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешкин, В.А. Микробиоценозы и здоровье человека / В.А.Алешкин, С.С.Афанасьев, А.В.Караулов – М.: Династия, 2015. – 548 с.
2. Андреева, И.В. О штаммспецифичности пробиотиков / И.В.Андреева, О.У.Стецюк // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2010. – Т.12, №3. – С.253-254.
3. Андреева, И.В. Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. / И.В.Андреева, О.У.Стецюк // Клинич. микробиол. антимикробная химиотерапия. – 2016. - Т. 18, № 2. – С. 113-124
4. Андрианова, Е.Н. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей / Е.Н. Андрианова, Н.Ю. Снегирева, А.И. Рывкин // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 35-39.
5. Ардатская, М.Д. Антибиотико-ассоциированные поражения кишечника в практике клинициста: пособие для врачей / М.Д.Ардатская, Т.Б.Топчий, Л.И.Буторова и др. - М.: Прима Принт, 2020. – 53 с.
6. Ариффулина, К.В. Антибиотико-ассоциированная диспепсия на фоне эрадикационной терапии у детей с хроническими гастродуоденитами, ассоциированными с хеликобактерной инфекцией, и способ ее коррекции/ К.В. Ариффулина//Вопросы современной педиатрии. – 2005. - т.4, №2
7. Артамонов, А.Ю. Биологическая активность и молекулярно-клеточные механизмы действия антимикробных пептидов человека и животных /А. Ю. Артамонов, Е. Г. Рыбакина, Д. С. Орлов, Е. А. Корнева // Фундамент. наука и клинич. Медицина. – 2014. – сер. 11. вып. 1 – С. 5-25.
8. Бабаченко, И.В. Молекулярно-биологический метод в диагностике острых респираторных вирусных инфекций у детей / И.В.Бабаченко, В.Б.Ровный, О.М.Ибрагимова и др.// Сборник трудов VIII Всероссийс. научно-

практич. конфер. с международным участием «Молекулярная диагностика. — 2014». - М, 2014 – С. 304.

9. Баранов, А.А. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению / А.А.Баранов, Ю.В.Лобзин, Л.С.Намазова-Баранова и соавт. // Педиатрическая фармакология. -2017. - Т.14.,№ 2.- С. 100-108.

10. Белан, Ю.Б. Катамнестическое наблюдение за детьми с микст-вариантом ротавирусной инфекции / Ю.Б.Белан, Н.А.Полянская, Е.Ф.Лобова // Актуальна інфектологія. - 2015. Т. 4, №9. – С. 70-75.

11. Беляев, Д.Л. Участие хронических микст-инфекций с вирусами группы герпеса в формировании тяжелого синдрома смешанных инфекций микробно-вирусной этиологии / Д.Л.Беляев, Е.Н.Долгина, А.А. Бабаянц и др. // Российский аллергологич. журнал. – 2008. - №1, п.1. - С.41-42

12. Бокова, Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии –Т.А. Бокова// Лечащий врач. Медиц. научно-практич. журнал. – 2015. - № 6. – С. 14 - 17.

13. Бондаренко, В. М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов/В.М. Бондаренко // Фарматека. -2012. - № 13. - С. 77–87.

14. Бондаренко, В. М. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий / В.М.Бондаренко, О.В.Рыбальченко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2015. - № 2. - С. 90–104.

15. Брико, Н.И. Эпидемиология, клиника, лечение и иммунопрофилактика ротавирусной инфекции: учебное пособие для врачей / Н.И. Брико, Е.А. Битиева, А.В. Горелов, Е.А. Горелова, В.В. Кудрявцев, А.Я. Миндлина.- М., 2015. – 137 с.

16. Бубнова, М.Г. Основы доказательной медицины. Учебное пособие. / М.Г.Бубнова, Е.К.Бутина, В.А.Выгодин и др. - М.: Изд-во «Силиция-Полиграф». - 2010. – 115 с.

17. Булатова, Е.М. Пробиотики: клинические и диетологические аспекты применения / Е.М.Булатова, Н.М.Богданова, Е.А.Лобанова, Т.В.Габруская // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, №3. – С. 84 – 90.

18. Ванденплас, И. Применение антибиотиков у новорожденных: влияние на желудочно-кишечную микрофлору и отдаленные результаты/И. Ванденплас// Медицинский совет. – 2018.-№17.- С.163–167.

19. Власов, В.В. Как читать медицинские статьи. Часть 5. Испытания методов лечения и профилактики заболеваний/В.В. Власов// Международ. журн. медиц. практики. – 1997. – № 6. – С. 9-13.

20. Голубев, А.О. Клинико – иммунологические особенности сочетанных сальмонеллезов у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства: автореферат дисс. ...канд. мед. наук: 14.01.09/Голубев Андрей Олегович.- М., 2013.- 22 с.

21. Горелов, А.В. Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у детей. / Горелов А.В., Усенко Д.В., Елезова Л.И. и др. // Вопр. современ. педиатрии. – 2005- №4. – С. 47–52.

22. Горелов, А.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей/ А.В.Горелов, Л.Н.Милютина, Д.В. Усенко.- М., 2005.-106 с.

23. Горелов, А.В. Клинико-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций / А.В. Горелов, А.А.Плоскирева, Н.Х. Тхакушинова // Инфекционные болезни. – 2012.- Т. 10, №3.- С. 3.

24. Горелов, А.В., Тхакушинова Н.Х., Повторные острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии у детей: особенности течения, факторы

риска, условия развития и исходы // Инфекционные болезни. 2017. № 15(1). С. 29–34

25. Горелов, А.В. Новые возможности в терапии острых кишечных инфекций у детей/ А.В. Горелов, Л.В. Феклисова, А.А. Плоскирева и др. // Инфекционные болезни. - 2012.-Т.10, №1.- С. 42–49.

26. Горелов, А.В. Ротавирусная инфекция у детей (обзор литературы) / А.В. Горелов, Д.В. Усенко// Вопр. соврем. педиатрии. - 2008. - Т.7, № 6. - С.78-84.

27. Горелов, А.В. Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы / А.В.Горелов, А.А.Плоскирева, Е.А.Дорошина и др. // Инфекционные болезни. – 2011. – т.9, №5. – С. 100-105.

28. Горелов, А.В. Современные принципы лечения ротавирусной инфекции у детей дошкольного возраста /А.В.Горелов, Д.В.Усенко, Н.Х.Тхакушинова //Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2012. – С. 50-54.

29. Горелов, А.В. Современные подходы к патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей /А.В.Горелов, А.А.Плоскирева, Д.В.Усенко // Эффективная фармакотерапия. — 2013.— № 13.— С.34-39.

30. Горелов, А.В. Разработка патогенетически обоснованных подходов терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов/ А.В.Горелов, Е.В.Мелехина, Э.С. Сидельникова // Медицинский совет. - 2019.- №17.- С.208-216. doi: 10.21518/2079-701X-2019-17-208-216.

31. Григорян, С.С. Амиксин – индукция интерферонов альфа, бета, гамма и лямбда в сыворотке крови и легочной ткани / Григорян С.С., Исаева Е.И., Бакалов В.В. и соавт. // Русский медиц. Журнал. – 2015. -№ 2- С.93

32. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика/ Под ред. академика РАМН, проф. О.И. Киселева, д.м.н. Л.М. Цыбаловой, академика

РАМН, проф. В.И. Покровского. - М.: Медицинское информационное агентство. – 2012. - 496 с.

33. Гюлазян, Н.М. Клинико-патогенетическое значение бактериальных токсинов в развитии особенностей течения острых кишечных инфекций: автореф. дис. ... доктора мед. наук:14.00.10/Гюлазан Наира Мартуновна. - М., 2009. - 35с.

34. Детские болезни: учебник / Под ред. А.А. Баранова - 2-е изд., - 2009. - 1008 с.

35. Диарея. Информационный бюллетень ВОЗ №330. -Апрель 2013 г.- Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/>

36. Диарея Информационный бюллетень ВОЗ. -Апрель 2017 г.- Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/>

37. Дмитриева, Н.В. Clostridium difficile-ассоциированная диарея (обзор литературы) / Н.В.Дмитриева, И.А.Ключникова, И.И.Шильникова // Сибирский онкологический журнал. - 2014. - № 1 (61). – С.46-53.

38. Дорошина, Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10/Дорошина Елена Александровна. - М., 2009 – 24 с.

39. Дондурей, Е.А. Этиология и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.06, 14.00.10 / Дондурей Елена Александровна - СПб., 2007.- 24 с.

40. Дондурей, Е.А. Иммуномодулирующая терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей в условиях стационара / Е.А. Дондурей, Л.В. Осидак, В.Ф. Суховецкая, Е.Г. Головачева и др. // Вопросы соврем. Педиатрии. – 2010. – т.9, №2. – С. 41-49.

41. Дондурей, Е.А. Желудочно-кишечные симптомы при гриппе и ОРВИ у детей. Тактика педиатра. - 2012.- Режим доступа: <https://yandex.ru/video/www.youtube.com>

42. Дуда, А.К. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия. / А.К.Дуда, Н.В.Окружнов // Семейная медицина – 2012. - №5. - С.116-122.

43. Евсеева, Е.Л. Клинико-эпидемиологические возможности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14 00 10/Евсеева Екатерина Леонидовна. – М., 2009 – 24 с.

44. Жданов, К.В. Опыт применения противовирусных препаратов при острых респираторных заболеваниях аденовирусной этиологии / К.В.Жданов, В.В.Малеев, Н.И.Львов, Ю.В.Лобзин // Инфекционные болезни. - 2013. – т.11, № 4. – С.34-37.

45. Жираковская, Е.В. Ротавирусы у детей раннего возраста в Новосибирске в 2005—2007 гг.: выявление и генотипирование/ Е.В.Жираковская, В.В.Малеев, С.А. Боднев и др.// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2008.-№4.-С.12—16.

46. Захарова, И.Н. Нежелательные эффекты антибактериальной терапии в педиатрической практике. Роль пре- и пробиотиков в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи/ И.Н.Захарова, Н.Г.Сугян, И.В. Бережная // Медицинский совет. – 2018. – №2. – С. 194-199.

47. Зайцева, С.В. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы) / С.В.Зайцева, А.К.Застрожина, О.А. Муртазаева // Русс. Медиц. журнал. - 2017. – № 5. – С. 327-334.

48. Здравоохранение в России. Статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики.: М., 2015. – 174 с.

49. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной

болезни / В.Т. Ивашкин, Н.Д. Ющук, И.В. Маев и др. // Росс. журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2016. – Т. 26, №5. – С. 56-65.

50. Ивашкин, В.Т. Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта / В.Т. Ивашкин, О.Ю.Зольникова, Н.Д.Поцхверашвили, Н.И.Кокина, Е.Л.Буеверова, А.В.Седова, А.С.Трухманов // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, №5. – С. 612-619: Режим доступа: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619>

51. Извин, А.И. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии / А.И. Извин, Л.В. Катаева // Вестник оториноларингологии. – 2009. – №2. – С. 65-68.

52. Иммунология: учебник / А.А.Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 752 с.

53. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. - 3-е изд., испр. и доп. - 2013. - 1008 с.

54. Калюжин, О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. – М.: МИА. - 2013. – 144 с.

55. Калюжин, О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии /О.В. Калюжин// Лечащий врач. 2013. – №9. –ЭРежим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/09/15435811>.

56. Калюжин, О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противoinфекционной защиты в свете иммуногомеостатической роли микробиоты // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология - №1 (27).- Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_ispolzovaniya_probiotikov_dlya_ukrepleniya_protivoinfektsionnoy_zashchity_v_sвете_immun.html

57. Кареткина, Г.Н. Грипп и другие острые респираторные инфекции: современные принципы и практика лечения / Г.Н. Кареткина // Медицинский совет. – 2017. – №5. – С. 54-57.

58. Кветная, А.С. Клинико-лабораторная характеристика *Clostridium difficile* — ассоциированной инфекции у детей с острыми кишечными инфекциями / А.С. Кветная, Л.И.Железнова // Медицинский алфавит. – 2016. – № 32, Т. 2. – С. 37-40.

59. Климов, В.В. Мукозальная иммунная система. – Режим доступа: <http://ssmu.immunology.sibhost.ru/IM/MALT.pdf>.

60. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным ротавирусной инфекцией / ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/91e2802d-ed31-40a1-b32b-c888f12c196c.pdf>.

61. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным норовирусной инфекцией / ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/2af598b9-64d9-462d-a84f-e4f3875b9cf5.pdf>

62. Козина, Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии (F 40/41) у детей: автореф. дисс.... канд.мед.наук: 14.01.09 / Козина Галина Александровна.- М., 2010. – 24 с.

63. Козулина, И.С. Бокавирус – новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте / И.С. Козулина, Г.А. Самсыгина, Е.И. Исаева и соавт. // Педиатрия. -2009. –Т. 88, №6. – С. 51-54.

64. Кокорева, С.П. Этиологическая структура острых респираторных заболеваний в 2009—2013 гг. у детей г. Воронежа / С.П.Кокорева, А.В.Трушкина, О.А.Разуваев, Н.В.Казарцева // Детские инфекции. – 2015. - №4. – С. 53 - 56.

65. Кокорева, С.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей / С.П. Кокорева, Л.А. Сахарова, Н.П. Куприна // Вопросы соврем. Педиатрии. – 2008. – Т.7, №1. – С. 47-50.

66. Концепция развития здравоохранения до 2020 года. Официальный сайт Минздравсоцразвития России. -Режим доступа: www.minzdravsoc.ru

67. Корниенко, Е.А. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. / Е.А.Корниенко, С.Н.Дроздова, Н.Б.Серебряная // Фарматека. – 2005 - №7 – С. 68–70.

68. Котенко, С.В. Вклад интерферонов типа III в противовирусный иммунитет: местоположение, местоположение, местоположение/ С.В. Котенко, Ю.Е. Дурбин // J. Biol. Chem 292, 7295–7303.

69. Лахтин, М.В. Лектины: в растворах и сорбированные, активные и латентные, системные и сетевые, флюоресцентные и хемилюминесцентные, в регуляции сборок и деградации, синергистические и синбиотические / Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 64–68.

70. Лахтин, М.В. Мукозальный иммунитет против патогенов и опухолей с участием системы «Лектины пробиотиков – Гликополимеры» / М.В.Лахтин, В.М.Лахтин, С.С.Афанасьев, В.А. Алешкин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 3. – С. 62–69.

71. Лахтин, М.В. Кофункционирование защитных систем: мукозальный иммунитет и система комплемента человека / М.В.Лахтин, В.М.Лахтин, С.С.Афанасьев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. - №5 (105) – С. 113-122.

72. Левин, Д. Ю. Эффективность использования препарата арбидол при ротавирусной инфекции у детей/ Д.Ю. Левин, А.А. Кадура// Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, №2. – С. 188.

73. Лисицын, Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 512 с.: ил.

74. Лисицын, Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник /Ю.П.Лисицын, Г.Э.Улумбекова //- 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

75. Лукьянова, А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова // Журнал инфектологии. – 2014. – Т.6, №1. – С. 60-66.

76. Лызикова, Ю.А. Особенности диагностики внутриутробных инфекций. / Лызикова Ю.А., Довыдовская Ю.В. // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – №1 (27). – С. 66-69.

77. Мазуник, Н.Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей: автореф. Дис. ... канд.мед.наук:14.00.10/Мазуник Наталья Николаевна.- М., 2007.-25 с.

78. Майданник, В.Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей. Клинич. Рекомендации/ В.Г. Майданник. – Київ, 2013. – 37 с.

79. Майданник, В.Г. Лечебная и профилактическая эффективность и безопасность лацидофила у детей с антибиотикассоциированной диареей, вызванной *Clostridium difficile* / В.Г. Майданник, Н.В. Хайтович, Л.Н. Боярская и др. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. - 2010. - №3. – С. 14-20.

80. Макарова, А.В. Норвирусная инфекция у детей / А.В.Макарова, С.В.Никитина, И.Б.Мореплавцева //Научно-практический журнал. – 2017. - Т. 20, № 3. – С. 101-104.

81. Малов, С.И. Динамика синтеза интерферона-лямбда-1 у больных острым вирусным гепатитом С // С.И.Малов, И.В.Малов, О.В.Колбасеева и соавт. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. -2019.- №2.-С. 78-83.

82. Малова, И.А. Роль метапневмовируса и бока- вируса в развитии острых респираторных инфекций у госпитализированных больных в эпидсезоны 2011—

2014 гг. в Пензенской области / И.А.Малова, И.П.Баранова // Детские инфекции. – 2016. – №1. – С. 59-63.

83. Мамчур, В.И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) / В.И. Мамчур, А.Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.15, № 2, ч. 3 (58). – С. 315-321.

84. Мартынова, Г.П. Пробиотическая коррекция в комплексном лечении ротавирусной инфекции у детей первых лет жизни/ Г.П. Мартынова, И.А. Соловьева, М.Л. Меньщикова, Е.С. Ерохина, А.Б.Белкина, Н.А. Безруких // Практическая медицина. -2016.- Т.08, №16. – С.143-147. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/probioticheskaya-korreksiya-vkompleksnom-lechenii-rotavirusnoj-infekcii-udetej-pervyx-let-zhizni>

85. Медицинский справочник MedPlus.-Режим доступа: <http://medpuls.net/guide/microbiology/reovirusy-semeystvo-reoviridae>.

86. Мелёхина, Е.В. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-ого типа, у детей / Е.В.Мелёхина, О.Л.Чугунова, А.Д.Николич и др. // Детская больница. – 2013. – № 4. – С. 33-35.

87. Мелёхина, Е.В. К вопросу о диагностике герпесвирусных инфекций у детей / Е.В.Мелёхина, Е.В.Петухова, А.В.Горелов и др. //Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2016. – С. 227

88. Мелёхина, Е.В. Рациональный подход к терапии детей с ОРВИ, протекающей на фоне активных форм герпесвирусных инфекций. / Е.В.Мелёхина, Е.В.Петухова, О.Л.Чугунова, А.В.Горелов // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т.11, № 6. – С. 36–44.

89. Минушкин, О.Н. Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении /О.Н. Минушкин//Медицинский совет. – 2018. – № 21. – С. 12-15.

90. Михайлова, Е.В. Ротавирусная инфекция у детей / Е.В. Михайлова, О.В. Тихомирова, А.А. Шульдяков, М.Г. Романцов. - СПб., 2007. - 44 с.

91. Ногойбаева, К.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций с диарейным синдромом у детей до 5 лет / К.А.Ногойбаева, С.Т.Тобокалова, Г.М.Муратбаева // Журнал инфектологии. Приложение. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 55.

92. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.–254 с.

93. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей благополучия человека, 2020.– 299 с.

94. Околышева, Н.В. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией/Н.В. Околышева// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - №2. – С. 78-86.

95. Окороченков, С.А. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения / С.А. Окороченков, Г.А. Желтухина, В.Е. Небольсин // Биомедицинская химия – 2012. - т. 58, вып. 2, - С. 131-143.

96. Определение интерферонового статуса, как показателя неспецифической резистентности организма человека. Практические рекомендации/Под ред. Ф.И.Ершова. - М., 2018. – 26 с.

97. Осадчук, М.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике / М.А. Осадчук, А.А. Свистунов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 102-108.

98. Осидак, Л.В. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта у детей. Пособие для врачей. / Л.В.Осидак, Е.А.Дондурей., В.П. Дринецкий. – СПб, 2007. – 90 с.

99. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации. Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года.- М.,2014. – 69 с.

100. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2016 г. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi.pdf

101. Палатная, Л.А. Особенности течения норо- и аденовирусной кишечной инфекции у детей / Л.А.Палатная, А.Б.Виленский, Н.Б.Праник, С.А.Ренчковская // Актуальная инфектология. – 2016 - № 1 (6). – С. 34-39.

102. Пантелеев, П.В. Структурно-функциональное исследование антимикробных пептидов животного происхождения: автореф. дисс. ... канд. химич. Наук: 02.00.10/Пантелеев Павел Валерьевич.- М., 2015. – 24 с.

103. Пестова, Н.Е. Изучение эффективности применения метода секвенирования ДНК по фрагменту гена 16s рРНК для идентификации микроорганизмов. / Пестова, Н.Е., Баранцевич, Е.П., Рыбкова, Н.С. и др. // Профилактическая и клиническая медицина. -2011.-№4.- С.54-55.

104. Пилюев, Д.В. Антибиотикоассоциированная диарея: современное состояние проблемы / Д.В.Пилюев, С.И.Ачкасов, Т.К.Корнева, О.И.Сушков // Росс. журнал гастроэнтер., гепат., колопрокт. – 2014. - №5. – С. 54-61.

105. Платонова, И.О. Особенности течения аденовирусной инфекции у детей на современном этапе / И.О.Платонова, А.Е.Белова, Т.К.Чудакова // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). - 2014.- V.4., issue 5. – С.512.

106. Плоскирева, А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия: автореф. дисс.... доктора мед. наук: 14.01.09/Плоскирева Антонина Александровна.- М., 2016. – 48 с.
107. Плоскирева, А.А. Возможна ли респираторная форма ротавирусной инфекции? / А.А.Плоскирева, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. – 2016. – №14(3). – С. 22–30.
108. Пневмония. Информационный бюллетень ВОЗ. Ноябрь 2016 г. Режим доступа:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>
109. Подколзин, А.Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации: автореф. дисс. ...докт. мед. наук: 14.02.02, 14.01.09/Подколзин Александр Тихонович. – М., 2015. – 46 с.
110. Полякова, А.С. Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний / А.С.Полякова, Д.Д. Гадлия, Т.А. Хохлова и др. // Медиц. совет. – 2015. - № 6. – С. 24-29.
111. Понежева, Ж.Б. Интерфероны и противовирусный иммунитет/ Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко, И.В. Маннанова, А.В. Горелов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №14. – С. 14-20.
112. Пронько, Н.В. Норовирусная инфекция: особенности эпидемиологии и клинико-лабораторных проявлений на современном этапе / Н.В.Пронько, Ю.П.Красько // Актуальна інфектологія. – 2017. – Т 5. № 1. – С. 14-17.
113. Реовирус. Большая медицинская энциклопедия. Режим доступа: <http://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php>.
114. Справочник лекарств РЛС®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>
115. Российские врачи полностью перейдут на клинические рекомендации к концу 2018 года. Режим доступа: <https://moidiabet.ru/news>

116. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.html

117. Руженцова, Т.А. Осложнения ротавирусной инфекции у детей / Т.А. Руженцова, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т.95. – № 2. – С. 38-43.

118. Руководство по амбулаторно-клинической педиатрии/ Под ред. Баранова А.А. - М.: Гэотар-Медиа. 2-е изд. - 2009

119. Рустамова, Л.И. Аденовирусные гастроэнтериты у детей / Л.И. Рустамова, З.М. Кулиева, М.М. Мухтаров и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, №2. – С. 84-87.

120. Савилов, Е.Д. Коморбидность в эпидемиологии – новый тренд в исследованиях общественного здоровья / Е.Д.Савилов, С.И.Колесников, Н.И.Брико // Журнал микробиологии. эпидемиологии и иммунобиологии. - 2016. - №4. - С. 66-75.

121. Селькова, Е.П. ОРВИ и грипп. / Е.П.Селькова, О.В. Калюжин.-М.: МИА., 2015. - 224 с.

122. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека /А.С. Симбирцев// Медицинский академический журнал. - 2013 г. – Т. 13, № 3 – С. 18-41.

123. Суховецкая, В.Ф. Этиология и клинические особенности острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей / В.Ф.Суховецкая, О.И.Афанасьева, В.Н.Тимченко и соавт. // Педиатр.- 2017. - Т.8. - С.314-315.

124. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей. -М.: Педиатръ., 2012

125. Тимченко, В.Н. Пандемический грипп А (H1N1) PDM 09 в эпидсезон 2015/2016 гг.: анализ летальных исходов у детей / В.Н.Тимченко,

О.И.Афанасьева, Е.А.Дондурей и соавт. // Детские инфекции. - 2017. - Т.16., №1. - С. 36-42.

126. Трушкина, А.В. Клинические особенности острых респираторных заболеваний различной этиологии у детей / А.В.Трушкина, Н.В.Казарцева / Прикладные информационные аспекты медицины. - 2017. - Т.20., №3. - С. 66-70.

127. Тхакушинова, Н.Х. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций вирусной и сочетанной этиологии у детей в Краснодарском крае. // Журн «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы». -2016.- №6 . –С. 29-35.

128. Тхакушинова, Н.Х. Повторные острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии у детей: особенности течения, факторы риска, условия развития и исходы. / Н.Х.Тхакушинова, А.В.Горелов// Инфекционные болезни. – 2017. - № 15(1). – С. 29–34.

129. Учайкин, В.Ф. Инфекционные болезни у детей: учебник. / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.- 688 с.

130. Фадеева, Т.В. Актуальные проблемы госпитальной инфекции: реинфицирование, суперинфицирование и резистентность возбудителей к антимикробным препаратам. / Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Габриэль Э.А., Коган А.С. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. - №5 (51). – С. 298-301.

131. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.В. Лобзин и др. - М., 2015. – 12 с.

132. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.

133. Хадисова, М.К. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* и герпесвирусные инфекции у детей с повторными

респираторными заболеваниями /М.К.Хадисова, Л.В.Феклисова, Е.Р.Мескина // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т.45 (1). – С. 8–13.

134. Хаитов, Р.М. Иммунология/Р.М. Хаитов.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 521 с.

135. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие / Р. М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с.

136. Харламова, Ф.С. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей / Ф.С. Харламова, О.В. Кладова, В.Ф. Учайкин и др. // Детские инфекции. – 2015. – №2. – С. 5 - 11.

137. Царькова, С.А. Метапневмовирус и бокавирус - «новые» вирусы в этиологической структуре инфекций респираторного тракта у детей / С.А.Царькова, О.Н.Трусова // Уральский медиц. журнал. – 2013. – №06(111). – С. 20-24.

138. Цывкина, А.А. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей / А.А. Цывкина, Л.В. Лусс, С.В. Царев // Российский Аллергологический Журнал. – 2011. – № 2. – С.22-26.

139. Швец, Е.Ю. Клинико-эпидемиологические возможности, диагностика бокавирусной инфекции у детей: автореф. дисс. ...канд. мед. наук:14 00 10/Швец Елена Юрьевна. – М., 2009. – 24 с.

140. Шестакова, И.В. Норовирусная инфекция желудочно-кишечного тракта / И.В. Шестакова // Медицинская сестра. – 2014. – № 8. – С. 32-36.

141. Шкарин, В.В. Проблемные вопросы сочетанности кишечных инфекций / В.В. Шкарин, О.А. Чубукова, А.С. Благоднравова, А.В. Сергеева // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, № 4. – С. 11-19.

142. Шкарин, В.В. Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей / В.В. Шкарин, А.В. Сергеева // Детские инфекции. - 2017. - Т.16., №1. - С. 51-56.

143. Щепин, О.П. Перспективы развития здравоохранения Российской Федерации / О.П. Щепин, Р.В. Коротких // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015 – Т.23 (6)- С. 3-6.
144. Щербакова, А.В. Clostridium difficile-ассоциированный колит: обзор рекомендаций // А.В. Щербакова, С.К. Айжигайтканова, Н.Г. Потешкина // Лечебное дело. – 2014. – №3. – С.20-24.
145. Эпидемиология инфекционных болезней. Учебное пособие. / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов, Е.В. Кухтевич, Ю.Ю. Гришина.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014.-495 с.
146. Allan, G.M. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence/ G.M. Allan, B. Arroll // Canadian Medical Association Journal. – № 186 (3). – P. 190–99. doi:10.1503/cmaj.121442 (18 February 2014).
147. Amir, A. Deblur rapidly resolves singlenucleotide community sequence patterns/ A. Amir, D.Mc Donald, J.A. Navas-Molina, E. Kopylova, J.T. Morton, Xu Z. Zech et al. // mSystems. - 2017. – V. 2 Issue 2.-P.00191-16. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00191-16>.
148. Amund, O.D. Assessing the effects of exposure to environmental stress on some functional properties of Bifidobacterium animalis ssp. Lactis/ O.D. Amund, L.I. Ouoba, J.P. Sutherland, H.B. Ghoddusi // Benef Microbes. – 2014 – Vol. 5 (4). – P. 461–469.
149. Ank, N. An important role for type 3 interferon in TLR-induced antiviral activity/ N. Ank, M. Iversen et al. // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180. – P. 2474–2485.
150. Arroll, B. Common cold/ B. Arroll // Clinical evidence. -2011.-Vol.3.-P. 1510.PMC 3275147. PMID 21406124.
151. Arroll, B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis/ B. Arroll, T. Kenealy // Cochrane Database Syst Rev.-2005.-Vol.3.-CD000247.

152. Asahina, Y. Polymorphism near the interleukin-28B gene and anti-hepatitis C viral response/ Y.Asahina, N M.akagawa, S.Kakinuma, M. Watanabe // J Clin Transl Hepatol.- 2013.- Vol. 1.-P. 39–44.

153. Baldrige, M.T. Expression of Ifnlr1 on intestinal epithelial cells is critical to the antiviral effects of interferon lambda against norovirus and reovirus/ M.T. Baldrige, S. Lee, J.J. Brown, M.N. cAllister, K. Urbanek, T.S. Dermody, T.J. Nice, H.W. Virgin // J. Virol. – 2017. – Vol. 91. – P. 16. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

154. Barakat, M. Antibiotic-associated Bloody Diarrhea in Infants: Clinical, Endoscopic and Histopathologic Profiles/ M. Barakat, Z. El-Kady, M. Mostafa et al. // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2011. –Vol. 52 (1). –P. 60–64.

155. Bartlett, J.G. Antibiotic-associated diarrhea/ J.G. Bartlett//New England journal of medicine. -2002.-Vol.346(5).-P.334–339.

156. Berggren, A. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections/ A. Berggren, L Ahrén I.azou, N. Larsson, G. Önning // Eur J Nutr. – 2011. – Vol. 50 (3). –P. 203-210.

157. Berry, M. Identification of new respiratory viruses in the new millennium / Berry M., Gamielien J., Fielding B.C. // Viruses. – 2015. – Mar 6;7(3). – P.996-1019.

158. Bienenstock, J. A common mucosal immunologic system involving the bronchus, breast and bowel. / J. Bienenstock, M. McDermott, D. Befus, M. O'Neill // Adv. Exp. Med. Biol. – 1978. – Vol.107. - P.53 – 59.

159. Blazek, K. IFN- λ устраняет воспаление путем подавления инфильтрации нейтрофилов и продукции IL-1 β / K. Blazek et al. // J. Эксп. Мед 212, 845–853.

160. Boivin, G. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-

tract infections in all age groups/ G. Boivin, Y. Abed, G. Pelletier et al. // *JID*.- 2002.- Vol. 186.-P. 1330-1334.

161. Bolyen, E. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2/ E.Bolyen, R J.R.ideout, M.R.Dillon, N.A.Bokulich, C.C.Abnet, G.A. Al-Ghalith et al. // *Nature Biotechnology*. -2019.-Vol.37.-P. 852–857. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0209-9>.

162. Bouziat, R. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. / Bouziat R., Hinterleitner R., Brown J.J. et al. // *Science*.- 2017. - Apr 7. – P. 44-50.

163. Bouzin-Alejandro M., Redondo-Collazo L., Sanchez-Lastres J.M. et al. ROTACOST research team. Prospective evaluation of indirect costs due to acute rotavirus gastroenteritis in Spain: the ROTACOST study // *BMC Pediatr*. - 2011. – Vol.11 (81).

164. Broggi, A. IFN- λ подавляет воспаление кишечника за счет нетрансляционной регуляции функции нейтрофилов/ A. Broggi et al. // *Immunol* 18, - P.1084–1093

165. Bruijning-Verhagen, P., Nosocomial Rotavirus Infections: A Meta-analysis / P. Bruijning-Verhagen, C. Quach, M. Bonten // *Pediatrics*. - 2012. - Mar 5. [Epub ahead of print].

166. Budikhina, A.S. Defensins – multifunctional cations peptides of human / Budikhina A.S., Pinegin B.V. // *Immunopathology, allergology, infectology*. 2008. – Vol. 2, N 1. – P. 31–40.

167. Bullard, R.S. Functional analysis of the host defense peptide Human α -Defensin-1: new insight into its potential role in cancer / R.S.Bullard, W.Gibson, S.K.Bose et al. // *Mol. Immunol*. – 2008. – Vol. 45, N 8. – P. 839–848.

168. Campbell, D.J. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues/ Campbell DJ, Butcher EC. // *J Exp Med* 2002.-Vol. 195.-P.135–41.

169. Chatterjee, S. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5® and Bifidobacterium BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea / Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. // JAPI. -2013.-Vol. 61.-P. 708–712.

170. Chen, Y. Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. / Chen Y.S., Jan R.L., Lin Y.L. et al. // Ped Pulmonol. – 2010. – Vol. 45. –P. 1111–20.

171. Chughtai, A.A. The presence of fever in adults with influenza and other viral respiratory infections. / A.A. Chughtai, Q. Wang, T.C. Dung, C.R. Macintyre // Epidemiol. Infect. – 2017. – Vol.145(1). – P.148-155.

172. Chung, M. Chow. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life / Chung M. Chow, Alexander K.C. Leung, Kam L. Hon. // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2010. – №3. – P. 97–112.

173. Cohen, S.H. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) / Cohen S.H., Peroling D.N., Johnson S. et al. // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. - 2010. - Vol. 31 (5). - P. 431–455.

174. Cruchet, S. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of literature and recommendations by Latin-American experts / Cruchet S., Furoes R., Maruy A. et al.// Pediatr. Drugs. DOI 10.1007/s40272–015–0124–6.

175. Dawson, M. J. New horizons for host defense peptides and lantibiotics/ Dawson M. J., Scott R. W. // Curr. Opin. Pharmacol. - 2012. -Vol. 12 (5). -P. 545–550.

176. De Rougemont, A. Molecular and clinical characterization of rotavirus from diarrheal infants admitted to pediatric emergency units in France/ De Rougemont A., Kaplon J., Pillet S. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2011. – Vol. 30 (2). – P.118-124.

177. de Vos, P., Mujagic, Z., de Haan, B. J., Siezen, R. J., Bron, P. A., Meijerink, M., ... Troost, F. J. (2017). Lactobacillus plantarum Strains Can Enhance Human Mucosal and Systemic Immunity and Prevent Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Induced Reduction in T Regulatory Cells. *Frontiers in Immunology*, 8, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.0100014>. Mujagic Z., et al. // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol.7. – P.40128.

178. De Weerd N.A., Nguyen T. Интерфероны и их рецепторы - распределение и регуляция. *Immunol. Cell Biol.* 2012; 90, 483–491.

179. Debiaggi, M. The role of infections and coinfections with newly identified and emerging respiratory viruses in children / Debiaggi M., Canducci F., Ceresola E.R., Clementi M. // *Virology Journal*. - 2012. – P. 9.

180. Dijkshoorn, L. The synthetic N-terminal peptide of human lactoferrin, hLF(1–11), Is highly effective against experimental infection caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. / Dijkshoorn L., Bogaards S., Nemec A. et al.// *Antimicrob. Chemother.* - 2004 – vol. 48. – P. 4919-4921.

181. DeSantis, T.Z. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB/ DeSantis T.Z., Hugenholtz P., Larsen N., Rojas M., Brodie E.L., Keller K., Huber T., Dalevi D., Hu P., Andersen G.L. // *Appl. Environ. Microbiol.*-2006. -V. 72. № 7. -P. 5069–72.

182. Ding, S. Rotavirus VP3 targets MAVS for degradation to inhibit type III interferon expression in intestinal epithelial cells/ Ding S., Zhu S., Ren L., Feng N., Song Y., Ge X., Li B. et al. // *Elife*. - 2018 - Nov 21;7. pii: e39494. doi: 10.7554/eLife.39494.

183. Dong, N. Strand length-dependent antimicrobial activity and membrane-active mechanism of arginine- and valine-rich β -hairpin-like antimicrobial peptides/ N. Dong // *Antimicrob. Agents Chemother.* -2012. -Vol. 56, № 6.- P. 2994–3003.

184. Douglas, R.M. Vitamin C for preventing and treating the common cold./ Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, Treacy B. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3): CD000980.
185. Durbin, R.K. Interferon induction and function at the mucosal surface/ Durbin R.K., Kotenko S.V., Durbin J.E. // *Immunol. Rev.*- 2013. -Vol. 255. -P. 25–39.
186. Eksteen, B. Hepatic endothelial CCL25 mediates the recruitment of CCR9 + gut-homing lymphocytes to the liver in primary sclerosing cholangitis/ Eksteen B, Grant AJ, Miles A et al. // *J Exp Med.*- 2004.-Vol. 200.-P.1511–7.
187. Espinosa, V. Type III interferon is a critical regulator of innate antifungal immunity/ Espinosa V., Dutta O., McElrath C., Du P., Chang Y.J., Cicciarelli B., Pitler A., Whitehead I., Obar J.J., Durbin J.E. et al. // *Sci. Immunol.*- 2017.-Vol.2, eaan5357. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
188. Fashner, J. Treatment of the Common Cold in Children and Adults // J. Fashner, K. Ericson, S. Werner <https://www.aafp.org/afp/2012/0715/p153.pdf>. - *Am Fam Physician.* -2012.-Vol.86(2).-P.153-159.
189. FDA statement following CHPA’s announcement on nonprescription over-the-counter cough and cold medicines in children [news release]. Silver Springs, Md.: U.S. Food and Drug Administration; October 8, 2008. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Press>
190. Fireman, Z. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn’s disease/ Fireman Z., Osipov A., Kivity S. et al. // *Am J Gastroenterol.* -2000.-Vol.95.-P.730 – 734.
191. Floch, M.H. Recommendations for Probiotic Use-2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion/ Fireman Z., Osipov A., Kivity S. et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology.* -2015.-Vol.(49).-P.69-73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420.

192. Fritsche, T. / Fritsche T., Rhomberg P., Sader H., Jones R. // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2008- vol. 61.- P. 1092-1098.
193. Furci, L. Alpha-defensins block the early steps of HIV-1 infection: interference with the binding of gp120 to CD4 / L. Furci, F. Sironi, M. Tolazzi [et al.] // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, N 29. – P. 2928–2935.
194. García-Sastre, A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses // *Virus Res.* - 2011. - Vol. 162. - № 1–2. - P.12–18.
195. Germansky, K.A. Clostridium difficile infection/ Fireman Z., Osipov A., Kivity S. et al. // *Hosp. Med. Clin.* - 2012. - Vol. 1. Issue 1.- P. 69 – 86.
196. Goldenberg, J.Z. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea/ Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J. et al. // *Cochrane Database Syst Rev.*- 2015.-Vol.12.
197. Good, C., Wells, A.I., Coyne, C.B. Type III interferon signaling restricts enterovirus 71 infection of goblet cells. *Sci.* 2019;Adv 5, u4255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
198. Gorelick, M. H. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children/ Gorelick M. H., Shaw K. N., Murphy K. O. // *Pediatrics.* - 1997.-Vol. 99 (5).- E6.
199. Guarino, A. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014 / Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. - v. 59 (1). - P. 132–152.
200. Guarino, A. Тактика ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе: внедрение международных рекомендаций в практику педиатра / Guarino A., A. Lo Vecchio, И.Н. Захарова, и соавт. // - *Русский мед. Журнал. Педиатрия.* – 2014. - №21. – С. 1483-1488.
201. Guarino, A. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases

Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe/ Guarino A., Albano F., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. -2008.- Vol. 46.- P. 81–184.

202. Guarino, A. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: from evidence base to clinical practice/ Guarino A., Dupont C., Gorelov A.V. et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P.17-26.

203. Guillemard, E. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial/ Guillemard E., Tondu F., Lacoïn F., Schrezenmeir J. // *Br. J. Nutr.* -2010.-Vol. 103 (1).-P. 58-68. <https://doi.org/10.1017/S0007114509991395>.

204. Gunstone, F. *The Lipid Handbook* / Gunstone F., Harwood J., Dijkstra A. // CRC Press, NY – 2007. - P. 134-141.

205. Hamming, O.J. Interferon lambda 4 signals via the IFN λ receptor to regulate antiviral activity against HCV and coronaviruses/ Hamming O.J., Terczyńska-Dyla E., Vieyres G., Dijkman R., Jørgensen S.E., Akhtar H., Siupka P., Pietschmann T., Thiel V., Hartmann R. // *EMBO J.* -2013/-Vol.32.-P.3055–3065. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

206. Hao, Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections/ Hao Q, Dong BR, Wu T.// *Cochrane Database Syst Rev.*- 2015; CD006895.

207. Harada, Y. Does respiratory virus coinfection increases the clinical severity of acute respiratory infection among children infected with respiratory syncytial virus? / Harada Y., Kinoshita F., Yoshida L. M. et al. // *Pediatr Infect Dis J.* - 2013.-Vol. 32 (5).-P. 441–445. doi: 10.1097/INF.0b013e31828ba08c.

208. Harata, G. Intranasal administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG protects mice from H1N1 influenza virus infection by regulating respiratory immune

responses/ Harata G, He F, Hiruta N, Kawase M, Kubota A, Hiramatsu M, Yausi H. // *Lett Appl Microbiol*/- 2010/-Vol.50.-P.597-602.

209. Harris, A.M. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention/ Harris A.M., Hicks L.A., Qaseem A. // *Ann Intern Med*. -2016/-Vol. 164(6).-P.425-34 (ISSN: 1539-3704).

210. Hemann, E.A. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus/ Hemann EA, Green R, Turnbull JB, Langlois RA, Savan R, Gale M Jr. // *Nat Immunol*. -2019 Aug.-Vol.20(8).-P.1035-1045. doi: 10.1038/s41590-019-0408-z. Epub 2019 Jun 24.

211. Hemilä, H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*/- 2013.-Vol. 1:CD000980.

212. Hermant, P. Interferon- λ in the context of viral infections; production, response and therapeutic implication/ Hermant P., Michiels Th. // *J. Innate Immune*. - 2014.- Vol. 6.- P. 563–574.

213. Hillyer, Ph. Expression profiles of human interferon-alpha and interferon-lambda subtypes are ligand- and cell-dependent/ Hillyer Ph., Mane V.P. et al. // *Immunol. Cell Biol*. -2012.- Vol. 90.- P. 774–783.

214. Houghteling, P. D. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health / Houghteling P. D., Walker W. A. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. – 2015. - v. 60 (3). - P. 294–307.

215. Hurwitz, J.L. Respiratory syncytial virus vaccine development // *Expert Review of Vaccines*. — 2011. — Vol. 10. — № 10. — P. 1415–1433.

216. Hyams, J.S. Functional gastrointestinal disorders: child / adolescent./ Hyams J.S., Di Lorenzo S., Saps M. et al. // *Gastroenterology*. -2016.-Vol. 150.-P.1456-68. doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015

217. Ichinohe, T. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. / Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y et al. // PNAS – 2011 – vol.108 - P. 5354–9.
218. Islam, M.R. Antimicrobial mechanism of lantibiotics/ Islam M.R., Nagao J., Zendo T., Sonomoto K. // Biochem. Soc. Trans. - 2012. -Vol. 40(6). -P. 1528–1533.
219. Jariwala, S.P. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2011; 41:1515–20
220. Jartti T. New respiratory viral infections / Jartti T., Jartti L., Ruuskanen O., Söderlund-Venermo M. // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2012. — Vol. 18. — № 3. — P. 271–278.
221. Jevšnik, M. The role of Human Coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study. / Jevšnik M., Steyer A., Pokorn M. et al. // PLoS One. -2016 - 11(5) - e0155555.
222. Kang, E-J. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. / Kang E-J, Kim SY, Hwang I-H, et al. // Korean J Fam Med.- 2013.-Vol. 34.-P.2–10.
223. Kawashima, H. Transaminase in rotavirus gastroenteritis / Kawashima H., Ishii C., Ioi H. et al. // Pediatr. Int. – 2012. – Vol. 54 (1). – P.86-88.
224. Kelly, A et al. Профилирование иммунных клеток IFN-лямбда-ответа показывает, что pDC экспрессируют наивысший уровень IFN-IR1 и напрямую реагируют через путь JAK-STAT. J. Интерф. Cytokine Res 2016. – 36, P. 671–680.
225. Kenealy, T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis/ Kenealy T, Arroll B. // Cochrane Database Syst Rev.- 2013.- 6.-CD000247.
226. Khurshid, Z. Oral antimicrobial peptides: Types and role in the oral cavity/ Khurshid Z., Naseem M., Sheikh Z., Najeeb S. , Shahab S., Zafar M.S.// Saudi Pharm J. -2016.-Vol. 24(5).-P. 515-524.

227. King, S. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: a systematic review and meta-analysis. / King S, Glanville J, Sanders ME, et al. // *Brit J Nutr.* - 2014. - Vol. 112. - P.41–54.

228. Klinkhammer, J. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission/ Klinkhammer J., Schnepf D, Ye L, Schwaderlapp M, Gad HH, Hartmann R, Garcin D, Mahlaköiv T, and Staeheli P // 2018. - *eLife* 7, e33354. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

229. Kotenko, S.V. IFN - λ s // *Curr. Opin Immunol.* - 2011. - Vol. 23. - P. 1–8.

230. Kozłowski, D. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses // *International Journal of Evidence-Based Healthcare.* — 2012. — Vol. 10. — № 2. — P. 159–161.

231. Kruszevska, D. SahMersacidin eradicates methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse rhinitis model/ Kruszevska D., Sahl H. G., Bierbaum G. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2004. - Vol. 54. - P. 648–653.

232. Kumpu, M. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial/ Kumpu M., Kekkonen R. A., Kautiainen H., Järvenpää S., Kristo A., Huovinen P., Pitkäranta A., Korpela R., Hatakka K. // *Eur J Clin Nutr.* - 2012. - Vol.66 (9). - P. 1020–1023

233. Kunkel, E.J. CCR10 expression is a common feature of circulating and mucosal epithelial tissue IgA Ab-secreting cells/ Kunkel EJ, Kim CH, Lazarus NH et al. // *J Clin Invest.* - 2003. - Vol. 111. - P.1001–10.

234. Langille, M. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences/ Langille M., Zaneveld J., Caporaso J.G., McDonald D., Knights D., Reyes J., Clemente J., Burkepile D., Vega Thurber R., Knight R., Beiko R., Huttenhower C. // *Nat. Biotechnol.* - 2013. - V. 31. № 9. - P. 814–21.

235. Lau, S.K. Detection of human rhinovirus C in fecal samples of children with gastroenteritis. / Lau S.K., Yip C.C., Lung D.C., et al. // *J. Clin. Virol.* – 2012 – v.53 - P. 290–296.
236. Le-Trilling, V.T. Attack, parry and riposte: molecular fencing between the innate immune system and human herpesviruses/ Le-Trilling V.T., Trilling M. // *Tissue Antigens.* – 2015.Vol. - 86(1). – P.1–13.
237. Levy, D.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection/ Levy D.E., Marié I.J., Durbin J.E. // *Curr. Opin. Virol.* -2011.- Vol. 1. № 6.- P. 476–486.
238. Lewis, S. J. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time/ Lewis S. J., Heaton K. W. // *Scand. J. Gastroenterol journal.* - 1997. - Vol. 32, № 9. - P.920 - 924. - doi:10.3109/00365529709011203. - PMID 9299672
239. Leyer, G. J. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children/ Leyer G. J., Li S., Mubasher M. E., Reifer C., Ouwehand A. C. // *Pediatrics.* -2009.-Vol. 124 (2).-P.172–179.
240. Li, L. IFN-Lambda 3 Mediates Antiviral Protection Against Porcine Epidemic Diarrhea Virus by Inducing a Distinct Antiviral Transcript Profile in Porcine Intestinal Epithelia/ Li L, Xue M, Fu F, Yin L, Feng L, Liu P. // *Front Immunol.*-2019.-Vol.10.-P.2394. doi: 10.3389/fimmu.2019.02394. eCollection 2019.
241. Li, L. IFN-lambda preferably inhibits PEDV infection of porcine intestinal epithelial cells compared with IFN-alpha/ Li L., Fu F., Xue M., Chen W., Liu J., Shi H., Chen J., Bu Z., Feng L., Liu P. // *Antiviral Res.*-2017 Apr.-Vol.140.-P.76-82. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.012. Epub 2017 Jan 19.
242. Li, Q. Novel type III interferons produce anti-tumor effects through multiple functions/ Li Q., Kawamura K., Tada Y., Shimada H., et al. // *Front Biosci.* - 2013.- Vol. 18.-P. 909–18.
243. Lin, J. Distinct Roles of Type I and Type III Interferons in Intestinal Immunity to Homologous and Heterologous Rotavirus Infections/ Lin J., Feng N., Sen

A. et al., M. Balan, H. Tseng, C.Mc Elrath, S. Smirnov, J. Peng, L.Yasukawa, R. Durbin, J. Durbin, H. Greenberg, S. Kotenko //PLOS Pathogens | DOI:10.1371/journal.ppat.1005600 April 29, 2016

244. Linde, K. Echinacea for preventing and treating the common cold/ Linde K, Barrett B, Wölkart K, et al. // Cochrane Database Syst Rev.- 2006.- CD000530.

245. Lissiman, E. Garlic for the common cold/ Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. // Cochrane Database Syst Rev.- 2009.- CD006206.

246. Liu, L.J. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients/ Liu L.J., Yang Y.J., Kuo P.H. et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. -2005.- Vol. 24.- P. 559–561.

247. Liu, Y. Lung and intestine: a specific link in an ulcerative colitis rat model. / Y.Liu, X.Y.Wang, X.Yang et al. // Gastroenterol Res Practice – 2013.- 124530.

248. Liu, Y.S. Surface-displayed porcine IFN- λ 3 in *Lactobacillus plantarum* inhibits porcine enteric coronavirus infection of porcine intestinal epithelial cells/ Liu Y.S., Liu Q., Jiang Y.L., Yang W.T., Huang H.B., Shi C.W., Yang G.L., Wang C.F. // J Microbiol Biotechnol. -2019 Dec 15. doi: 10.4014/jmb. 1909.09041. [Epub ahead of print].

249. Liu, Y.J. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation. J Exp Med.- 2006.-Vol. 203.-P.269–73.

250. Lupberger, J. Interferon-lambda polymorphisms and hepatitis C virus clearance revisited/ Lupberger J., Felmlee D.J., Baumert T.F. // Hepatology.- 2013.- Vol. 58 (1).-P. 439–41.

251. Mahony, J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods. Clin. Microbiol. Rev. — 2008. — Vol. 21. — № 4. — P. 716–747.

252. Marcello, T. Interferons alpha and lambda inhibits hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics/ Marcello T.,

Grakoui A., Barba-Spaeth G., Machlin E.S., et al. //Gastroenterology. -2006/- Vol. 131 (6).-P. 1887–98.

253. Marsland, B.J. Microbiome influences on allergy in mice and humans/ Marsland B.J., Salami O. // Curr Opin Immunol. – 2015. – #36. – P.94–100.

254. Marteau, P. Gut Microbiota a full-fledged organ/ Marteau P., Dore J. // John Libbey Eurotext. -2017.-Vol.12.-P.113-24.

255. Mathie, R.T. Homeopathic Oscilloccinum® for preventing and treating influenza and influenza-like illness/ Mathie RT, Frye J, Fisher P. // Cochrane Database Syst Rev. -2015 Jan 28.-Vol.1:CD001957. doi: 10.1002/14651858. CD001957.pub6.

256. McFarland, L. V. Preventing Pediatric Antibiotic-Associated Diarrhea and Clostridium difficile Infections with Probiotics: A meta-analysis / McFarland L. V., Goh S. // World J. Meta-Anal. – 2013. - №1 – P. 102–120.

257. Merenstein, D. Use of a fermented dairy probiotic drink containing Lactobacillus casei (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. / Merenstein D., Murphy M., Fokar A., et al. // Eur J Clin Nutr. -2010 July.-Vol. 64(7).-P. 669–677.

258. Min-Duk Seo Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications: A Review / Min-Duk Seo, Hyung-Sik Won, Ji-Hun Kim et al. / Molecules.- 2012.-Vol. 17(10).-P. 12276-12286; doi:10.3390/molecules171012276

259. Mordstein, M. Lambda Interferon renders epithelial cells of respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections / Mordstein M., Neugebauer E. et al. // J. Virol. -2010.- Vol. 11.- P. 5670–5677.

260. Ng, S. Mechanisms of action of probiotics: recent advances / Ng S. C., Hart A. L., Kamm M. A. et al. // Inflamm.Bowel Dis. -2009.- v. 15 (2).- P. 301–312.

261. Odendall, C. Type III IFNs are commonly induced by bacteria-sensing TLRs and reinforce epithelial barriers during infection/ Odendall C., Voak A.A., Kagan J.C. // J. Immunol. -2017.-Vol.199.-P.3270–3279.

262. Okabayashi, T. Type 3 interferon, not type 1, is predominant interferon induced by respiratory viruses in nasal epithelial cells/ Okabayashi T., Kojima T., Masaki T. et al. // *Virus Res.* -2011.- Vol. 1–2. -P. 360–366.

263. Ordas, J. Role of Metapneumovirus in Viral Respiratory Infections in Young Children/ Ordas J., Boga J.A., Alvarez-Arguelles M. et al. // *J. Clin. Microbiol.* - 2006. - Vol. 44, No. 8. - P. 2739-2742

264. Panickar, J. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing/ Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. // *N Engl J Med.*-2009.-Vol.360(4).-P.329-338.

265. Parri, N. Acute pancreatitis due to rotavirus gastroenteritis in a child / Parri N., Innocenti L., Collini S. et al. // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2010. – Vol.26 (8). – P.592-593.

266. Parrott, G.L. Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*/// *Front. Microbiol.* -2016.-Vol.7.- P. 513.

267. Payne, D.C. Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children/ Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG . // *N Engl J Med.* -2013.-Vol.368.-P.1121-1130.

268. Peng, Y.H. Association of inflammatory bowel disease with asthma risk: a nationwide cohort study. / Peng Y.H., Liao W.C., Su C.H. et al. // *Allergy Asthma Proc.* – 2015. –Vol. 36. – P.92–98.

269. Peterson, S.T. Disruption of Type III Interferon (IFN) Genes *Ifnl2* and *Ifnl3* Recapitulates Loss of the Type III IFN Receptor in the Mucosal Antiviral Response/ Peterson S.T., Kennedy EA, Bringleb PH, Taylor GM, Urbanek, Bricker TL, Lee S, Shin H, Dermody TS, Boon ACM, Baldrige MT // *J Virol.* -2019 Oct 29.- Vol.93(22). –P.01073-19. doi: 10.1128/JVI.01073-19. Print 2019 Nov 15.

270. Potta, J. IFN- λ determines the intestinal epithelial antiviral host defense / J.Potta, T.Mahlakõiv, M.Mordstein // *PNAS.* – 2011. - vol. 108, № 19. – P.7944-7949.

271. Pregliasco, F. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations/ Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L. // *J Clin Gastroenterol.* -2008.-Vol.42 Suppl 3.- Pt 2:S224-33.
272. Prodeus, A. Fermented milk Consumption and common infections in children attending day-care centers: a randomized trial. / A.Prodeus, V.Niborski, J.Scherzenmeir et al. // *JPGN.* – 2016 – vol. 63 (5). – P.534-543.
273. Prokunina-Olsson, L. A variant upstream of INFL3 (IL28B) creating a new interferon gene INFL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus/ Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W. // *Nat Genet.* -2013.- Vol. 45 (2).-P. 164–71.
274. Rathore, M.H. Infection prevention and control in Pediatric ambulatory settings. AAP committee on infection diseases/ Rathore M.H., Jackson M.A. // *Pediatrics* – 2017.-Vol. 140 (5).- e2011722857.
275. Reid, G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action / Reid G. // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2016. – V. 30(1). – P. 17-25. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
276. Rizzardini, G. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12 and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomized, double-blind, placebo controlled study/ Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. et al. // *Brit. J. Nutr.* -2012.-Vol. 107 (6).-P. 876-884. <https://doi.org/10.1017/S000711451100420X>.
277. Rocha-Pereira, J. Interferon lambda (IFN- λ) efficiently blocks norovirus transmission in a mouse model/ Rocha-Pereira J., Jacobs S., Noppen S., Verbeken E., Michiels T., Neyts J. // *Antiviral Res.*- 2018 Jan.-Vol.149.-P.7-15. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.10.017. Epub 2017 Nov 10.

278. Roshan, N. Clostridium difficile infection. / Roshan N., Hammer K.A., Riley T.V. // Anaerobe. -2018 Jan 5. pii: S1075-9964(18)30003-9. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.003. [Epub ahead of print] Review.
279. Ruane, D. Lung dendritic cells induce migration of protective T cells to the gastrointestinal tract/ Ruane D., Brane L., Reis B.S. et al. // J Exp Med.- 2013.- Vol. 210.-P.1871– 88.
280. Sabat, R. IL-10 семейства цитокинов. Фактор роста цитокинов Ред. 21.-P. 315–324.
281. Sadkowska-Todys, M.A. Infectious diseases in Poland in 2014/ Sadkowska-Todys MA, Zieliński A, Czarkowski MS. // Przegl Epidemiol. -2016.- Vol.70(2).-P.167-181.
282. Samuelson, D.R. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. / D.R. Samuelson, D.A. Welsh, J.E. Shellito // Frontiers Microbiol. - 2015. – vol.1. - P.1085
283. Sánchez, B. The Effects of Bifidobacterium breve on Immune Mediators and Proteome of HT29 Cells Monolayers. / Sánchez B., González-Rodríguez I., Arboleya S. et al. // BioMed Research International. – 2015.- 479140.
284. Schuijt, T.J. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. / T.J. Schuijt, J.M. Lankelma, B.P. Scicluna et al. // Gut 2015/ -doi:10.1136/gutjnl-2015- 309728.
285. Shindo, H. IL-28B (IFN λ 3) and IFN- α synergistically inhibit HCV replication/ Shindo H., Maekawa S., Komase K., Miura M., et al. // J Viral Hepat. - 2013.- Vol. 20 (4). -P. 281–9.
286. Singh, M. Heated, humidified air for the common cold. Cochrane Database Syst Rev.- 2013.- 6:CD001728.
287. Smith, M.J. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. Pediatrics. -2013 Jul.- Vol.132(1).-e284-96

288. Smith, S.M. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings/ Smith SM, Schroeder K, Fahey T. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012.-Vol. 8.-CD001831.

289. Smith, T.J. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG® and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections/ Smith T. J., Rigassio-Radler D., Denmark R., Haley T., Touger-Decker R. // *Br J Nutr.* - 2013.-Vol. 109 (11).

290. Snyder, A.J. The reovirus $\mu 1$ 340-343 loop controls entry related conformational changes. / Snyder A.J. // *J Virol.* - 2017 - Aug 9 – P. 898-917.

291. Spinler, J.K. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens / Spinler J. K., Tawelchotipatr M., Rognerud C. L. et al. // *Anaerobe.* – 2008. - v.14. - P. 166–171.

292. Sridhar, S. Predominance of heterosubtypic IFN- γ -only secreting effector memory T cells in pandemic H1N1 naive adults / Sridhar S., Begom S., Bermingham A. et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2012. — Vol. 42. — № 11. — P. 2913–2924.

293. Szajewska, H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics // *Ann Nutr Metab* 2010; 57 (suppl): 6–9.

294. Szajewska, H. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. / Szajewska H., Guarino A, Hojsak I, Indrio F. et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2014 Apr.-Vol.58(4).-P.531-539.

295. Szajewska, H. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children/ Szajewska H., Canani R.B., Guarino A. et al. // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* - 2016.-Vol.62(3).-P.495-506

296. Szajewska, H. Meta analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children/ Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. // *Current pediatrics.*- 2007.-Vol.6(3).-P.33-41.

297. Taniguchi, M. Both type I and type III interferons are required to restrict measles virus growth in lung epithelial cells/ Taniguchi M., Yanagi Y., Ohno S. // *Arch Virol.* -2019 Feb.-Vol.164(2).-P.439-446. doi: 10.1007/s00705-018-4087-0. Epub 2018 Nov 2.
298. The treatment of diarrhea - a manual for physicians and other senior health workers Geneva, Switzerlandhd: World Health Organization, 2005.
299. Thompson, M. CDuration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review *BMJ*/ Thompson M., Cohen H. D , Vodicka T.A et al. - 2013.-P. 347 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f7027>.
300. Tulic, M.K. Lung–gut cross-talk: evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases / M.K. Tulic, T. Piche, V. Verhasselt // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2016. – vol.46. – P. 519–528.
301. Uršič, T. Human bocavirus and other respiratory viral infections in a 2-year cohort of hospitalized children / Uršič T., Jevšnik M., Zigon N. et al. // *J. Med. Virol.* — 2012. — Vol. 84. — № 1. — P. 99–108.
302. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P. et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Apr.-Vol.150(4).-P.533-7. doi:10.1177/ 0194599814522595. Epub 2014 Feb 10.
303. Vlachiotis, S. Lambda interferons in immunity and autoimmunity/ Vlachiotis S, Andreakos E. // *J Autoimmun.* -2019 Nov.-Vol.104.-P.102319. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102319. Epub 2019 Aug 31.
304. Wack, A. et al. Охрана границ: биология интерферонов типа III. *Природная иммунология* (2015) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
305. Wang, G. Post-translational modifications of natural antimicrobial peptides and strategies for peptide engineering // *Curr. Biotechnol.* - 2012. -Vol. 1, № 1. - P. 72–79.

306. Weese, J.S. Evaluation of in vitro properties of di-tri-octahedral smectite on clostridial toxins and growth / Weese J.S., Cote N.M., de Gannes R.V. // *Equine Vet J.* - 2003.-Vol.35.-P.638-641.
307. West, C.E. The gut microbiota and inflammatory non-communicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies / West C.E., Renz H., Jenmalm M.C. et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – #135. – P. 3–13.
308. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2011. <http://www.worldgastroenterology.org>.
309. Wiegering, V. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. / *Intern. J. of Infectious Diseases.* – 2011 - V.15. – P. 401–404.
310. Wilhelmi, de Cal I. Rotavirus and other viruses causing acute childhood gastroenteritis/ Wilhelmi de Cal I., Mohedano del Pozo R.B., Sanchez-Fauquier A // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2008. – Vol.26, Suppl. 13. – P.61-65.
311. Wishaupt, J.O. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen/ Wishaupt J.O., van der Ploeg.T., de Groot.R. et al. // *BMC Infect Dis.* -2017.-Vol.17(1). – P. 62.
312. World Gastroenterology Organisation (WGO). WGO practice guideline: acute diarrhea. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2008 Mar. 28 p. // <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12679&search>
313. Xingwang, L. Clinical and epidemiologic characteristics of 3 early cases of influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus infection, Peoples Republic of China, 2009. / L. Xingwang, S. Yelong et al. *Emerging Infect. Dis.*- 2009.- Vol.15(9).-P. 1418-1422.
314. Xu, L. Antimicrobial activity and membrane-active mechanism of tryptophan zipper-like β -hairpin antimicrobial peptides // *Amino Acids.* – 2015.- Vol. 47, № 11.- P. 2385–2397.

315. Yang, L.M. Clinical investigate and epidemiological of rotavirus enteritis in children/ Yang L.M., Fang Y.C. // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 25 (5). – P.371-373.

316. Ye, L. Interferon- λ enhances adaptive mucosal immunity by boosting release of thymic stromal lymphopoietin/ Ye L., Schnepf D., Becker J., Ebert K., Tanriver Y., Bernasconi V., Gad H.H., Hartmann R., Lycke N., Staeheli P. // *Nat Immunol.* – 2019 May.-Vol.20(5).-P.593-601. doi: 10.1038/s41590-019-0345-x. Epub 2019 Mar 18.

317. Zhang, Z. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma/ Zhang Z, Hener P, Frossard N et al. // *PNAS.* – 2009.-Vol. 106. – P.1536–41.

318. Zirakishvili, D. Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydothila pneumoniae in hospitalized children with bronchiolitis/ Zirakishvili D., Chkhaidze I., Barnabishvili N. // *Georgian Med. News.* – 2015. – Vol. (240). – P. 73–78.

319. Zuccotti, G. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. / Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A et al. // *Allergy* 2015.-Vol. 70.-P.1356–71.

320. Zuercher, A.W. Distinct mechanisms for cross-protection of the upper versus lower respiratory tract through intestinal priming / Zuercher A.W., Jiang H.Q., Thurnheer M.C. et al. // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – P. 3920-5.