

*На правах рукописи*

ТЛЮСТАНГЕЛОВА РОЗА КАЗБЕКОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО  
ОБМЕНА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ  
БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Майкопский государственный технологический университет».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор      **Пшеничная Наталья Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Николаева Ирина Венидиктовна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России);

**Павелкина Вера Федоровна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»).

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)

Защита состоится «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

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

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время острые кишечные инфекции (ОКИ) входят в число ведущих проблем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах, уступая по ежегодно регистрируемой заболеваемости лишь группе острых респираторных вирусных инфекций.

Во всем мире каждый год заболевают ОКИ разной этиологии свыше 2-х миллиардов человек [Ющук Н. Д. и др, 2017; Zvereva N.N. и др., 2020]. В Российской Федерации ежегодно фиксируется свыше 400 случаев ОКИ на 100 000 населения. При таких показателях заболеваемости больше 60% всех случаев ОКИ остаются этиологически нерасшифрованными [Ковалев О.Б. и др., 2017].

В общей клинической практике ОКИ является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью даже у взрослых, среди которых 85% случаев приходится на людей старше 65 лет [Barr W., Smith A., 2014]. В то время как в развитых странах пик заболеваемости инфекционной диареей приходится на детей до 5 лет, а тяжелые случаи, приводящие к госпитализации и заканчивающиеся летальным исходом, преимущественно отмечены у пожилых пациентов [Era J. и др., 2019].

Частое безосновательное применение антибиотиков при многих инфекционных нозологиях, в том числе и ОКИ, способствует не только пролонгации заболевания, но и прогрессированию, или же возникновению воспалительных заболеваний пищеварительной системы, повышению устойчивости условно-патогенных и патогенных микроорганизмов к антимикробным средствам, дисфункции иммунной системы и снижению колонизационной устойчивости микробиома кишечника [Гончар Н. В. и др., 2015; Дроздов В. Н. и др., 2023]. Необоснованное и избыточное проведение антибактериальной терапии в период пандемии COVID-19 только усугубило широкое распространение в популяции дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры и привело к смене превалирующих ранее этиологических агентов ОКИ и вовлечению в инфекционный процесс собственной микрофлоры кишечника [Portincasa P., 2022].

Ускорение миграционных процессов и туризма в мире, изменение характера пищи, способов ее приготовления, изменение условий ее сбыта и хранения, использование в сельскохозяйственной отрасли антибиотиков, а также и многое другое привело к сдвигу микробиоты кишечника, усилинию патогенных свойств микробов, возникновению у микроорганизмов перекрестной резистентности к антимикробным препаратам [Бусленко, А. О., 2019].

Известно, что ОКИ повышают риск возникновения воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, связанных с метаболическим синдромом, обусловленных нарушениями микробиоценоза [Ивашкин В.Т. и др., 2022; Zhu L. B., 2021]. Острые кишечные инфекции бактериального этиологии (ОКИБЭ) увеличивают риск

развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) в два раза по сравнению с общей популяцией [Rodriguez L.A., et al, 2006; Немцов В. И., 2017]. Показано, что постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИСРК) развивается у 10% реконвалесцентов сальмонеллеза и кампилобактериоза [Schwille-Kiuntke J. et al., 2011]. Повышение риска развития ПИСРК наблюдается при более тяжелом и затяжном течении ОКИБЭ [Chong P. P. et al., 2019].

### **Степень разработанности темы исследования**

Известны лишь единичные работы по проведению исследований липидного профиля при ОКИ. Анализ изменений соотношения отдельных фракций общих липидов и фосфолипидов (ФЛ) свидетельствуют о том, что липидный обмен у пациентов с ОКИБЭ может оказывать значительное влияние не только на оценку тяжести заболевания, но и на прогноз возможных осложнений и развитие последствий инфекционного процесса [Макаров П.В., 2016]. На сегодняшний день научные сведения о липидном обмене у пациентов с ОКИБЭ, а также о влиянии его изменений на риск возникновения ПИСРК малочисленны. Некоторые исследователи считают, что одной из причин возникновения ПИСРК после ОКИБЭ является, вероятно, изменение состава микробиоты кишечника после перенесенного заболевания, что может привести к изменению спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) или снижению их содержания в кишечнике [Dear K. L., 2005]. Имеются данные о позитивных результатах применения препаратов, содержащих КЦЖК, а именно, масляную кислоту, для лечения СРК [Siigur U. et al., 1996]. Тем не менее оценка эффективности этих препаратов для профилактики развития ПИСРК не проводилась.

Своевременное прогнозирование риска развития ПИСРК у больных с ОКИБЭ на основе изменений в липидном спектре позволит применять профилактическую терапию препаратами на основе КЦЖК для снижения риска его возникновения в будущем.

### **Цель исследования**

Оптимизация терапии больных с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии на основе патогенетической оценки нарушений липидного обмена и их влияния на исход заболевания.

### **Задачи исследования:**

1. Уточнить структуру острых кишечных инфекций и дать оценку заболеваемости бактериальными кишечными инфекциями в Республике Адыгея.
2. Оценить показатели липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и КЦЖК в кале у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии и определить их прогностическое значение в течении и исходе ОКИБЭ.
3. Определить предикторы синдрома развития ПИСРК на основе выявленных нарушений липидного и фосфолипидного спектра у больных с острыми

кишечными инфекциями бактериальной этиологии и разработать на этой основе прогностическую модель и метод прогнозирования риска его развития.

4. Оптимизировать терапию кишечных инфекций бактериальной этиологии на основе выявленных нарушений липидного и фосфолипидного спектра с использованием препарата, содержащего масляную кислоту и инулин для улучшения исхода заболевания.

### **Научная новизна исследования**

1. Показано комплексное нарушение липидного обмена при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии.

2. Установлена патогенетическая значимость и особенности нарушений липидного обмена в острый период кишечных инфекций бактериальной этиологии при последующем развитии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника.

3. Определены предикторы развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника на основе показателей липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови в остром периоде бактериальных кишечных инфекций.

4. Показана взаимосвязь между маркерами кишечного воспаления в крови и копрофильтрате, нарушением липидного обмена и риском развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии.

5. Предложено и патогенетически обосновано применение препарата, содержащего масляную кислоту и инулин, для профилактики синдрома раздраженного кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии, имеющих высокий риск его развития

### **Теоретическая и практическая значимость**

Выработана новая концепция системного подхода к оценке показателей липидного обмена в остром периоде кишечных инфекций бактериальной этиологии для прогнозирования риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника и его медикаментозной профилактики.

Научно обоснована и испытана в клинической практике прогностическая модель риска развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии. На основе прогностической модели разработан способ прогнозирования риска его развития и онлайн-калькулятор, базирующийся на доступных в рутинной практике параметров липидного спектра крови и биохимических показателей.

Предложен метод профилактики постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии, основанный на дополнительном применении масляной кислоты в сочетании с инулином у лиц с предикторами высокого риска его развития. Показана клиническая и патогенетическая эффективность предлагаемого метода.

## **Методология и методы исследования**

Исследование основывалось на поставленной цели и вытекающих из нее задачах. Для достижения этой цели использованы данные статистики Роспотребнадзора по Республике Адыгея (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), а также анализ историй болезни пациентов с острыми кишечными инфекциями бактериальной природы, находившихся на стационарном лечении. Кроме того, у пациентов в процессе заболевания дополнительно оценивались параметры липидного обмена и маркеры кишечного воспаления. Выявлялись нарушения липидного обмена в остром периоде болезни, их взаимосвязь с риском развития синдрома раздраженного кишечника в период последующего наблюдения за реконвалесцентами, проводилась оптимизация терапии, направленная на коррекцию выявленных нарушений.

Все полученные результаты проанализированы с применением современных методов статистического анализа, в том числе с использованием разработанных прогностических моделей, и описаны в главах собственных исследований. Сформированы выводы и даны практические рекомендации, обозначены перспективы последующей разработки темы.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В период с 2017 по 2023г. заболеваемость ОКИ в республике Адыгея варьировала от 76,8 до 309,8 на 100 000 населения и была на 29-56% меньше в сравнении с аналогичным показателем в РФ. ОКИ установленной этиологии в республике Адыгея составили не более 38,1%, наименьшая частота верификации (7,0-16,3%) пришлась на 2020-2022 гг. Удельный вес ОКИБЭ варьировал от 29,7% до 84,6% среди всех ОКИ с установленным возбудителем. У взрослых пациентов преобладала *S. enteritidis*.

2. Липидный и фосфолипидный спектр сыворотки крови у большинства пациентов с ОКИБЭ в разгаре болезни характеризовался повышением уровня триглицеридов, фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина и снижением фосфатидилэтаноламина, а также уменьшением содержания в кале КЦЖК. Частота развития ПИСРК после ОКИБЭ составила 28%. Среди этих пациентов преобладали лица мужского пола, наблюдались большая продолжительность болей в животе, более высокие показатели общего холестерина, триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеинов низкой плотности, фосфатидилхолина и более низкие – фосфатидилэтаноламина, а в копрофильтрате – масляной и уксусной кислот по сравнению с пациентами без его развития.

3. Предикторами развития ПИСРК является повышение выше определенного уровня общего холестерина, триглицеридов, фосфатидилхолина и снижение фосфатидилэтаноламина. Прогностическая модель на основе этих предикторов позволяет прогнозировать риск его развития с вероятностью 94%. Способ прогноза риска развития ПИСРК на основе доступных в практике параметров липидного спектра и биохимических показателей (триглицеридов, общего холестерина и

мочевины), определенных в сыворотке крови в разгаре болезни у больных с ОКИБЭ, позволяет с такой же вероятностью прогнозировать риск его развития.

4. Применение инулина в сочетании с масляной кислотой в остром периоде у пациентов с ОКИБЭ, имеющими высокий риск развития ПИСРК, ведет к более быстрому нивелированию маркеров воспаления в крови и копрофильтрате и позволяет улучшить исход этих заболеваний в виде снижения шансов развития ПИСРК в 38,5 раз.

### **Личное участие автора**

На всех этапах исследования участие автора выражалось в разработке дизайна исследования, определении групп пациентов с учетом критериев включения/исключения, ведении пациентов и их последующем проспективном наблюдении.

При подготовке материалов диссертационного исследования автор принимала участие в описании полученных результатов в различных главах, участвовала в проведении статистической обработки данных и их толковании, включая анализ научной и практической значимости. Также роль докторанта заключалась в формулировании обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций на основе полученных данных.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертационной работы внедрены:

1. Предложенный метод терапии ОКИБЭ, а также способ прогнозирования высокого риска развития СРК внедрены в качестве дополнения к стандартам диагностики и лечения больных:

- в лечебную работу отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»;

- в учебный процесс кафедры инфекционных болезней, дерматовенерологии и фтизиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет».

2. Получен патент №2017128252 «Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника у больных после перенесенной острой диареи бактериальной этиологии и выбора тактики лечения» с приоритетом от 03.05.2023.

3. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ПЭВМ «Прогноз риска развития синдрома раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной этиологии» № 2023660813 от 24.05.2023.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Репрезентативная выборка дала возможность получения достоверных результатов при проведении исследования. Применились современные, адекватные поставленным задачам и информативные методы исследования, а также методы статистического анализа полученных данных. Программа IBM SPSS Statistics 26 использовалась при выполнении статистической оценки изучаемого материала.

Основные материалы работы изложены и обсуждены на:

1. XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика», Москва 7-9 сентября 2020 года;
2. International Congress on Infectious Diseases 2022 (“ICID KL 2022”), Kuala Lumpur, Malaysia. November 17-20, 2022;
3. XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 27-29 марта 2023 года;
4. XVI Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 25-27 марта 2024 года.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиопатогенетические и клинические особенности, подходы к диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых кишечных инфекций бактериальной этиологии. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 4, 7 паспорта научной специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни.

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций научных результатов диссертаций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 152 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, 5-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 103 отечественных и 75 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 17 рисунками, 3-мя клиническими примерами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Дизайн исследования**

Исследование охватывает период с января 2017 года по 1 квартал 2024 года и состоит из 2-х частей.

В I части исследования выполнено клинико-эпидемиологическое ретроспективное когортное исследование ОКИ бактериальной и вирусной этиологии в Республике Адыгея в 2017-2023 гг. на основании данных официальной статистики Роспотребнадзора (форма 2), анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных медицинской документации 360 взрослых пациентов с ОКИБЭ, проходивших лечение в 2017-2023 гг. и в 1 кв. 2024г. в ГБУЗ РА «АРКИБ».

Согласно поставленным задачам во II-ю (клиническую) часть работы были отобраны 110 пациентов с ОКИБЭ. II часть исследования состояла из 2-х этапов.

На 1 этапе II части в 2017-2020 гг. выполнено проспективное когортное обсервационное исследование 50-ти пациентов с ОКИБЭ в возрасте от 18 до 60 лет включительно, получавших общепринятую патогенетическую и симптоматическую терапию. На основании лабораторных данных в разгаре ОКИБЭ и факта развития СРК в течение полугода после перенесенной инфекции проводилась оценка факторов риска развития СРК с последующим построением прогностической модели высокого или низкого риска развития СРК у пациентов с ОКИБЭ.

На 2 этапе II части диссертационного исследования в 2021-2023 гг и 1 кв. 2024 г. было выполнено проспективное контролируемое рандомизированное исследование. На основании разработанной прогностической модели, высокого риска развития СРК ( $n=60$ ) отобраны пациенты с ОКИБЭ в разгаре болезни которые были рандомизированы в 2 группы. Пациентам 1-й группы ( $n=30$ ) проводилась стандартная патогенетическая и симптоматическая терапия, начиная со 2-3 дня пребывания в стационаре и в течение месяца; использовались пробиотические препараты *Bacillus subtilis* (Споробактерин) или *Bifidobacterium bifidum* (Бифидобактерин), во 2-й группе пациентов ( $n=30$ ) дополнительно к терапии пациентов 1-й группы назначался препарат Закофальк, состоящий из бутиратка кальция 250 мг и пробиотика инулина – 250 мг (БК+И) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней. С патогенетической точки зрения являлся оптимальным для коррекции выявленных патологических нарушений на 1-м этапе клинического исследования.

Подтверждение диагноза осуществлялось теми же методами, что и на 1-м этапе, проводились аналогичные лабораторные исследования в динамике болезни (ОАК, биохимические параметры крови). Кроме этого в разгаре болезни оценивался уровень ОХ и ТГ, в разгаре и в период реконвалесценции определяли показатели ФК и I-FABP. Через месяц у пациентов обеих групп выполнялась копрограмма и определялись ФК, и ТГ сыворотки крови. В течение полугода от момента заболевания пациенты находились под наблюдением для оценки вероятности развития СРК в обеих группах.

Критерии включения: больные, находящиеся на стационарном лечении, обоего пола, любой расы; возраст: 18-60 лет; клинические проявления ОКИБЭ средней тяжести (острое начало заболевания с диареей без патологических примесей, либо с примесью слизи в кале, повышение температуры тела, интоксикация, боли в животе схваткообразного характера, +/- наличие тошноты или рвоты); лабораторно верифицированная ОКИБЭ бактериологическим методом.

Критерии исключения: имеющаяся тяжелая коморбидная патология: хроническая сердечная недостаточность выше II стадии; декомпенсированные болезни печени; хроническая почечная недостаточность; сахарный диабет в стадии декомпенсации; наркотическая и алкогольная зависимости; расстройства ментальной сферы, затрудняющие контакт; отказ пациента от участия в исследовании; хронические заболевания ЖКТ в стадии обострения; СРК в анамнезе

; длительность болезни на момент поступления в стационар более 48 часов; лихорадка на момент госпитализации свыше 39° С; примеси крови при макроскопическом исследовании; острые хирургические или гинекологические заболевания; острая фаза инфаркта миокарда; антибактериальная терапия в течение 2-х недель до госпитализации; употребление алкогольных напитков в течение 2-х недель до госпитализации; ОКИ без лабораторного подтверждения бактериологическим или молекулярно-генетическим методом бактериальной этиологии; ОКИ бактериальной этиологии с тяжелой формой заболевания.

Клинические и лабораторные данные взрослых пациентов с ОКИБЭ, проходивших лечение в ГБУЗ РА «АРКИБ» в 2017-2023 и 1-м квартале 2024 и вошедших в I часть исследования, представлены в таблице 1.

#### Характеристика пациентов на 1-м этапе II части исследования

В группе, состоящей из 50-ти пациентов диагноз ОКИБЭ верифицировался бактериологическим исследованием кала, ПЦР-исследованием кала на ДНК/РНК возбудителей ОКИ (ДНК бактерий рода Сальмонелла и термофильных кампилобактерий, рода Шигелла и энтероинвазивных *E.coli*, адено-вирусов группы F и РНК ротавирусов группы A, норовирусов 2-го генотипа, астровирусов). Наряду с со стандартными лабораторными исследованиями при ОКИ (ОАК, биохимические параметры крови, копрограмма), в динамике болезни проводилось выполнение липидограммы, определение общих фосфолипидов и их фракций.

В группе, состоящей из 50-ти пациентов с клиническими проявлениями ОКИБЭ чаще встречались лица женского пола (мужчины - 44%, женщины - 56%), но достоверной разницы между частотой встречаемости не было. Преобладали лица в возрасте от 18 до 35 лет (50%) и от 51 до 65 (38%),  $p>0,05$ . Значимо меньше был удельный вес пациентов средней возрастной группы от 36 до 50 лет (12,0%),  $p<0,05$ .

По социальной принадлежности чаще встречались рабочие (32 %) и неработающие (24%), удельный вес служащих (16%), учащихся (14%), пенсионеров (14%) был меньше. Тем не менее достоверных различий между отдельными социальными группами не было.

Все пациенты имели среднетяжелую форму болезни. Основные для ОКИ симптомы, такие как диарея и повышение температуры тела, зафиксированы у 100% пациентов. У больных, со слов, отсутствовали сопутствующие заболевания, не выявлялись они и при проведении объективного осмотра и лабораторного скрининга, что соответствовало критериям включения.

Эта выборка пациентов представляла собой типичную структуру спорадической госпитализированной заболеваемости ОКИБЭ среди взрослого населения, в которой в последующем, на основании анализируемых лабораторных параметров в разгаре болезни и 6-ти месячного наблюдения с помощью дискриминантного анализа, определялся риск развития ПИСРК.

Таблица 1. Клинико-анамнестические и лабораторные данные взрослых пациентов с ОКИБЭ, проходившим лечение в ГБУЗ РА «АРКИБ» в 2017-2023 и 1-м квартале 2024, вошедших в I часть исследования

Показатель		Пациенты с ОКИ (n=360)
Возраст (полных лет), Me [IQR]		36,4 [27-59]
Мужской пол, n (%)		154 (42,8%)
Предшествующие ОКИ в течение последних 5 лет, n (%)		25 (6,9%)
Хронические заболевания, n (%)		41 (11,4%)
Встречаемость лихорадки, n (%)		335 (93,1%)
Встречаемость рвоты, n (%)		223 (61,9%)
Диарея, n (%)		360 (100%)
Схваткообразные боли в животе, n (%)		360 (100%)
Форма тяжести, n (%)	средне-тяжелая	321 (89,2%)
	тяжелая	39 (10,8%)
Продолжительность	диареи, дни, Me [IQR]	4,3 [2,8-5,7]
	болей в животе, дни, Me [IQR]	4,1 [2,5-5,1]
	лихорадки, дни, Me [IQR]	2,4 [1,1-3,3]
Койко-день, Me [IQR], дни		8,3 [6,5-10,2]
Формы заболевания по клиническим проявлениям	Гастроэнтерит, n (%)	72 (20%)
	Гастроэнтероколит, n (%)	151 (41,9%)
	энтероколит, n (%)	137 (38,1)
Удельный вес пациентов с различной продолжительностью госпитализации, n %	5-7 койко-дней	272 (75,6%)
	8-9 койко-дней	58 (16,1%)
	10-11 койко-дней	30 (8,3%)
Удельный вес пациентов с различным сроком госпитализации (от начала болезни), n %	до 48 часов от начала болезни	278 (77,2%)
	от 48 до 72 часов	58 (16,1%)
	позже 72 часов	24 (6,7%)
Этиология ОКИ бактериальной этиологии		
<i>S. enteritidis</i> , n (%)		249 (69,2%)
<i>Sh. sonne</i> , n (%)		57 (15,8%)
<i>Campylobacter spp.</i> , n (%)		19 (5,3%)
<i>E. coli</i> , n(%)		18 (5,0%)
Смешанной бактериальной этиологии		17 (4,7%)
Копрограмма		
Лейкоциты 4-7, n (%)		102 (28,3%)
Лейкоциты 8-15, n (%)		186 ( 51,7%)
Эритроциты 4-9, n(%)		73 (20,3%)
Эритроциты 10-20, n(%)		24 (6,7%)

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.), диагноз ПИ-СРК ставился после перенесенной ОКИБЭ при наличии у пациентов

рецидивирующих болей в животе, не менее 1 суток в течение недели за последние 3 месяца, ассоциированных с двумя и более критериями: дефекацией; изменением количества и формы стула при отсутствии органических причин для их возникновения и отсутствии «симптомов тревоги» и общей длительности симптомов не менее 6 месяцев. Постановка диагноза осуществлялась гастроэнтерологом после исключения других заболеваний со сходной клинической симптоматикой.

#### Характеристика пациентов на 2 этапе II части исследования

Все пациенты (n=60) в 2021- 2023 гг и 1 кв. 2024 гг. проходили лечение в стационарных условиях и были госпитализированы в первые 48 часов от момента проявления первых клинических симптомов болезни (диарея, тошнота, рвота, лихорадка, общая интоксикация). Рандомизацию пациентов 2 группы осуществляли с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в SPSS. По возрасту, полу, социальному статусу, коморбидной патологии и основным клиническим и лабораторным параметрам при поступлении группы оказались сопоставимы, что и позволило провести в дальнейшем их сравнительное исследование (таблица 2). Предварительно бактериальная природа ОКИ предполагалась на основании ОАК, взятого у пациента в приемном отделении, по наличию лейкоцитоза и/или сдвига лейкоцитарной формулы влево. В последующем, в том случае, если бактериальная этиология заболевания не подтверждалась, пациент исключался из исследования. Необходимо отметить, что эти группы пациентов по демографическим и социальным признакам также практически не отличались от когорты пациентов на I этапе клинической части исследования, имели средне-тяжелую форму болезни и отражали спорадическую госпитализированную структуру заболеваемости ОКИБЭ среди взрослого населения.

#### Методы статистической обработки

Для проверки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случаях нормального стандартного распределения количественный показатель представлялся как среднеарифметическое ( $M$ ), со стандартным отклонением ( $\pm SD$ ) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). При ненормальном распределении количественный показатель был представлен в виде медианы ( $Me$ ) с интерквартильным размахом (25-75%Q).

Для анализа межгрупповых отличий при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента, при ненормальном - U-критерий Манна-Уитни.

При сопоставлении независимых категориальных переменных использовался коэффициент корреляции  $\chi^2$  Пирсона, либо точный тест Фишера также с применением post-hoc анализа.

При построении прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии с коррекцией точки cut-off при помощи ROC анализа и

проводением дискриминантного анализа. Для выявленных предикторов в модели рассчитывали скорректированное отношение шансов (AOR).

Номинальные данные представлялись абсолютным числом наблюдений и приведением процентной доли признака в подгруппах.

В процессе проведения статистической выборки за критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Основные клинические и лабораторные показатели исследуемых групп больных при поступлении в стационар на 2-м этапе II части исследования

Клинические и лабораторные дан- ные	Частота встречаемости оцениваемых данных (абс/М±m,%) в группах пациентов		p
	1-я группа (срав- нения), n=30 (1)	2-я группа (БК+И), n=30 (2)	
Лихорадка	28 (93,3±5,5)	29 (96,7±3,3)	>0,05
Симптомоком- плексы со сто- роны ЖКТ	гастроэнтерит	8 (26,6±8,1)	>0,05
	Гастроэнтеро- колит	18 (60±8,9)	>0,05
	энтероколит	4 (13,3±6,2)	>0,05
день болезни	1-й день	24 (80,0±7,3)	>0,05
	2-й день	6 (20,0±7,3)	>0,05
	3-й день	0 (0+3,3)	>0,05
лейкоцитоз	19 (63,3±8,8)	15 (50+9,1)	>0,05
ускоренное СОЭ	27 (90,0±5,5)	26 (86,7±6,2)	>0,05

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2017 по 2023 гг. в республике зарегистрировано 6115 случаев ОКИ. Заболеваемость в различные годы варьировала от 76,8 до 309,8 на 100 000 населения и была на 29-56% меньше в сравнении с интенсивным показателем заболеваемости ОКИ по РФ. Удельный вес детского населения в структуре заболевших в Адыгее варьировал от 58,5% до 75,1%, что было сопоставимо с показателями в целом в РФ (66,6-74,0%).

Следует отметить, что по сравнению с общероссийскими показателями, частота ОКИ установленной этиологии отличалась более низким удельным весом, составляя от 7,0% до 38,1% всех ОКИ (в РФ 26,2-37,2%) в изучаемый период. В до-пандемический период с 2017 по 2019 гг. в Адыгее заболеваемость ОКИ отличалась относительной стабильностью, составляя от 295,6 до 309,8 на 100 тысяч населения (от 1368 до 1405 случаев в год). В этот период в структуре лабораторно подтвержденных кишечных инфекций преобладали ОКИ вирусной этиологии (54,9-66,3%). В 2020-2022 г на фоне существенного сокращения случаев ОКИ процентное

соотношение кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии изменилось. Среди верифицированных ОКИ начали преобладать инфекции бактериальной этиологии, составив 56,9%-84,6%. В 2023 г на фоне увеличения случаев ОКИ (150,8 на 100 000 населения), но не достигших уровня допандемического периода, стали вновь доминировать ОКИБЭ, составив 70,3% всех ОКИ установленной этиологии.

В связи с низким уровнем верификации ОКИ в республике представлялся актуальным анализ структуры госпитализированной заболеваемости ОКИБЭ для последующего усовершенствования тактики ведения этих больных, а также дифференцированного подхода при лечении пациентов с ОКИ неустановленной этиологии.

При анализе этиологического состава госпитализированной заболеваемости ОКИБЭ отмечено, что большая доля бактериальных острых кишечных инфекций представлена сальмонеллезом, вызванная *S.enteritidis*, которая наблюдалась в 69,2% случаев, шигеллез, вызванный *Sh. sonnei* - 15,8% случаев. Значительно меньший удельный вес составили ОКИ, вызванные *Campylobacter jejuni* – 5,3% случаев и эшерихиоз, вызванный энтеротоксигенными штаммами O25:K11 и энteroинвазивными штаммами O86:K61 – 5,0% случаев (таблица 1).

ОКИ со среднетяжелой формой были выявлены в 89,2% (321 случая), тяжелые формы заболевания у 10,8% пациентов (39 человек). Повышение температуры тела зафиксировано в 93,1 % случаев (335 человек). Симптомы интоксикационного синдрома были непродолжительными и составили от 3,1 до 5,1 дней и коррелировали по времени с длительностью абдоминальных болей ( $Мe=4,0$ ). При оценке симптомов диспепсии установлено, что диарея и боли в животе отмечены во всех случаях, рвота зарегистрирована у 223 (61,9%) (таблица 1).

Таким образом, в Республике Адыгея отмечается более низкая заболеваемость ОКИ, в том числе ОКИБЭ, в целом по сравнению с общероссийскими показателями. Тем не менее ОКИБЭ также являются актуальными инфекциями для взрослого населения Адыгеи, так как демографическая структура ОКИБЭ была представлена в основном лицами трудоспособного возраста, в большей степени женщинами. В структуре ОКИБЭ преобладает сальмонеллез, вызванный *S. enteritidis*. Чаще встречается средне-тяжелая энтероколитическая форма с преимущественно экссудативным компонентом диареи.

Клиническая характеристика группы, состоящей из 50 больных, проходивших курс лечения в ГБУЗ РА «АРКИБ» в 2017-2020 годах, изученных на 1-м этапе II (клинической) части исследования представлена в таблице 1.

Характерные для ОКИ симптомы, такие, как лихорадка и диарея, были отмечены у 100% пациентов. Длительность диареи варьировала от 2-х до 4-х дней у 72% (34) больных, а от 5-ти до 8-ми у 36% (16),  $p<0,01$ . Доминирующим симптомокомплексом со стороны ЖКТ был энтероколитический (48%), и гастроэнтероколитический (34%) варианты. Значимо чаще лихорадка имела продолжительность 1-2 дня (64%), реже 3-4 дня (26%), более 4-х дней лихорадка регистрировалась в 10%. В этиологической структуре превалировал сальмонеллез (*S. Enteritidis*) -

70,0% случаев, шигеллез (*Sh. Sonne*) зарегистрирован в 14,0%. В 6% выявлены ОКИБЭ, вызванные энтеротоксигенными *E.coli* серогруппы O25:K11 и энтеропатогенными *E coli* O86:K61. 10% случаев пришлось на кампилобактериоз (*C. Jejuni*) (таблица 1). В целом лабораторные изменения соответствовали типичным отклонениям лабораторных параметров при ОКИБЭ.

Оценка спектра общих липидов у пациентов в разгаре заболевания продемонстрировало наличие гипертриглицеридемии у подавляющего числа больных (62%). У гораздо меньшего количества больных наблюдалось понижение уровня ЛПВП (16%) и повышение - ЛПНП (16%). Значения, превышающие норму Аро AI и Аро В, отмечались у 4% и 26% больных, соответственно. Снижение уровней Аро AI и Аро В зарегистрировано у 10 % и 4% больных.

Более существенные изменения у больных с ОКИБЭ обнаружены при изучении фосфолипидного спектра сыворотки крови. Повышенная концентрация фосфатидилхолина в сыворотке крови обнаружена у 90% пациентов, а лизофосфатидилхолина – у 56% больных, снижение уровня фосфатидилэтаноламина у – 72% пациентов, сфингомиелина – у 24%. У больных с ОКИБЭ коэффициент проницаемости мембран (СМ/ФХ) был в 1,47 раза меньше нормы. Его снижение при ОКБЭ означает более выраженную проницаемость мембран эпителиоцитов кишечника вследствие повышения липидной жидкостности и увеличения гидрофобного слоя мембран.

Также у 50 исследуемых пациентов в разгаре заболевания было выполнено исследование содержания КЦЖК в кале. Установлено, что в разгаре заболевания в кале существенно снижается концентрация уксусной и масляной кислот, отмечается пониженное суммарное содержание всех КЦЖК и их изомеров, выраженное в абсолютных величинах (мг/л), и наблюдается повышение суммарного содержания изомеров КЦЖК в относительных величинах. Также наблюдается снижение относительного содержания масляной кислоты и повышение изомеров КЦЖК. Оказались повышенными у пациентов с ОКИБЭ и соотношение изомеров КЦЖК к КЦЖК, изомера валериановой кислоты к валериановой (ИзоC5/C5).

Впоследствии, через 6 месяцев после перенесения ОКИБЭ, у 14 (28%) реконвалесцентов выставлен диагноз ПИСРК (в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016 г.). Среди этих больных преобладали лица мужского пола, наблюдалась более частая встречаемость ОКИБЭ, вызванной кампилобактером и более продолжительными абдоминальными болями.

У этих больных в разгаре болезни наблюдались более высокие значения ТГ, ОХ сыворотки и Аро В, мочевины крови, чаще отмечалось повышение концентрации ЛПНП, более высокие уровни фосфатидилхолина и более низкие показатели фосфатидилэтаноламина (Рисунок 1).

Базируясь на параметрах липидного и фосфолипидного профиля, имевших отклонения от нормы у подавляющего большинства (более 70%) пациентов с ПИСРК (ТГ, ФХ, ФЭА), либо значимо отличавшихся от абсолютных показателей у

пациентов без последующего развития СРК (ОХ, Аро В), был выполнен ROC-анализ с целью оценки вероятности развития ПИСРК .

Сводные данные результатов ROC-анализа приведены в таблице 3. На основе повышение уровня ТГ, ОХ, ФХ выше или уменьшения уровня ФЭА ниже порога (точки cut-off, полученной при построении ROC-кривой) у больных ОКИБЭ можно предполагать высокую вероятность развития ПИСРК и провести своевременно терапию, направленную на предотвращение возникновения этой функциональной патологии.

Проведенные исследования подтверждают, что отклонения в липидном и, в частности, фосфолипидном профиле ниже или выше определенного порогового значения у пациентов с кишечной инфекцией бактериальной этиологии, могут стать предикторами риска развития ПИСРК.

Основываясь на этих параметрах с помощью дискриминантного анализа была получена следующая прогностическая модель:

$Y_{\text{СРК}} = 10,309 + 1,011 * X_{\text{ТГ}} + 1,251 * X_{\text{ОХ}} + 0,058 * X_{\text{фосфатидилхолин}} + 0,009 * X_{\text{фосфатидилэтаноламин}}$ ,  
где  $Y_{\text{СРК}}$ - дискриминантная функция, характеризующая вероятность возникновения СРК;

$X_{\text{ОХ}}$ - значение ОХ (ммоль/л);  $X_{\text{ТГ}}$ - значение ТГ (ммоль/л);

$X_{\text{фосфатидилхолин}}$ - значение фосфатидилхолина (%);

$X_{\text{фосфатидилэтаноламин}}$  – значение фосфатидилэтаноламина (%).

При сравнении средних показателей дискриминантной функции в исследуемых группах с использованием коэффициента  $\lambda$  Уилкса выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

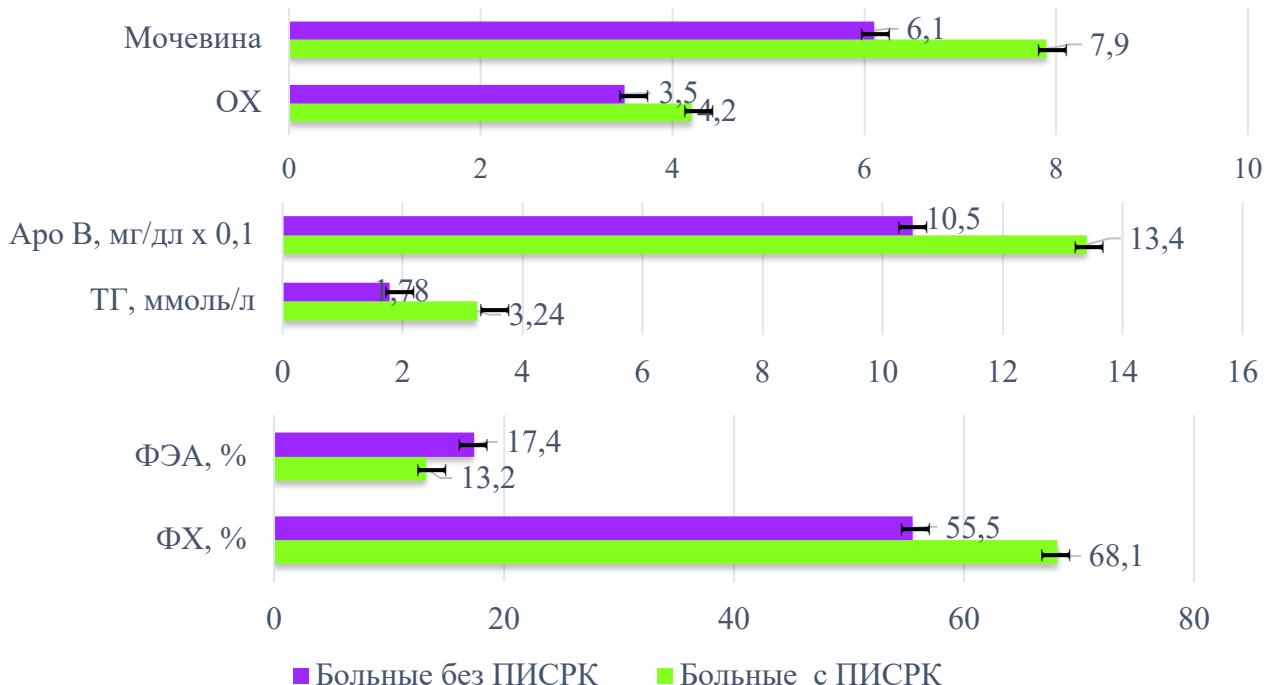


Рисунок 1. Различия ряда биохимических параметров, спектра общих липидов и фосфолипидов в разгаре болезни в подгруппах больных с ОКИБЭ с развитием в последующем ПИСРК и без такового.

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития СРК определялась из величины полученных значений прогностической дискриминантной модели: если показатель функции  $Y_{СРК}$  был выше 0,5505, то пациент относился к группе с высокой вероятностью возникновения СРК, а при функции меньше, чем 0,5505 – относился к группе с низкой вероятностью возникновения ПИСРК. Чувствительность модели достигла 92,9% (13 верных прогнозов из 14 пациентов с СРК), специфичность составила 94,4% (34 верных прогноза из 36 пациентов без развития СРК). Диагностическая эффективность модели получилась равной 94%.

Таблица 3. Сводные данные ROC-анализа оценки взаимосвязи между показателями обмена липидов в остром периоде ОКИБЭ и развитием ПИСРК в последующем

Показатель	cut-off	Площадь под ROC-кривой (AUC)	p	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
ОХ	3,75	0,716±0,086 (95%ДИ: 0,548-0,885)	0,0019	71,4%	77,8%
ТГ	2,115	0,889±0,051(95%ДИ: 0,788-0,989	<0,001	85,7	83,3
Фосфатидилхолин	63,82	0,827±0,058 с 95%ДИ: 0,713-0,942	< 0,001	78,6%	83,3%.
фосфатидилэтаноламин	14,25	0,853±0,055 (95%ДИ: 0,746-0,960	< 0,001	100%	77,8
Апо В	122,2	0,772±0,068 (95% ДИ: 0,638-0,905	=0,003	71,4%	63,9

Данные параметры легли в основу разработанной программы для ПЭВМ (дата регистрации 24.05.2023г, номер регистрации 2023660813), доступная по ссылке: <https://srk.crie.ru> для прогнозирования вероятности развития СРК.

Невзирая на значительно высокую диагностическую эффективность данной модели, она может быть применена только в ЛПУ, где имеется возможность выполнять расширенную липидограмму с определением спектра общих липидов и фосфолипидов, что по большей части недоступно в клинической практике и достаточно затратно.

Для того, чтобы упростить определение риска развития ПИСРК, с помощью дискриминантного анализа была проведена оценка как биохимических показателей, так и показателей липидного и фосфолипидного спектра, с целью определения независимых предикторов и включения их в одну прогностическую модель.

При пошаговом отборе факторов и оценке взаимного влияния этих факторов для построения прогностической модели 3 фактора (уровень ТГ, ОХ и мочевины) оказались независимыми предикторами.

На основании независимых предикторов была составлена прогностическая модель:

$$Y_{\text{СРК}} = -6,441 + 1,065 * X_{\text{ТГ}} + 0,753 * X_{\text{ОХ}} + 0,197 * X_{\text{мочев}},$$

где  $Y_{\text{СРК}}$ - дискриминантная функция, характеризующая риск развития СРК;

$X_{\text{ТГ}}$ - показатель ТГ (ммоль/л);  $X_{\text{мочев}}$ - значение мочевины (ммоль/л);

$X_{\text{ОХ}}$ - показатель ОХ (ммоль/л); -6,441, 0,753, 1,065, 0,197 – коэффициенты.

Когда значение функции  $Y_{\text{СРК}}$  было равно или больше 0,5375, больного относили к группе с высоким риском развития ПИСРК, при показателе функции менее 0,5375 – к группе с низким риском его развития. Чувствительность модели оказалась равной 78,6% (11 верных прогнозов из 14 пациентов с ПИСРК), а специфичность – 100% (36 верных прогноза из 36 пациентов без ПИСРК). Диагностическая эффективность полученной модели достигла 94%.

Исходя из этого, данная прогностическая модель позволяет с высокой вероятностью прогнозировать риск развития ПИСРК и рациональна для применения в стационарах с целью совершенствования оказания медицинской помощи больным, а также профилактики ПИСРК.

Формула прогностической модели включена в патент «Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника после перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной этиологии и выбора тактики лечения» (№280300 с приоритетом от 03.05.2023, дата регистрации в ГРИ 05.09.2023). На основе формулы прогностической модели создан онлайн-калькулятор для расчета риска развития ПИСРК на основании показателей ОХ, ТГ и мочевины, доступный по ссылке <https://apps.cmd.su/srkp/>.

Результаты, полученные на основании этого метода, позволяют персонифицировано подходить к лечению пациентов с ОКИБЭ в случае наличия у них высокого риска развития ПИСРК, улучшить качество жизни этих пациентов и снизить временную утрату трудоспособности.

На 2 этапе II части исследования больные с высоким риском его развития рандомизированы в 2 группы по 30 пациентов каждая. В первой группе была назначена общепринятая патогенетическая терапия до выписки больного, а также в последующие 30 дней прием препаратов с пробиотическими свойствами на основе *Bacillus subtilis* или *Bifidobacterium bifidum*, во 2-й группе добавляли к основному лечению БК+И, начиная с 3-4 дня заболевания в течение месяца.

В динамике заболевания у пациентов выполнялось 3-х кратно исследование ФК – (в период разгара, реконвалесценции и спустя месяц после выписки из стационара) 2-х кратно - I-FABP (в разгаре и в период реконвалесценции) и ТГ (в разгаре и спустя месяц после выписки) (таблица 4.).

Согласно результатам, уровни ФК, I-FABP, ТГ в разгар заболевания не отличались между группами пациентов, получавших БК+И (2-я) и без такового (1-

я) ( $p=0,825$ ,  $p=0,209$ ). В свою очередь, уровень ФК через месяц после выписки из стационара был статистически значимо выше в 1-й группе пациентов, по сравнению со 2-й ( $<0,001$ ). ФК, маркер кишечного воспаления, снижался значимо быстрее в группе БК+И, по сравнению с группой, получавшей общепринятую терапию. В периоде ранней реконвалесценции этот показатель достиг нормы только у 40,0% 1-й группы у 76,6% пациентов 2-й группы ( $p<0,05$ ). Спустя месяц после выписки из стационара у всех больных 2-й группы его показатели были в пределах нормы, тогда как в группе сравнения (1-я) - только 66,7% больных ( $p<0,01$ ) (таблица 4, рисунок 2).

В сыворотке крови уровень I-FABP в остром периоде и периоде выздоровления на фоне лечения БК+И была статистически значимо ниже, чем в группе больных, которые его не принимали ( $p=0,012$ ). Следует отметить, что у пациентов, не получавших БК+И (1-я) к моменту выписки из стационара I-FABP достиг нормы только у 36,6% пациентов, а в группе, его получавшей, в 70,0% случаев ( $p<0,05$ ) (таблица 4, рисунок 3).

Аналогичная закономерность прослеживалась и при анализе уровня ТГ в динамике заболевания: при равнозначных параметрах в разгаре болезни через 1 месяц после выписки у пациентов в группе, получавших БК+И, этот параметр был значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p=0,045$ ). У больных, получавших БК+И (2-я) в периоде реконвалесценции, он был в пределах нормы у 83,3% пациентов и только у 56,7% - в группе сравнения (2-я) ( $p<0,05$ ) (таблица 4, рисунок 3).

Таблица 4. Уровни ФК и I-FABP в различные периоды заболевания в анализируемых группах больных с высоким риском СРК

Признак	Группа сравнения (n=30) (1)	Группа пациентов, получавших БК+И (n=30) (2)	$p_{1-2}$
ФК разгар, мкг/г	764,9 (498,3-800)	776,1 (434,1-800)	0,825
ФК реконвалесценция, мкг/г	106 (62,7-150,1)	96,2 (30-127)	0,391
ФК спустя месяц, мкг/г	43,5 (26,2-69,2)	17,3 (10,3-23,6)	$<0,001^*$
I-FABP разгар, пг/мл	142,1 (109,3-172,3)	118,6 (48-159,3)	0,209
I-FABP реконвалесценция, пг/мл	50,7 (19,2-94,3)	12,9 (0-60)	0,012*
Уровень ТГ разгар	3,9 (3,4-4,4)	3,9 (2,6-4,4)	0,858
ТГ через 1 месяц	1,8 (1,7-2,3)	1,6 (1,2-2,0)	0,045*
<i>Примечание: референсные значения нормы I-FABP сыворотки крови у 50 условно здоровых лиц 47,2 - 82,5 пг/мл;</i>			
<i>референсные значения ФК - до 47 мкг/кг, ТГ - 0,2-1,7 ммоль/л</i>			

Более быстрая положительная динамика нормализации маркеров воспаления отразилась и на частоте возникновения ПИСРК. У пациентов 1-й группы (сравнения)

этот синдром развился в 73,3% случаев, а во 2-й (группа БК+И) – только в 6,7% случаев. При оценке взаимосвязи частоты развития ПИСРК после ОКБЭ от приема БК +И получены значимые статистически различия ( $p<0,001$ ). Шансы возникновения ПИСРК на фоне приема этого препарата уменьшались в 38,5 раз (ОШ 0,026; 95% ДИ: 0,005-0,14).

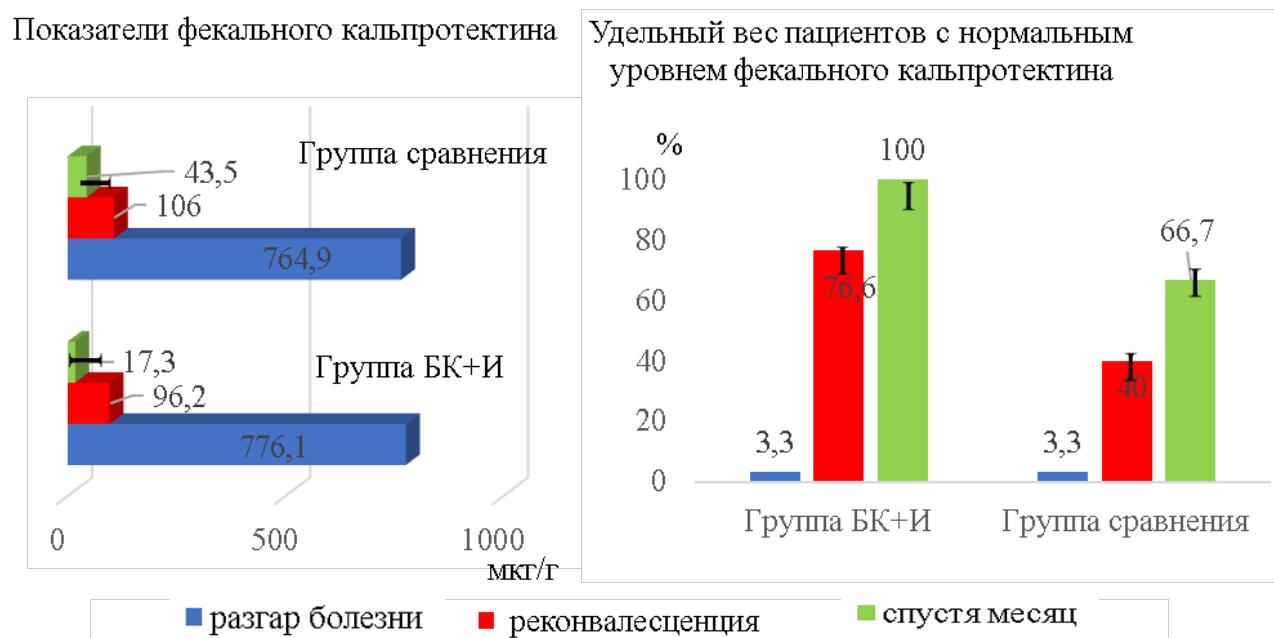


Рисунок 2. Динамика изменений ФК в сравниваемых группах в разные периоды наблюдения

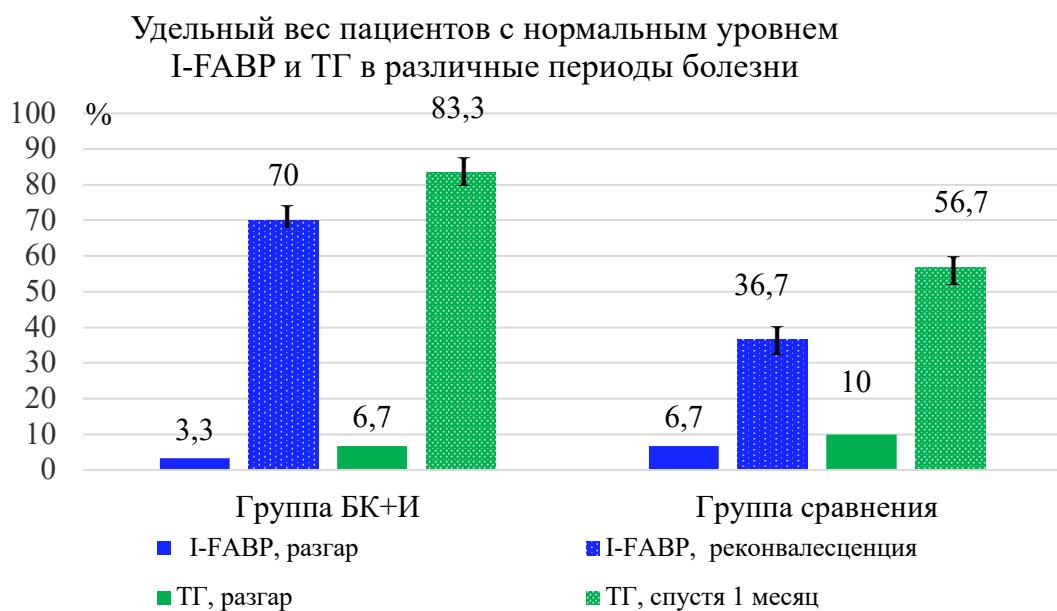


Рисунок 3. Динамика I-FABP и ТГ в сравниваемых группах в разные периоды наблюдения

Снижение шансов развития СРК у пациентов, принимавших БК+И, имело под собой патогенетическое обоснование. В этой группе пациентов в периоде ранней реабилитации отмечались более низкие показатели I-FABP, а в периоде отдаленной реконвалесценции – более низкие показатели ФК и ТГ. Это косвенно свидетельствовало о нивелировании кишечного воспаления, восстановлении мембран эпителиальных клеток кишечника и нормализации его микробиоты, что и проявилось в малой частоте возникновения СРК у больных с ОКИБЭ с высокой вероятностью его возникновения. Следовательно, применение лекарственных средств, содержащих масляную кислоту, обоснованно не только при терапии больных с СРК, но и для применения у пациентов с ОКИБЭ с высоким риском развития ПИСРК в целях предотвращения этого синдрома.

Таким образом, ОКИБЭ продолжают иметь немаловажное значение в структуре общей заболеваемости кишечными инфекциями в Республике Адыгея, составляя 30-45% от всех ОКИ установленной этиологии. В 10-30% ОКИБЭ являются причиной развития ПИСРК. В различной степени выраженные нарушения микробиоценоза кишечника, возникающие в период острого инфекционного процесса, приводят к нарушению обмена общих липидов и фосфолипидов, изменению спектра КЦЖК, повышая риск развития СРК.

На основании биохимических маркеров, доступных в рутинной клинической практике (показатели ОХ, мочевины, ТГ), косвенно отражающих нарушения обмена липидов и фосфолипидов, можно определять пациентов с высоким риском развития ПИСРК и назначать упреждающую терапию препаратами на основе масляной кислоты. Применение для этих целей бутиратата калия в сочетании с инсулином продемонстрировало терапевтическую эффективность, позволив снизить вероятность развития ПИСРК в группе пациентов с ОКИБЭ с высоким риском его развития в 38,5 раза, что позволяет его рекомендовать в составе комплексной терапии пациентам с этой патологией.

## **ВЫВОДЫ**

1. Заболеваемость ОКИ в Республике Адыгея в период с 2017 по 2023 гг. находилась в пределах от 76,8 до 309,8 на 100 тысяч населения, частота регистрации ОКИ установленной этиологии - от 7,0% до 38,1%. Удельный вес ОКИБЭ в допандемический и постпандемический период (2017-2019 и 2023 г) составил от 29,7 до 45,1%. В период пандемии (2020-2022) верификация ОКИ была минимальной (7,0-16,3% всех случаев), из них от 56,9 до 84,6% пришлось на ОКИБЭ. Среди бактериальных возбудителей ОКИ у взрослого населения преобладала *S. enteritidis* (69,2%).

2. У большинства больных в разгаре ОКИБЭ наблюдалось увеличение уровня ТГ (в 62%), фосфатидилхолина (в 90%), лизофосфатидилхолина (в 56%) и снижение фосфатидилэтаноламина (в 72%), а также низкие уровни масляной и уксусной кислот в кале. У 28% реконвалесцентов в течение 6 месяцев развился ПИСРК. Эти больные отличались преобладанием лиц мужского пола (71,3%), более

длительным болевым синдромом и более выраженным повышением мочевины. Их липидный профиль характеризовался значимо более высокими показателями ОХ, ТГ, Аро В, ЛПНП, фосфатидилхолина и более низким уровнем фосфатидилэтаноламина.

3. Предикторами развития ПИСРК в исходе ОКИБЭ является уровень ОХ 3,75 ммоль/л и выше, уровень ТГ - 2,115 ммоль/л и выше, относительное содержание фосфатидилхолина 63,82% и выше, фосфатидилэтаноламина 14,25% и ниже. Прогностическая модель на их основе позволяет с диагностической эффективностью (94%) определять вероятность высокого риска его развития у пациентов с ОКИБЭ. Способ прогноза ПИСРК у больных с ОКИБЭ на основе доступных в практике лабораторных показателей (мочевины, ТГ и ОХ) в сыворотке крови в разгаре болезни позволяет с такой же вероятностью прогнозировать риск его развития.

4. Применение препарата на основе масляной кислоты и инулина в составе комплексной терапии пациентов с ОКИБЭ, имеющих высокий риск ПИСРК, способствует более быстрой нормализации маркеров воспаления кишечника в крови (I-FABP) и копрофильтрате (ФК) и снижению шансов его развития в 38,5 раз (95% ДИ: 0,005-0,14).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ОКИБЭ рекомендуется в разгаре болезни определять риск развития ПИСРК на основе показателей ТГ, ОХ и мочевины, используя предложенную прогностическую модель:  $Y_{CPK} = -6,441 + 1,065*X_{TG} + 0,197*X_{mochev} + 0,753*X_{Ox}$ , где  $Y_{CPK}$ - дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия СРК;  $X_{TG}$ - уровень ТГ (ммоль/л);  $X_{mochev}$ - уровень мочевины (ммоль/л);  $X_{Ox}$ - уровень ОХ (ммоль/л); -6,441, 1,065, 0,197, 0,753 – коэффициенты. При  $Y_{CPK}$  равно и более 0,5375 следует относить пациента к группе высокого риска развития СРК.

2. Пациентам с ОКИБЭ, имеющим высокий риск развития ПИСРК, рекомендовано назначение в составе комплексной терапии ОКИ препарата, состоящего из бутирата кальция 250 мг и пробиотика инулина - 250 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней, начиная со 2-3 дня болезни, что снижает вероятность ПИСРК у этих больных с 73,3% до 6,7 % в течение 6 месяцев после перенесенного заболевания.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение факторов риска развития СРК после перенесенной ОКИ вирусной этиологии как у взрослых, так и у детей и разработка на их основе прогностических моделей, которые могут быть использованы в практике для быстрого принятия решения о выборе тактики лечения пациента.

2. Оценка эффективности метаболитов пробиотических бактерий для снижения риска развития ПИСРК в острый период ОКИ различной этиологии, а также

лечебного питания, обогащенного КЦЖК в период реабилитации у пациентов различных возрастных групп.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ**

1. Тлюстангелова, Р. К. Современные представления о роли короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов / Р. К. Тлюстангелова, С. В. Долинный // Наука : комплексные проблемы. – 2018. – №. 2. – С. 44-54.
2. Тлюстангелова, Р. К. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов / Р. К. Тлюстангелова, С. В. Долинный, Н. Ю. Пшеничная // Русский медицинский журнал. – 2019. – № 10. – С. 31-35.
3. Пшеничная, Н. Ю. Изменения липидного статуса при бактериальных кишечных инфекциях / Н. Ю. Пшеничная, С. В. Долинный, Р. К. Тлюстангелова // Инфекционные болезни в современном мире : эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 7-9 сентября 2020г. / под редакцией В. И. Покровского. – Москва, 2020. – С. 190.
4. Пшеничная, Н. Ю. Характеристика клинических проявлений шигеллеза Флекснера у детей / Н. Ю. Пшеничная, С. В. Долинный, Р. К. Тлюстангелова // Инфекционные болезни в современном мире : эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 7-9 сентября 2020г. / под редакцией В. И. Покровского. – Москва, 2020. – С. 190.
5. Цикуниб, А. Д. Унифицированный ТСХ-метод определения фракционного состава фосфолипидов сыворотки крови // А. Д. Цикуниб, С. А. Османы, Р. К. Тлюстангелова // Фундаментальные и прикладные проблемы биологии и химии : сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летнему юбилею биолого-химического факультета, Грозный, 28 декабря 2020 г. – Грозный, 2020. – С. 40-47.
6. Тлюстангелова, Р. К. Особенности этиологии и клинических проявлений бактериальных кишечных инфекций у взрослых пациентов в Республике Адыгея / Р. К. Тлюстангелова, Н. Ю. Пшеничная, С. С. Хайдаров // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 608-611.
7. Тлюстангелова, Р. К. Изменения липидного спектра при бактериальных кишечных инфекциях / Р. К. Тлюстангелова, Н. Ю. Пшеничная, А. Д. Цикуниб // Инфекционные болезни в современном мире : эволюция, текущие и будущие угроз : сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского. – Москва, 2023. – С. 218-219.
8. Тлюстангелова, Р.К. Изменения в липидном и фосфолипидном спектре сыворотки крови при бактериальных кишечных инфекциях как предикторы развития синдрома раздраженного кишечника. – DOI: 10.20953/1729-9225-2023-2-27-34 / Р.К. Тлюстангелова, Н. Ю. Пшеничная, А. Д. Цикуниб, А. С. Журавлёв // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 27-34.

9. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Тлюстангелова Р.К., Цикуниб А.Д., Журавлев А.С. Способ прогнозирования риска развития синдрома раздраженного кишечника у больных после перенесенной острой диареи бактериальной этиологии и выбора тактики лечения / RUS №2803008. Заявка № 2023111761 от 03.05.2023. Опубл. 05.09.2023. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Изобретения. Полезные модели» №25, 2023г.
10. Пшеничная, Н. Ю. Прогнозирование развития синдрома раздраженного кишечника после острой кишечной инфекции бактериальной этиологии / Н. Ю. Пшеничная, Р. К. Тлюстангелова // Инфекционные болезни в современном мире : эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 25-27 марта 2024 года. – Москва : Медицинское Маркетинговое агентство, 2024. – С. 164-165.
- 11. Выбор тактики лечения у больных с острыми кишечными инфекциями бактериальной этиологии, имеющих высокий риск развития синдрома раздраженного кишечника / Р. К. Тлюстангелова, Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, А. С. Журавлев // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2024. – № 2. – С. 80-87.**
12. Tlyustangelova R. Changes in the lipid spectrum in acute bacterial diarrhea as predictors of irritable bowel syndrome / R. Tlyustangelova, N. Pshenichnaya, A. Tsikunib // International Journal of Infectious Diseases. – 2023. – №.134. – p. s13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.05.050>

ГБУЗ РА «АРКИБ»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»
БК+И	бутират кальция 250 мг в сочетании с инулином 250 мг
КЦЖК	короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПВП	лиipoproteины высокой плотности
ЛПВП	лиipoproteины высокой плотности
ОАК	общий анализ крови
ОКИ	острые кишечные инфекции
ОКИБЭ	острые кишечные инфекции бактериальной этиологии
ОКИВЭ	острые кишечные инфекции вирусной этиологии
ОЛ	общие липиды
ОХ	общий холестерин
ПИСРК	постинфекционный синдром раздраженного кишечника
СМ/ФХ	сфингомиелин/фосфатидилхолин
СРБ	C-реактивный белок
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРК	синдром раздраженного кишечника
ТГ	триглицериды
ФК	фекальный кальпротектин
ФЛ	фосфолипиды
ФХ	фосфатидилхолин
ФЭА	фосфатидилэтаноламин
Apo B	аполипопротеин B
Apo AI	аполипопротеин A-I
AUC	area under curve - площадь под кривой

I-FABP	intestinal fatty acid-binding protein (кишечная фракция белка, связывающая жирные кислоты)
<b>Список сокращений</b>	