

ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

На правах рукописи

КРИКУН ВИКТОРИЯ СЕРГЕЕВНА

**БИОЦЕНОЗСБЕРЕГАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ
БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ:
ОБОСНОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

3.1.22. Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: академик РАН,
доктор медицинский наук,
профессор Горелов А.В.

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Общие положения о кишечных инфекциях: Эпидемиология, этиологическая структура бактериальных ОКИ у детей на современном этапе	15
1.2. Антибактериальная терапия бактериальных ОКИ у детей на современном этапе	25
1.2.1. Формирование устойчивости микроорганизмов к антибиотикам (историческая справка).....	29
1.3. Эволюция представлений о микробиоценозе	35
1.4. Методы исследования микробиоценоза желудочно-кишечного тракта	40
1.5. Нарушение микробиоты при различных заболеваниях	45
1.5.1. Влияние антибактериальных препаратов на изменение микробиоты.....	47
1.6. Биоценозсберегающая терапия кишечных инфекций у детей	49
Резюме главе 1	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Статистическая обработка результатов	64
ГЛАВА 3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....	66
3.1. Спектр применения в клинической практике антибактериальных препаратов различных групп в терапии бактериальных ОКИ.....	66
3.2. Сравнительная оценка клиническо-лабораторной эффективности нифуроксазида и препаратов группы цефалоспоринов 3 поколения	72

Резюме по главе 3	78
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОКИ	79
4.1. Этиологическая структура ОКИ у детей	79
4.2. Динамика клинических симптомов бактериальных ОКИ в зависимости от проводимой терапии	81
4.3. Состояние микробиоты кишечника у детей с бактериальными ОКИ.....	83
4.4. Изменение микробиоты, ассоциированные с приемом нифуроксазида	86
4.5. Изменение микробиоты, ассоциированные с приемом цефалоспоринов	88
Резюме по главе 4.....	90
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С <i>Сl. DIFFICILE</i> — АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕЙ ЛЕГКОЙ ФОРМЫ НА ФОНЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОРИ.....	92
5.1. Динамика клинических симптомов у детей с <i>Сl. Difficile</i> -ассоциированной диареей	97
5.2. Характеристика микробиоты детей при <i>Сl. Difficile</i> -ассоциированной диарее	98
Резюме по главе 5	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются важной проблемой здравоохранения ввиду массовости, тяжелого течения, неблагоприятных исходов и связанного с ними экономического ущерба.

Они занимают второе место в структуре инфекционных болезней у детей после острых респираторных инфекций, причем данная ситуация последнее десятилетие остается практически неизменной [Николаева С.В., 2019]. Это представляет существенную проблему в педиатрической практике, которая усложняется высокой смертностью от кишечных инфекций, особенно в раннем детском возрасте.

Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 1.5 млрд. случаев диареи. По статистике, в развивающихся странах дети до трех лет болеют диареей в среднем не менее трех раз в год. А в структуре детской смертности они занимают лидирующие позиции [Усенко Д.В., 2020]. Истинная частота ОКИ остается неизвестной, поскольку регистрация случаев происходит по обращаемости. Так, в 2021г. — после резкого снижения в 2020г. — отмечается тенденция к росту: 343,845 на 100 тысяч населения, из них большая часть дети. К сожалению, как и ранее, в структуре ОКИ преобладают инфекции неустановленной этиологии. Среди возбудителей бактериальных диарей основную долю составляют сальмонеллы, кампилобактер, шигеллы. По итогам 2021г. число случаев сальмонеллезной инфекции составляет 13,61 на 100 тысяч населения, так, по сравнению с 2020г., показатель достоверно не изменился [Ермоленко К.Д., 2022].

Изменение микробиоценоза кишечника, безусловно, играет важную роль в патогенезе острых кишечных инфекций (ОКИ). Дисбаланс микрофлоры может привести к усилению воспалительного процесса, что увеличивает риск развития тяжелых форм заболевания и возможных осложнений. Понимание этого процесса помогает в разработке новых подходов в лечении и профилактике инфекционных

заболеваний кишечника. Важно также учитывать, что микробиоценоз может быть изменен не только самой инфекцией, но и влиянием на него различной терапии, в частности антибактериальной, которая, в свою очередь, нарушает баланс полезных и патогенных микроорганизмов. Сегодня очевидно, что совокупность микроорганизмов — «микробиом» — представляет собой огромный микробный «орган» человека, который не уступает по функциональной значимости другим органам человека [П.В. Шумилов, 2015].

Микробиоценоз кишечника человека играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, однако он может быть подвержен изменениям при патологических состояниях, которые приводят к изменению доли участия микроорганизмов в физиологических процессах. Возникает дисбаланс в снабжении других органов зависимыми от микробов веществами, нарушается гомеостаз метаболических процессов, стабильность иммунной системы. Если изменения превосходит компенсаторные ресурсы организма, это может привести к увеличению вероятности реализации негативных функций микробиоценоза, таких как: становление источников эндогенной инфекции (гнойно-септических и других болезней); сенсбилизация (в виде аллергических проявлений); сохранение плазмидных генов; мутагенная активность.

В отличие от взрослых, у детей для микробиоценоза кишечника в целом характерна меньшая устойчивость в первые три-пять лет жизни, когда он находится на стадии формирования, в связи с чем обладает высокой индивидуальной вариабельностью видового состава, в особенности у детей первого года [Лобзин Ю.В 2016]. Нарушение баланса микробиоценоза на данном этапе развития может в дальнейшем иметь если и не манифестные в ближайшей перспективе, то непредсказуемые и далеко идущие последствия для здоровья ребенка. Это становится особенно актуальным при внешнем стрессовом воздействии на систему микробиоценоза, назначении антибиотиков, в частности при острых кишечных инфекциях. [Усенко Д.В., 2021]. Учитывая, что наиболее частым проявлением дисбиоза является антибиотик-ассоциированная диарея, это является особенно актуальным в наше время [Плоскирева А.А., 2018].

Внедрение новейших методов молекулярно-генетического анализа значительно расширило представление о составе и функциях кишечного микробиоценоза. Благодаря им стало очевидно, что данные, полученные в прошлом с использованием бактериологического метода исследования, по составу микробиоты и ее изменению при различных заболеваниях и состояниях отражают лишь «верхушку айсберга», в то время как разнообразие населяющих организм человека микроорганизмов огромно [McFarland L.V., 2014]. Эту скрытую биосферу удалось обнаружить лишь благодаря современным методам метагеномного секвенирования [Тяхт А.В., 2014]. Именно поэтому секвенирование 16S рРНК бактерий в образцах кала как метод оценки состояния микробиоценоза ЖКТ можно считать «золотым стандартом».

В настоящий момент новые методы молекулярно-генетического изучения микробиоценоза находятся на стадии разработки и внедрения. Несмотря на недостаточное клиническое осмысление полученных данных, именно они открывают новые перспективы более глубокого понимания микробного взаимодействия, в том числе роли состояния микробиоценоза при развитии острых кишечных инфекций у детей, а также своевременной коррекции сдвига микробиоценоза, возникшего, с одной стороны, на фоне агрессивного воздействия внешнего возбудителя, с другой — на фоне проведения антибактериальной терапии.

Проведение данного исследования представляется особенно актуальным, так как до настоящего времени на территории Российской Федерации не было проведено работ, посвященных оценке состояния микробиоценоза при острых кишечных инфекциях, с использованием современных молекулярно-генетических методов. Отсутствует оценка характера течения, также нет ясности в вопросе о влиянии степени изменений микробиоценоза на прогноз болезни, длительности процесса, формировании возможных осложнений и участия в этом антибактериальных препаратов.

Степень разработанности темы исследования

Изменение микробиоценоза кишечника является одним из ключевых факторов патогенеза воспалительного процесса при острых кишечных инфекциях и, пожалуй, играет немаловажную роль в особенностях развития заболевания, тяжести течения, а также возможных осложнений. Сегодня очевидно, что микробиом представляет собой огромный микробный «орган» человека, который не уступает по функциональной значимости другим органам человека [Maciel-Fiuza M.F., 2023].

Микробиоценоз кишечника человека играет важную роль в поддержании гомеостаза организма. Он может быть подвержен изменениям при патологических состояниях, которые приводят к изменению доли участия микроорганизмов в физиологических процессах.

В литературе имеется достаточное количество данных об изменении микробиоты при различных заболеваниях, например, экземе, бронхиальной астме, атопическом дерматите, ожирении, сахарном диабете, воспалительных заболеваниях кишечника [Zhuang L., 2019].

В отличие от взрослых, у детей для микробиоценоза кишечника, в целом, характерна меньшая устойчивость в первые три-пять лет жизни, когда он находится на стадии становления, в связи с чем обладает высокой индивидуальной вариабельностью видового состава, в особенности у детей до года [Лобзин Ю.В., 2016].

Общепризнано, что нарушение баланса микробиоценоза у детей, особенно у детей раннего возраста, имеет негативные последствия для здоровья. В особенности это актуально при внешнем стрессовом воздействии на систему микробиоценоза, в частности при острых инфекционных заболеваниях, а также приеме антибиотиков [Усенко Д.В., 2021].

Новую эру в расширении представлений о составе и функциях кишечного микробиоценоза оказали разработка и внедрение новейших методов молекулярно-генетического анализа. Стало очевидно, что данные по составу микробиоты и ее

изменению при различных заболеваниях и состояниях, полученные в прошлые годы с использованием бактериологического метода исследования, не отражают истинной картины происходящего, а также возможные дисбиотические сдвиги, происходящие в организме человека [McFarland L.V., 2014]. Поэтому метод оценки состояния микробиоценоза ЖКТ на основе секвенирования 16S рРНК бактерий в образцах кала в XXI веке отнесен к «золотому стандарту».

До настоящего времени в Российской Федерации не было проведено работ, посвященных оценке состояния микробиоценоза при острых кишечных инфекциях посредством молекулярно-генетических методов. Отсутствует оценка патогенетического вклада, выраженности степени изменений микробиоценоза в разные фазы болезни, а также влияния на длительность процесса, формирование возможных осложнений и необходимость коррекции, в частности при назначении антибактериальных препаратов.

Решению данной задачи посвящена настоящая работа.

Цель исследования

Оптимизация этиотропной терапии бактериальных ОКИ у детей на основании изучения клинико-лабораторной эффективности антибактериальной терапии и изменений в микробиоценозе кишечника.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру стартовой этиотропной терапии бактериальных ОКИ у детей на современном этапе.
2. Изучить клинико-лабораторную характеристику пациентов с бактериальными ОКИ на фоне используемых антибактериальных препаратов.
3. Оценить динамику изменений микробиоценоза ЖКТ на фоне приема антибактериальной терапии при бактериальных ОКИ.

4. Оптимизировать алгоритм биоценозсберегающей терапии при бактериальных ОКИ.

Научная новизна исследования

Представлены новые аспекты патогенеза ОКИ, в частности данные о динамическом изменении и дестабилизации иерархической структуры состояния микробиоценоза кишечника с использованием метода секвенирования нуклеиновых кислот (гена 16S рРНК) в разные фазы инфекционного процесса при острых кишечных инфекциях инвазивного генеза в зависимости от возраста больных и особенностей проводимой терапии.

Сформулирована и научно обоснована новая научная идея, позволившая охватить научную концепцию о дисфункции микробиома ЖКТ. Выявлены новые закономерности исследуемого явления, а также разработаны новые биоценозсберегающие терапевтические подходы терапии бактериальных ОКИ у детей.

Определены клиничко-лабораторные особенности острых кишечных инфекций различной этиологии в зависимости от выявленного текущего состояния микробиоценоза кишечника, анализ которых позволил оптимизировать проводимую терапию и минимизировать ущерб от перенесенной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные в ходе исследования данные позволили уточнить спектр антибактериальных препаратов, наиболее широко применяемых в клинической практике.

Определены значимость и место МАНК (16S рРНК) для научно-теоретического познания ОКИ и их последствий, а также его возможности и целесообразность применения в рутинной клинической практике лечения ОКИ.

Результаты данной работы дают практикующим врачам более глубокое представление о происходящих изменениях в микробиоценозе и возможностях прогнозирования течения заболевания при ОКИ различной этиологии. Комплексная оценка состояния микробиоценоза ЖКТ также позволила оптимизировать подходы к назначению антибактериальной и пробиотической терапии.

Разработан алгоритм по ведению и терапии данной категории больных, что в свою очередь приводит к улучшению исхода заболевания.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили научно обоснованные концепции, освещающие вопросы изменения микробиоценоза в различные фазы инфекционного процесса и влияния на него антибактериальной терапии. Выполнены ретроспективное и проспективное исследования, которые носили комплексный характер и включали в себя: отбор пациентов, осмотр, сбор жалоб и анамнеза, наблюдение за пациентами, работа с медицинской документацией. В ходе работы автором самостоятельно усовершенствован алгоритм биоценозсберегающей терапии (ОКИ) на современном этапе. Также автор самостоятельно проводил анализ всех полученных данных, включая выполнение статистической обработки.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведенный анализ позволил установить современный тренд стартовой терапии бактериальных ОКИ у детей во всех возрастных группах. Наиболее часто назначают Нифуроксазид (36%), Цефалоспорины III поколения (21%), а при легких формах бактериальных ОКИ у детей в качестве монотерапии (33%) — пробиотики.

2. Назначение Нифуроксазида или Цефалоспоринов III поколения в качестве стартовой терапии бактериальных ОКИ демонстрирует сопоставимую клинико-лабораторную эффективность, сокращает сроки выздоровления.

3. В дебюте бактериальных ОКИ, до начала лечения с помощью молекулярно-генетического метода, выявлены значительное сокращение разнообразия микробиоты по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,0036$ для индекса Шеннона, $p=0,0042$ для индекса Chao 1), рост доли условно патогенных семейств: Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, Bacteroidaceae, изменение их отношения к доле комменсальных микроорганизмов Ruminococcaceae и Veillonellaceae.

4. Применение нифуроксазида при бактериальных ОКИ у детей, в отличие от цефалоспоринов III поколения, не усугубляет микрoэкологических нарушений ЖКТ, тогда как к моменту окончания терапии цефалоспоринами, при том, что разнообразие видов микроорганизмов (альфа-разнообразие) значимо не изменялось, сохранялись исходно выявленные нарушения: повышенная доля условно-патогенных видов и низкий уровень комменсалов, возрастал потенциал устойчивости к антибиотикам бета-лактамного ряда.

5. Стартовая терапия бактериальных ОКИ у детей должна базироваться на дифференцированном назначении антибактериальных препаратов в зависимости от биоценозсберегающего потенциала и пробиотиков. Назначение *Saccharomyces boulardii* совместно с антибиотиками является эффективным и безопасным для лечения и профилактики *Cl. difficile* — ассоциированных диарей.

Личное участие автора в получении результатов

Диссертантом проделана значительная работа. Она включала в себя разработку дизайна исследования, на основании которого были сформированы группы наблюдения. Отбор пациентов с учетом критериев включения и исключения являлся фундаментальным этапом, который позволил обеспечить надежность и валидность результатов. Формирование четких целей и задач, а также

определение методов исследования для каждой группы пациентов позволили систематически подойти к анализу данных и формированию выводов. Автором проведены тщательный и всесторонний обзор и анализ отечественной и иностранной литературы по теме исследования, что немаловажно для научной значимости и достоверности последующих выводов работы. С участием автора организованы все этапы исследования, включая забор биологического материала (кала), правильное хранение и транспортировка с целью дальнейшего проведения 16S секвенирования рРНК. Одним из немаловажных этапов в исследовании, который позволил подтвердить достоверность выводов и обеспечил объективность полученных результатов, является проведенная автором статистическая обработка результатов.

Достоверность выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование демонстрирует высокий уровень надежности и научной строгости. Сопоставимость характеристик групп пациентов и достаточный объем выборки обеспечивают валидность результатов. Комплексный подход к диагностике и использование компьютерных программ для анализа данных с применением современных статистических методов укрепляют обоснованность выводов и рекомендаций.

Внедрение результатов исследования

Научные находки внедрены в лечебно-диагностический процесс отделений Сеченовского центра материнства и детства Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Их используют в образовательной программе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора для подготовки специалистов по дисциплинам «Инфекционные болезни», «Педиатрия», что подчеркивает значимость и актуальность данной работы. Разработанное пособие для врачей, несомненно, станет важным ресурсом для обучения и повышения квалификации медицинских работников.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Фрагменты диссертационной работы были представлены на Международных конференциях и конгрессах: XVIII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященной 191-летию со дня рождения основателя Кафедры и Клиники детских болезней в Московском Императорском Университете, профессора, Тольского Николая Алексеевича (2023, Москва). Также стоит отметить участие в научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний» (2024, Москва).

Диссертация апробирована на собрании клинического отдела инфекционной патологии 5 июня 2024 года и на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 11 июня 2024 года, протокол №83.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. «Инфекционные болезни». Результаты соответствуют направлениям исследований в пунктах 1, 2, 3, и 4 паспорта научной специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни».

Публикации

Основные научные результаты по теме диссертации изложены в 5 печатных работах, в том числе в 3 журналах, рекомендованных ВАК РФ по профилю

специальности «Инфекционные болезни» для публикации основных положений диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена в виде 143 страниц машинописного текста, которые проиллюстрированы 9 таблицами и 41 рисунками. Структура работы включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, а также главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 213 источников, из них 111 отечественных и 102 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие положения о кишечных инфекциях: Эпидемиология, этиологическая структура бактериальных ОКИ у детей на современном этапе

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются чрезвычайно распространенными и обременительными заболеваниями в педиатрической практике. Они по-прежнему составляют ключевую проблему здравоохранения ввиду массовости, тяжелого течения и связанного с ними экономического ущерба [6, 7, 35, 60, 68, 196, 198]. В структуре инфекционных болезней ОКИ многие годы стойко занимают одно из лидирующих мест, уступая только острым респираторным заболеваниям [2, 6, 7, 10, 35, 52, 57, 66, 68, 69, 97, 174].

Ежегодно в мире регистрируется не менее 2 миллиардов случаев ОКИ, которые, в свою очередь, приводят к не менее 5 миллионам случаев смерти от кишечных инфекций и их осложнений [5, 6, 10, 29, 48, 83, 97, 148, 151, 174]. И несмотря на значительные успехи в изучении этиологии, эпидемиологии и патогенеза ОКИ, а также успехи в разработке методов диагностики и лечения, данная нозология многие годы остается одной из ведущих причин смерти детей младше 5 лет [10, 59, 75, 119, 151, 198, 199].

В последние 20 лет в Российской Федерации заболеваемость ОКИ нестабильна: так, после снижения заболеваемости в 2015 г. имеется резкий подъем случаев заболеваемости в 2018 г., и такое же резкое снижение заболеваемости в 2020 г., что вероятнее всего связано с началом пандемии.

Анализ статистических данных показал, что в 2000 г. было зарегистрировано 706 028 случаев, в 2005 г. — 637 151 случай, в 2010 г. — 608 720 случаев, в 2015 г. — 545 089 случаев, в 2018 г. — 816 012 случаев, в 2019 г. — 780 497 случаев, в 2020 г. — 289 016 случаев, в 2021 г. — 343 085 случаев заболеваемости острыми кишечными инфекциями. Однако, в целом, остается

стабильна ситуация с кишечными инфекциями неустановленной этиологии, которые, если посмотреть статистику за последние 10 лет, составляют около 60% от общей заболеваемости ОКИ. Снижение заболеваемости в 2020 г., по всей видимости, связано с введением ограничительных мероприятий, обусловленных новой коронавирусной инфекцией во всем мире: с введением режима самоизоляции, дистанционного обучения школьников, закрытием учреждений общепита, а, соответственно, и с минимизацией контактов в обществе. Все это привело к более низким показателям заболеваемости в данной группе. Свою роль сыграла и боязнь людей обращаться за медицинской помощью в специализированные стационары даже при тяжелом течении заболевания (люди испытывали чувство страха заразиться новой коронавирусной инфекцией) [56, 77, 104].

В двадцать первом веке произошло коренное изменение этиологической структуры ОКИ у детей и взрослых. Так, если в 90-х годах среди возбудителей ОКИ у детей ведущее место занимали бактериальные кишечных инфекции, в большей степени Шигеллы (Флекснера и Зонне), за которыми следовали Сальмонеллы, то, начиная с 2000-х годов, ведущее место среди ОКИ установленной этиологии принадлежит вирусным диареем.

В подавляющем большинстве случаев как на территории Российской Федерации, так и за рубежом, возбудителями ОКИ являются диареегенные вирусы, в первую очередь рота-, норо-, затем астровирус [3, 9, 10, 13, 24, 35, 48, 67, 69, 126, 144, 158, 173].

Стоит отметить, что в 2021 г. на территории Российской Федерации, по сравнению с 2020 г., отмечен рост заболеваемости ротавирусной и норовирусной инфекциями, при этом наиболее высокие показатели общей заболеваемости приходится на ротавирусную инфекцию, которая занимает лидирующие позиции среди детей раннего возраста [20, 21, 22, 57]. По данным исследования, проведенного в Польше в период с 2006-2020 гг., ведущим возбудителем инфекционного гастроэнтерита у госпитализированных детей был ротавирус [193].

За последние годы отмечается четкая тенденция роста показателей заболеваемости норовирусной инфекцией, что напрямую связано с внедрением в практику методов лабораторной диагностики НВИ. Важно подчеркнуть также факт того, что в странах, в которых введены ротавирусные вакцины в национальный календарь вакцинации, именно норовирусы стали основной причиной заболеваемости и обращения за помощью в стационары детей раннего возраста [24, 176].

В структуре очагов групповой заболеваемости преимущественно с фекально-оральным механизмом передачи инфекции НВИ занимает первое место. Так, в 2021 г. в Российской Федерации было выявлено 183 очага групповой заболеваемости НВИ, от которой пострадало 2654 человека, основная доля которых пришлась на детское население [20, 21].

В Германии, Китае, Латинской Америке норовирусная инфекция также является наиболее частой причиной острого инфекционного гастроэнтерита. Однако более тяжелое течение, чаще требующее госпитализации, отмечено при ротавирусной инфекции [135, 174, 187].

Несмотря на высокую распространенность диареогенных вирусов среди острых кишечных инфекций (ОКИ), бактериальные кишечные инфекции остаются значимой проблемой для общественного здравоохранения. Инвазивные микроорганизмы, такие как: сальмонеллы, кампилобактеры, эшерихии, шигеллы, иерсинии вызывают различные осложнения, поскольку они способны проникать в эпителиальные клетки кишечника и размножаться внутриклеточно, что в ряде случаев приводит к системным инфекциям. При проникновении бактерий в кровотоки возможно развитие бактериемии, а в тяжелых случаях — сепсиса. Воспалительный процесс играет ключевую роль в патогенезе острых кишечных инфекций (ОКИ) инвазивного типа. Этот процесс может варьироваться от легкой катаральной реакции со стороны кишечника до тяжелых язвенно-некротических поражений, что напрямую влияет на клинические проявления и тяжесть заболевания [6, 44, 45, 49, 50, 51, 119, 212].

Бактериальные кишечные инфекции не утратили своей значимости и до сих пор, несомненно, остаются актуальными, учитывая более тяжелое течение и возможность развития серьезных специфических осложнений, таких как: гемолитико-уремический синдром (ГУС), синдром Гийена-Барре и др.; немаловажным остается тот факт, что растут показатели антибиотикорезистентности данных возбудителей [34, 44, 148, 164, 170, 171].

В России основными возбудителями бактериальных диарей являются бактерии рода *Salmonella*. За ними следуют *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Shigella* и др. [6, 34, 45, 62]. В Соединенных Штатах около 43% лабораторно подтвержденных бактериальных кишечных инфекций вызваны видами *Salmonella*, за которыми следуют виды *Campylobacter*, виды *Shigella*, шига-токсин продуцирующие *Escherichia coli*, и около 1% составляют виды *Yersinia* [130].

Сальмонеллез. Это острое инфекционное зооантропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое *Salmonella* spp. [61, 81, 86].

Сальмонеллез является первой по распространенности бактериальной кишечной инфекцией инвазивного типа в нашей стране. По данным ряда авторов, сальмонеллез представляется причиной 93 миллионов кишечных инфекций и более 150 тысяч смертей в год [11, 61, 62, 81, 86, 116].

Наиболее высокие показатели заболеваемости сальмонеллезом характерны для детей раннего и дошкольного возрастов, также высокому риску заражения подвержены лица с ослабленным иммунитетом, в том числе инфицированные ВИЧ и малярией [11, 116, 148, 151, 203]. Бактерия *Salmonella* широко распространена среди домашних и диких животных, преимущественно используемых в пищу (птица, свинья, крупный рогатый скот), а также среди домашних животных (кошек, собак, птиц). Наиболее распространенным источником передачи сальмонеллеза у населения служат предприятия промышленного птицеводства (яйца, мясо бройлеров), а также молока [61, 81, 86, 203].

Динамика заболеваемости сальмонеллезом за многие годы подтверждает тенденцию к снижению показателя заболеваемости, однако, если обратить внимание на показатели заболеваемости в 2021 г. и 2020 г. соответственно, то

данный показатель достоверно не изменился и составил 13,61 на 100 тысяч населения [20, 21]. Преобладают сальмонеллезы, вызванные сальмонеллой группы D- Enteritidis (более 75%), за ним следуют Typhimurium и Infantis [16, 35, 62, 86].

Сальмонеллез действительно остается одной из основных причин вспышек инфекционных заболеваний с фекально-оральным механизмом и занимает третье место после вирусных диарей (норо- и ротавирусной этиологии) [20, 21, 62, 82].

Брюшной тиф или кишечная лихорадка, которая вызывается *Salmonella enterica* серовар Typhi, а также в меньшей степени *S. Paratyphi A.*, продолжает оставаться серьезной проблемой для стран Азии, Африки, стран с низким уровнем дохода, где большинство населения стремится к безопасной воде, а также имеет место быть ограниченная инфраструктура, санитария и гигиена. Основными источниками инфекции являются стул и моча инфицированных людей, а важными переносчиками являются зараженная вода, продукты питания и мухи. Возбудитель этой желудочно-кишечной инфекции передается либо через воду, либо через пищу. Начало и тяжесть заболевания в основном зависят от вирулентности организма и от инфекционной дозы. По оценкам, брюшной тиф вызывает около 26 миллионов (брюшной тиф) и пять миллионов (паратиф А) заболеваний [16, 119, 148].

Кампилобактериоз. Распространен повсеместно, на его долю, по данным ВОЗ, приходится от 5-15% всех диарейных болезней [25, 28, 63, 114, 125, 128, 170, 185]. Несмотря на интенсивные исследования возбудителя и улучшение мер контроля, начиная с 2005 г., в Европе кампилобактериоз является наиболее часто регистрируемым заболеванием желудочно-кишечного тракта. В России, учитывая сложности лабораторной диагностики, информация о данной инфекции собирается неполно и не дает полного представления об истинных масштабах распространения данной инфекции [25, 27, 28, 63, 105, 119, 125, 164, 178, 184, 206].

Кампилобактериоз в большей степени является зоонозным заболеванием, основным резервуаром которого являются дикие птицы, домашняя птица и домашние животные. Вспышки часто связаны с зараженной водой, не пастеризованными молочными продуктами, употреблением в пищу недоваренного

мяса курицы, воздействием окружающей среды и контактами с сельскохозяйственными животными [63, 78, 105, 128, 164, 182].

По данным ВОЗ, ежегодно кампилобактериозом заболевают 550 миллионов человек (из них 220 миллионов дети до 5 лет) [25, 185, 204]. В США ежегодно регистрируется не менее 1,3-2,0 млн. случаев кампилобактериоза. В странах Европейского Союза кампилобактериоз — наиболее распространенная ОКИ бактериальной этиологии с уровнем заболеваемости более 64,8 на 100 тыс. населения [78, 125, 164, 183, 200].

По данным ученых из Западной Европы, Австралии и Северной Америки, *Сampylobacter* является основной причиной острых энтероколитов с геморрагическими проявлениями в стуле («bloody diarrhea», гемоколиты) у детей младшего возраста [25, 27, 28, 63, 125, 128, 185].

Доказана возможность развития синдрома Гийена-Барре, Миллера Фишера после перенесенной инфекции кампилобактерной этиологии [25, 178, 183, 206].

Имеются единичные данные о существовании риска развития воспалительных заболеваний, таких как язвенный колит и болезнь Крона, ассоциированного с кампилобактериозом [28].

Эшерихиоз. Непатогенные штаммы *Escherichia coli* (*E. coli*) являются важной частью нормальной микрофлоры кишечника человека и животных. Непатогенные *E. coli* выполняют множество полезных функций в кишечнике. Они не только способствуют синтезу витаминов и аминокислот, но и поддерживают колонизационную резистентность кишечника. Кроме того, они участвуют в антигенной стимуляции и стимуляции местного иммунитета. Тем не менее, при определенных условиях, таких как нарушение микробиоценоза кишечника, даже непатогенные *E. coli* могут увеличивать свое количество, тем самым проявляя патогенные свойства и вызывая заболевание [15, 55, 150].

Эшерихиоз — повсеместно распространенное заболевание, чаще диагностируемое у детей до 1 года [79, 150].

По рекомендации ВОЗ, эшерихии, вызывающие поражение ЖКТ, называются диареегенными [79].

Особенно опасны для детей до пяти лет ЕНЕС, ЕРЕС и ЕАgЕС, так как они могут вызывать острую диарею и геморрагический колит. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является одним из серьезных осложнений, связанных с этими серогруппами, и может привести к почечной недостаточности и другим тяжелым последствиям [15, 18, 40, 41, 55, 79].

Опасностью для детей младшего возраста, лиц с ослабленным иммунитетом и пожилых лиц является гемолитико-уремический синдром (ГУС). Это состояние характеризуется тройной симптоматикой: острой почечной недостаточностью, тромбоцитопенией (снижением количества тромбоцитов в крови) и гемолитической анемией. Смертность среди пациентов с ГУС действительно может достигать 5% и более, что еще больше подчеркивает серьезность этого состояния. Кроме того, долгосрочные последствия ГУС могут быть значительными, поскольку до 50% пациентов, перенесших ГУС, сталкиваются с осложнениями, такими как: хроническая почечная недостаточность, диабет, невралгические нарушения и другие патологии. Важно отметить, что ГУС часто ассоциируется с инфекцией, вызванной определенными штаммами *E. coli*, известными как энтерогеморрагические *E. coli* (ЕНЕС), которые вырабатывают шига-подобные токсины. Эти токсины могут вызывать повреждение стенок кровеносных сосудов, что приводит к вышеупомянутым симптомам. [15, 40, 41, 150].

Вспышка энтерогеморрагического эшерихиоза, вызванного *E. coli* O104: H4 (ЭГЭ, ЕНЕС), впервые была зарегистрирована в Германии в 2011 г., с общим числом заболевших около 4000, из которых у 22% был диагностирован ГУС. Она быстро распространилась по всей Европе и внесла свои коррективы в диагностику энтерогеморрагических эшерихиозов в Российской Федерации [8, 41, 53, 79].

Шигеллез. Это острое антропонозное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, возбудителями которого являются *Shigella* spp. [47, 80, 118].

Shigella, наряду с энтеротоксигенными *Escherichia coli* (*E. coli*), были идентифицированы как преобладающие бактериальные возбудители диареи в

педиатрической популяции в Южной Азии и странах Африки к югу от Сахары [115, 155, 159].

Несмотря на снижение заболеваемости шигеллезом в России и в Москве, эта инфекция по-прежнему представляет собой серьезную проблему из-за свойств возбудителя. Шигеллы вызывают острое кишечное заболевание, известное как бактериальная дизентерия, которое характеризуется тяжелым воспалительным процессом в кишечнике. Инвазивность шигелл заключается в их способности проникать в эпителиальные клетки кишечника, тем самым вызывая катаральное или фибринозно-некротическое воспаление. Это может привести к различным клиническим проявлениям, от легкой диареи до тяжелых форм, таких как геморрагический колит. Токсины шигелл, в частности, шигатоксин, обладают нейротоксичностью, энтеротоксичностью и цитотоксичностью, что может способствовать развитию токсемии, а также могут вызывать инфекционный токсикоз, в том числе нейротоксикоз [21, 62, 64, 80].

Шигеллы — это группа бактерий, состоящая из четырех видов, которые способны поражать только человека: *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. boydii*. Шигеллез передается фекально-оральным путем, часто через загрязненную воду или пищу, а также при тесном контакте с инфицированным человеком [47, 80, 109, 115, 117, 118].

Этиологическая структура шигеллезом в 2021 г. не претерпела существенных изменений по сравнению с предыдущим годом. На шигеллез Зонне приходилось 24,2% бактериологически подтвержденных заболеваний, на шигеллез Флекснера — 65,3% [20, 21, 64]. В Грузии, Израиле, Англии наиболее часто выявленным патогеном была *S. sonnei*, однако, частота госпитализированных больных выше из-за *S. flexneri* [109, 115, 117, 159].

Clostridium difficile представляет собой грамположительную, анаэробную, токсинообразующую, спорообразующую кишечную палочку, принадлежащую к типу Firmicutes. Его высокоустойчивые споры выживают на поверхности в течение длительного времени, что делает его легко передающимся от человека к человеку. В 1935 г. была впервые выделена из стула здоровых новорожденных [121, 123, 152,

180]. Патогенные штаммы *Clostridium difficile* известны своей способностью продуцировать два основных токсина: энтеротоксин токсин А (TcdA) и сильнодействующий цитотоксин В (TcdB). Эти токсины играют ключевую роль в развитии тяжелых форм колита, ассоциированного с *Cl. difficile*. TcdA и TcdB, вызывают повреждение слизистой оболочки кишечника, что приводит к воспалению, образованию язв и диарее [42, 43, 71, 112, 113]. Энтеротоксин А и сильнодействующий токсин В действуют как гликозилтрансферазы, модифицирующие гуанозотрифосфатазы в эпителиальных клетках кишечника и приводящие к нарушению актинового цитоскелета. Недавно проведенное исследование, в котором использовалась система нокаута генов, подтвердило тот факт, что токсины А и В сопоставимы с точки зрения вирулентности, о чем свидетельствуют цитотоксичность *in vitro* и вирулентность *in vivo* [113].

Токсины А (TcdA) и В (TcdB), продуцируемые бактериями *C. difficile*, вызывают воспаление, напрямую повреждая клетки слизистой оболочки кишечника. Это приводит к нарушению барьерной функции кишечника и усилению секреции жидкости в просвет кишки. Действие токсинов *C. difficile* действительно можно сравнить с осмотическими слабительными, поскольку они вызывают накопление жидкости в кишечнике, что усиливает моторику и способствует разжижению стула [71, 113].

Симптомами данного заболевания могут быть как легкая диарея, так и сильные боли в животе и лихорадка, которые могут саморазрешиться или закончиться псевдомембранозным колитом, токсическим мегаколоном, перфорацией кишечника, сепсисом, шоком и даже смертью [113, 121, 180].

По данным ряда авторов, *Clostridium difficile* может быть частью нормальной микрофлоры кишечника у некоторых людей, не вызывая при этом симптомов болезни. Данное состояние называется комменсализмом. Как правило, *Cl. difficile* находится в балансе с другими микроорганизмами, которые конкурируют её рост и предотвращают избыточное размножение. Однако прием антибиотиков может нарушить этот баланс, уничтожая конкурирующие микроорганизмы и позволяя *Cl. difficile* стать доминирующим видом. Это одна из

причин, почему стоит ограничивать прием антибиотиков, а также следить за состоянием микробиоты после их приема [71, 121, 152]. Развитие данной инфекции у детей является результатом изменения баланса микробиоты кишечника хозяина. Это может быть связано с несколькими причинами, в том числе с неправильным использованием антибиотиков, что считается наиболее важным фактором риска развития этой инфекции. Кроме того, колонизации *Cl. difficile* могут способствовать другие факторы, такие как: подавление желудочного сока, желудочно-кишечные операции, гастростомические и еюностомические трубки, а также лекарства, например, иммунодепрессанты [123, 169].

Clostridium perfringens является одним из наиболее распространенных патогенов, вызывающих кишечные инфекции. Являются грамположительными строгими анаэробами и встречаются в самых разных средах, включая почву, пыль, а также кишечник человека и животных. *Cl. perfringens* делят на 6 типов (А, В, С, D, Е, F) в зависимости от их способности производить различные экзотоксины и ферменты. Эти токсины и ферменты могут иметь некротические и цитолитические свойства, что объясняет их способность вызывать тяжелые заболевания. Тип А является наиболее частой причиной пищевых отравлений у людей, особенно у детей. Тип С и F также могут вызывать инфекции, но они встречаются гораздо реже. Тип А производит альфа-токсин, который играет ключевую роль в развитии заболевания, вызывая газообразующий гангренозный энтерит, который может быть особенно опасен для младенцев и маленьких детей [112, 190].

Источником инфекции *Clostridium perfringens* являются как люди, так и животные. Заражение часто происходит алиментарным путем. Существует определенная закономерность в распространении этой инфекции среди разных возрастных групп: дети раннего возраста наиболее часто инфицируются через контаминированные молочные продукты. Это может быть связано с более высокой уязвимостью иммунной системы и особенностями питания. Дети старшего возраста и взрослые могут инфицироваться при употреблении различных колбасных изделий, которые могут быть загрязнены спорами бактерий в процессе

производства или хранения. После попадания в кишечник споры могут прорасти, и бактерии начинают активно размножаться, выделяя токсины [123, 169].

Иерсиниоз. *Yersinia* — род грамотрицательных факультативно анаэробных палочек, представитель семейства *Enterobacteriaceae*, включает виды *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia pestis* [38, 134].

Возбудитель иерсиниоза довольно активно размножается и длительно сохраняется при низких температурах. Патогенные иерсинии прикрепляются к поверхности мяса и образуют биопленку, колонизируют продукты и размножаются в мясных волокнах [88, 106].

Иерсиниоз или псевдотуберкулез является сапрозоонозом с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Основное значение в качестве факторов передачи при псевдотуберкулезе имеют продукты растительного (овощи), а при кишечном иерсиниозе — преимущественно животного (мясо, прежде всего свинина, и мясные продукты, молоко и молочные продукты) происхождения, употребляемые в пищу в сыром или термически недостаточно обработанном виде. Среди детского населения в эпидемический процесс псевдотуберкулеза наиболее интенсивно вовлекаются дети 3-6 лет, кишечного иерсиниоза — от одного года до 14 лет [38, 106, 111].

Репликация в терминальной подвздошной кишке и тропность к лимфоидной ткани определяют симптомокомплекс заболевания с диареей, мезоаденитом, болями в животе [38, 134].

1.2. Антибактериальная терапия бактериальных ОКИ у детей на современном этапе

Проблема бесконтрольного, необоснованного применения антибиотиков приобрела особую актуальность в последние годы. Так как отчетливо наблюдается рост антибактериальной резистентности возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной природы при резком сокращении числа новых кандидатных antimicrobных препаратов.

Более 10 лет назад вопрос о лечении бактериальных кишечных инфекций не возникал. Так, в ходе исследования А.И. Грековой с соавт., проводившегося с 2002 г. по 2005 г. на базе детских инфекционных стационаров различных городов России, были проанализированы 1884 истории болезни детей с ОКИ от одного месяца до пятнадцати лет. Данное исследование указывает на чрезмерное и, возможно, необоснованное использование антибактериальных препаратов (АБП), что приводит к развитию устойчивости к антибиотикам и другим нежелательным последствиями. Была выявлена высокая частота использования АБП: в среднем 88,5% детей с ОКИ получали антибиотикотерапию, что было значительно выше рекомендуемых стандартов. Почти в половине случаев (45,6%) использовалась комбинированная терапия двумя или тремя антибиотиками. Большинство назначаемых АБП (около 90%) были неэффективны или даже токсичны для детей.

Педиатры часто игнорируют принципы ВОЗ и другие клинические рекомендации, назначая АБП даже при вирусных диареях. Эти данные подчеркивают необходимость более строгого соблюдения клинических рекомендаций и принципов рационального использования антибиотиков [23].

Похожее исследование проводилось Мальцевой Ю.В. и соавт. Было проведено социологическое исследование, в котором принимали участие педиатры, работающие в стационаре, участковые педиатры и законные представители детей, участвовавших в данном исследовании. Стоит отметить, что участковые педиатры назначают антибактериальные препараты в 86,7% случаев, что указывает на возможное несоответствие между клиническими рекомендациями и практикой. В более чем в 80% случаев АБП назначаются для профилактики осложнений, что может не соответствовать доказательной медицине. Данное исследование поднимает важные вопросы о текущей практике назначения антибактериальных препаратов у детей на современном этапе. Оно выявляет тенденцию к чрезмерному применению антибиотиков, что может быть связано с рядом факторов, включая страх перед возможными осложнениями и недостаточное образование в области антибиотикорезистентности.

Эти данные подчеркивают необходимость улучшения образовательных программ для медицинских работников, повышения осведомленности общественности о принципах рационального использования антибиотиков и о возможности развития антибиотикорезистентности. Также они указывают на важность соблюдения клинических рекомендаций и принципов доказательной медицины при назначении лечения [57].

В России были проведены немногочисленные фармакоэпидемиологические исследования, которые показали, что у большинства детей, переносящих ОКИ в стационарных условиях, практически всегда используются антибиотики различных групп (72-100%), несмотря на то что большему количеству пациентов данная антибактериальная терапия была не показана [6, 23, 57].

Современные рекомендации подчеркивают, что не все бактериальные кишечные инфекции требуют назначения антибактериальных препаратов. Это изменение подхода основано на лучшем понимании механизмов инфекции и устойчивости к антибиотикам, а также на стремлении снизить риск антибиотикорезистентности. Так, по мнению ряда иностранных авторов, такие инфекции, как кампилобактериоз и сальмонеллез, при относительно легком течении наиболее часто можно отнести к самокупирующимся инфекциям, поэтому врачи стараются обходиться без назначения антибактериальных препаратов [114, 145].

В России, по данным ряда авторов, рекомендованы к применению в терапии ОКИ у детей следующие группы АБП [15, 17, 31, 72, 73, 76, 84] (Рисунок 1).

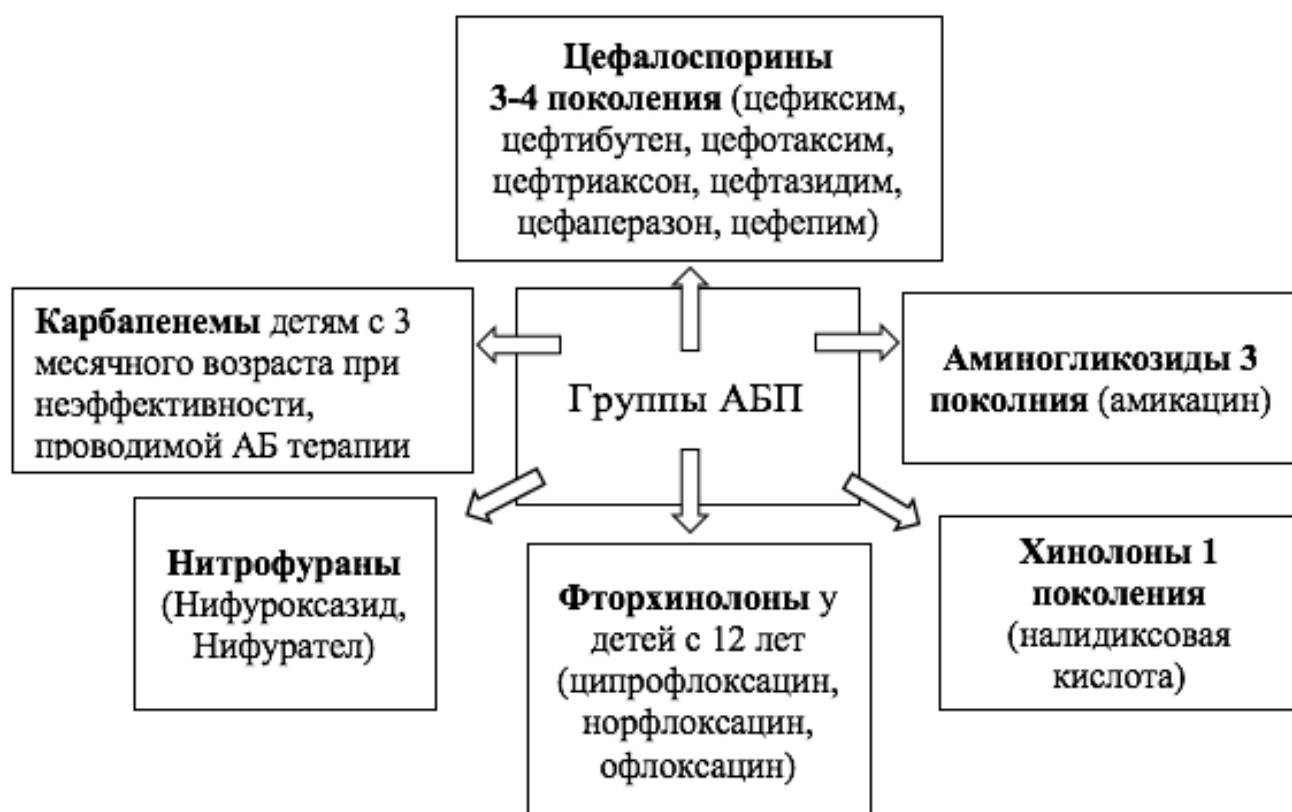


Рисунок 1 — Антибактериальные препараты, используемые для лечения ОКИ в России

В Европейских протоколах лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) представлено ограниченное количество препаратов, рекомендованных для использования в лечении ОКИ бактериальной этиологии. Это связано с необходимостью сокращения использования антибиотиков для предотвращения развития устойчивости микроорганизмов к ним. Так, в педиатрической практике к приему рекомендованы цефалоспорины 3 поколения, которые представлены в двух формах: цефтриаксон для парентерального применения, цефиксим для перорального и азитромицин для перорального применения [90, 91, 137, 146].

По данным проведенного в Китае анализа историй болезней детей с инвазивной формой сальмонеллеза, оказалось, что список антибактериальных препаратов несильно отличается от отечественного и включает в себя цефалоспорины 3-го поколения в комбинации с β -лактамом (цефтриаксон, цефтазидим, цефтизоксим, цефоперазон-сульбактам) — более 70% назначений,

пенициллины в комбинации с β -лактамом (мезлоциллин, мезлоциллин-сульбактам), цефалоспорины 2-го поколения, карбапенемы, макролиды. В некоторых случаях при неэффективности одного АБП назначают более одного антибиотикобактериального препарата (на основе цефалоспоринов 3-го поколения в комбинации с макролидами, ванкомицином или линезолидом). Тем, кто получал первоначальные пенициллины в комбинации с β -лактамом и цефалоспорины 1-го или 2-го поколения, были назначены неоцефалоспорины или карбапенемы 3-го поколения [191, 198, 209].

Согласно рекомендациям ВОЗ, антибиотики следует назначать при холере, брюшном тифе, шигеллезе и амебиазе. Эти рекомендации отражают важность целесообразного использования антибиотиков, чтобы избежать их ненужного применения, которое может привести к развитию устойчивости микроорганизмов и негативно повлиять на микробиом пациента [2, 17, 84].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, антибиотики следует назначать при генерализованных формах заболевания, тяжелых формах инвазивных диарей, а также при среднетяжелых формах инвазивных ОКИ у детей до 2-х лет или из группы риска, появлении крови в стуле как проявлении геморрагического колита независимо от тяжести течения заболевания, в случаях легкого течения болезни у детей первого года, находящихся в «группе риска», а также при явлениях гемоколита. Это отражает общемировую тенденцию к более рациональному и целенаправленному использованию антибиотиков [17, 18, 84, 114].

1.2.1. Формирование устойчивости микроорганизмов к антибиотикам (историческая справка)

В 1920-е годы величайший прорыв в истории медицины совершил английский бактериолог шотландского происхождения Александр Флеминг, который в своих исследованиях обратил внимание на то, что выросшие на агаре в чашке Петри колонии стафилококков растворились в зоне соприкосновения с

колонией, выросшей из спор плесени, случайно попавших из воздуха на агар. В процессе целенаправленных исследований описанного феномена ученый установил, что клетки этого гриба продуцируют в питательную среду необычайно активное антибактериальное вещество, и назвал его «пенициллином». Уже в 1940 г., был завершен первый тест по оценке химиотерапевтических параметров пенициллина. В ноябре 1942 г., после завершения массового испытания препарата на людях, компания «Merk» начала производство пенициллина для инъекций. Происходит значительное снижение заболеваемости и смертности населения от бактериальных инфекций [30, 58].

Однако, первые сообщения об устойчивости бактерий к пенициллину появились уже в 1940 г., еще до начала его широкого применения в клинической практике. С тех пор проблема антибиотикорезистентности усиливается с каждым годом [30, 132].

В период с 2000 г. по 2010 г. наблюдался значительный рост потребления антибиотиков, увеличение особенно заметно в странах с быстроразвивающейся экономикой, таких как: Бразилия, Россия, Индия, Китай и Южная Африка. Этот рост потребления связан с улучшением доступа к медицинским услугам, ростом населения и увеличением числа инфекционных заболеваний, требующих антимикробной терапии. Однако такое увеличение потребления антибиотиков также вызывает опасения, поскольку может привести к усилению антибиотикорезистентности, что является серьезной глобальной угрозой для общественного здравоохранения. В ответ на это многие страны внедряют программы по контролю за антибиотикорезистентностью и рациональному использованию антибиотиков [195].

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой во всем мире, и данные Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) подчеркивают масштабы этой угрозы. Согласно CDC, каждый год в США около трех миллионов людей инфицируются устойчивыми к антибиотикам бактериями, и из заболевших примерно тридцать пять тысяч умирают вследствие этих инфекций [201, 202, 205].

Эра антибиотиков, начавшаяся в середине XX в., изменила основной подход к лечению инфекционных заболеваний и значительно увеличила продолжительность жизни человека: в среднем на 20-30 лет. Широко распространенное и бесконтрольное использование антибиотиков привело к развитию устойчивости к многим антибактериальным препаратам и различным побочным эффектам, таким как: дисбиоз, антибиотик-ассоциированная диарея и др. [16, 32, 54, 65, 70, 101].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала растущую устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний к противомикробным препаратам глобальным кризисом общественного здравоохранения. Это вызывает серьезную озабоченность, поскольку устойчивость к антибиотикам может привести к увеличению продолжительности болезни, смертности и дополнительных затрат на здравоохранение [101, 110, 136, 195, 201, 202, 205].

Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, утвержденный Всемирной ассамблеей здравоохранения в мае 2015 г., является важным шагом в решении проблемы антибиотикорезистентности. Этот план предусматривает ряд ключевых стратегий и действий, направленных на сокращение распространения устойчивых инфекций и обеспечение доступности эффективных лекарственных средств [110, 201].

Основные факторы, способствующие антибиотикорезистентности: чрезмерное использование антибиотиков (необоснованное применение антибиотиков в медицине и сельском хозяйстве), неполный курс лечения (когда пациенты не завершают полный курс антибиотикотерапии, что может привести к выживанию и размножению устойчивых бактерий), использование антибиотиков в сельском хозяйстве (применение антибиотиков у животных для стимуляции роста или в профилактических целях). Метаанализ, проведенный в 2016-2017 гг., подтвердил, что сокращение использования антибиотиков у животных, употребляемых в пищу, может привести к уменьшению антибиотикорезистентности. Это подчеркивает важность ответственного

использования антибиотиков как в медицинских, так и в сельскохозяйственных целях.

Для борьбы с антибиотикорезистентностью необходим комплексный подход, который включает в себя: образование и повышение осведомленности о правильном использовании антибиотиков среди населения и медицинских работников, политика и регулирование, направленные на сокращение ненужного использования антибиотиков, развитие новых антибиотиков и альтернативных методов лечения, улучшение гигиены и инфекционного контроля в медицинских учреждениях и общественных местах. Эти меры могут помочь снизить распространение устойчивых бактерий и сохранить эффективность антибиотиков для будущих поколений [30, 74, 98, 101].

В 2020 г. в мировом животноводстве было использовано 160 тыс. тонн антибиотиков. При сохранении аналогичных темпов к 2030 г. этот показатель может достигнуть 200 тыс. тонн [54].

Согласно отчету Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), около двух миллионов случаев заболеваний сопряжены с множественной лекарственной устойчивостью микроорганизмов. J.P. Burnham с соавт. провели дополнительную переоценку обусловленной множественной антибиотикорезистентности и смертности в США и получили более значительные цифры. Так, по их данным, за 2018 г. погибли сто пятьдесят тысяч человек. Прогнозируется, что если не изменить ситуацию с антибиотикорезистентностью, то уже к 2050 г. ежегодная смертность, связанная с устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, может составить 10 миллионов человек [65].

Антибиотикорезистентность (АБР) — нечувствительность или устойчивость возбудителей инфекционных болезней к назначаемым для борьбы с ними антибиотикам [65]. Приобретенная резистентность, в частности, является основной клинической проблемой, поскольку она позволяет бактериям выживать даже в присутствии антибиотиков. Приобретенная антибиотикорезистентность возникает через несколько механизмов: генетические мутации (случайные

изменения в ДНК бактерий, которые могут привести к изменению структуры белков-мишеней антибиотиков или к изменению метаболических путей), горизонтальный генный перенос (передача генов резистентности между бактериями через механизмы, такие как: трансформация (поглощение ДНК из окружающей среды), конъюгация (передача ДНК непосредственно от одной бактерии к другой) и трансдукция (передача бактерий с помощью бактериофагов)). Эти механизмы могут привести к распространению устойчивых штаммов бактерий, что делает лечение инфекционных заболеваний более сложным и иногда невозможным. Приобретенная резистентность возникает в процессе естественного отбора, появление приобретенной резистентности и ее распространение невозможно прогнозировать [132, 166].

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой, особенно среди возбудителей кишечных инфекций, таких как семейство *Enterobacteriaceae*. Резистентность к антимикробным препаратам может развиваться быстро, особенно при широком использовании антибактериальных средств. В особенности это заметно на примере штаммов *Salmonella enteritidis*, где наблюдается устойчивость к многим традиционно используемым антимикробным препаратам. Налидиксовая кислота, которая ранее была эффективным средством лечения инфекций, вызванных сальмонеллами, теперь сталкивается с проблемой устойчивости. По данным ряда исследований, около 60% циркулирующих штаммов сальмонелл устойчивы к данному препарату.

Устойчивость кампилобактерий к антибиотикам, включая макролиды и фторхинолоны, действительно становится все более распространенной проблемой. Это вызывает серьезную озабоченность, поскольку эти классы антибиотиков традиционно использовались и используются для лечения инфекций, вызванных *Campylobacter*, особенно в тяжелых случаях [110, 171].

Последний отчет ECDC и EFSA о резистентности в Европе подтверждает снижение эффективности антибиотиков в отношении *Campylobacter spp* и *Salmonella spp*, особенно фторхинолонов, и на 28,3% множественную лекарственную устойчивость *Salmonella spp*. [127, 136, 171].

Недавние исследования, проведенные в Азии и Соединенных Штатах, сообщили о повышении уровня устойчивости кампилобактерий к макролидам, а также к фторхинолонам. Чувствительность изолятов шигелл и сальмонелл к ципрофлоксацину и цефтриаксону в исследовании не была существенной. Важно отметить, что ципрофлоксацин не является препаратом для детей из-за возрастных ограничений и высокой вероятности развития артропатии [181, 201].

Аналогичная тенденция развития отмечается и при эшерихиозах. Так, в Санкт-Петербурге выявлена *E. coli* с множественной лекарственной устойчивостью. Определялась чувствительность к 9 классам антимикробных препаратов (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, нитрофураны, фторхинолоны, левомицетин, тетрациклин, фосфомицин, триметоприм/сульфаметоксазол) у 378 штаммов *E. coli*, выделенных из проб фекалий детей до 1 года. Устойчивость к 1-ому и более классам АМП выявлена у более 40% штаммов. 17,5% являлись полирезистентными штаммами. Частота выявления полирезистентных штаммов среди устойчивых к ампициллину изолятов составляла 55,2%, среди устойчивых к тетрациклину — 60,3%, среди устойчивых к хинолонам — 76,1%, среди устойчивых к триметоприм/сульфаметоксазолу — 91,1%. Доля штаммов, устойчивых к цефалоспорином 3-4 поколения, составила 12,2% [95, 150].

Проблема в лечении брюшного тифа усугубляется растущей устойчивостью *S. typhi* к противомикробным препаратам, антибиотикам первого ряда, используемых для лечения этого заболевания. Штаммы с множественной лекарственной устойчивостью *S. typhi* распространены во всем мире, ранее вызывали вспышки в Индии. В последние годы в мире наблюдается рост резистентности к фторхинолонам, из-за чего ципрофлоксацин больше не является эмпирическим методом выбора лечения [127, 181, 191].

Цефтриаксон и цефиксим в настоящее время являются препаратами выбора для лечения этих инфекций, но также имеются сообщения о повышенной минимальной ингибирующей концентрации (МИС) цефтриаксона, вызывающей замедленное выздоровление, и даже сообщения о полной резистентности. В связи

с ростом резистентности к фторхинолонам и увеличением случаев множественной лекарственной устойчивости *S. Typhi*, азитромицин является единственным надежным пероральным препаратом, доступным против брюшного тифа [132, 181].

1.3. Эволюция представлений о микробиоценозе

История изучения бактерий кишечника началась с работ Антони ван Левенгука более 300 лет назад. Именно он впервые выдвинул гипотезу о совместном существовании различных видов бактерий в желудочно-кишечном тракте. Его открытия положили начало микробиологии как науки. Луи Пастер продолжил эти исследования, развив концепцию о функциональной роли бактерий в ферментативных процессах, что было важным шагом в понимании важности микроорганизмов в жизни человека и природе. Роберт Кох внес значительный вклад, разработав методы выделения чистых культур, что позволило точно идентифицировать бактериальные штаммы и различать болезнетворные и полезные микроорганизмы. Илья Ильич Мечников сделал революционное предложение о связи между диетой и здоровьем кишечника, выдвинув идею о том, что потребление продуктов, содержащих полезные бактерии, таких как сброженное молоко, может способствовать долголетию. Он идентифицировал *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus bulgaricus* как ключевые бактерии в сброженном молоке и предложил использовать их для улучшения здоровья кишечника. Эти ранние исследования заложили основу для современного понимания микробиома и его роли в здоровье человека, в том числе для исследования устойчивости к антибиотикам и разработки пробиотических продуктов [99, 140, 186]. Илья Ильич Мечников сравнивал трофическую активность нормальной микрофлоры кишечника с функцией печени, подчеркивая ее роль в пищеварении и метаболизме. Он также утверждал, что микрофлора кишечника должна рассматриваться как «орган в органе», который способен не только помогать в переваривании пищи, но и влиять на иммунную систему и общее состояние здоровья. Эта концепция была далеко впереди своего времени и сыграла

ключевую роль в развитии современных исследований микробиома. Современная наука также подтверждает его предположения, показывая, что микробиом влияет на множество аспектов здоровья, включая иммунитет, вес, психическое здоровье и даже риск развития хронических заболеваний [99, 103].

За последние 20 лет, благодаря ученым всего мира, представления о роли микроорганизмов, составляющих внутреннюю среду организма человека, колоссально изменились [36, 186].

Микробиоценоз человека — это совокупность взаимодействующих между собой и организмом человека микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов), которые занимают многочисленные экологические ниши на коже и соприкасаются с окружающей средой слизистых оболочек. К последним относятся желудочно-кишечный (ЖКТ), респираторный, урогенитальный тракты и ротовая полость и др. [92, 93, 108].

Микробиота человека представляет собой сложную и динамическую экосистему, состоящую из миллиардов микроорганизмов, обитающих в открытых полостях человеческого организма, обеспечивающих колонизационную резистентность (способность микробиоты препятствовать установлению и размножению патогенных микроорганизмов), поддерживающих биохимическое, метаболическое, иммунологическое равновесие, которые необходимы нам для сохранения организма. Исследования микробиоты продолжают раскрывать новые аспекты ее взаимодействия с хозяином и потенциальные пути терапевтического воздействия, что делает эту область одной из основных и перспективных в современной биомедицине [102, 160].

Микробиом представляет собой совокупность геномов микробиоты и определяет динамическую и сложную экосистему, которая помогает пролиферации, росту и дифференцировке эпителиальных и иммунных клеток для поддержания гомеостаза [161].

Человек и микроорганизмы сосуществуют уже миллионы лет, и этот симбиоз оказал значительное влияние на эволюцию обоих. Эндогенный микробиом — это совокупность микроорганизмов, которые живут внутри нас и

являются частью нашего внутреннего экосистемного баланса. В организме человека находятся триллионы микробов, которые располагаются в разных частях тела индивидуума. Самая большая микробная популяция обнаружена в желудочно-кишечном тракте, а наибольшая их распространенность — в толстой кишке, в которой, по оценкам, содержится 10^{14} бактериальных клеток. Микробиом содержит более чем в 100 раз больше генов, чем геном человека [26, 102, 108, 167].

Кишечник является домом для огромного количества микроорганизмов, и молекулярные методы исследования открывают все больше информации об этом разнообразии. Известно, что более 100 триллионов различных микроорганизмов обитают в кишечнике взрослого человека, и среди них доминируют бактерии типов Firmicutes и Bacteroidetes, которые составляют около 90% всего микробиома. Эти два типа играют важную роль в поддержании здоровья кишечника и всего организма. облигатные анаэробы, такие как Firmicutes и Bacteroidetes, жизненно важны для процессов пищеварения и защиты от патогенных микроорганизмов. Они участвуют в расщеплении пищевых волокон, производстве короткоцепочечных жирных кислот, которые служат источником энергии для клеток кишечника, и поддержании иммунной системы. Proteobacteria и Actinobacteria также присутствуют в значительном количестве, хотя их доля меньше. Они выполняют свои уникальные функции [138, 139, 143, 160].

Эти микроорганизмы производят различные метаболиты в результате анаэробной ферментации экзогенных пищевых компонентов и эндогенных соединений, вырабатываемых микроорганизмами и хозяином. Образующиеся метаболиты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, взаимодействуют с клетками-хозяевами и влияют на иммунные реакции [161].

В течение многих лет считалось, что внутриутробная среда плода стерильна и первый всплеск микробного обсеменения происходит в момент рождения. Однако к настоящему моменту уже накоплено достаточно данных, чтобы говорить о наличии пренатальной микробиоты в плаценте, амниотической жидкости, пуповине. Конечно, их количество и эффекты невелики по сравнению с микробной колонизацией после рождения [94, 143, 149, 165].

Гомеостаз между хозяином и его микробиотой является результатом долгосрочной совместной эволюции: кишечная микробиота в вопросе своего выживания зависит от среды обитания и питательных веществ хозяина, а взамен обеспечивает хозяина необходимыми метаболитами, которые способствуют правильному функционированию органов и систем в организме [100, 208].

Микробиота каждого человека индивидуальна и уникальна, она имеет свой неповторимый состав и развивается на протяжении всей жизни. С момента рождения и в первые годы жизни микробиота формируется и изменяется. Во взрослом возрасте микробиота становится более стабильной, но может изменяться в ответ на изменения в диете, образе жизни или здоровье [26, 102, 156].

Первый год жизни ребенка действительно критически важен для формирования микробиоты, так как именно в этот период происходит становление базовой структуры микробиоты. Таким образом, это время характеризуется большой изменчивостью. Генетический обмен между микроорганизмами и клетками хозяина способствует «фиксации» определенных микробов, что ведет к формированию уникального микробиома. Помимо генетических факторов, характера родоразрешения и вскармливания, на формирование микробиома и иммунитета у новорожденного в той или иной мере оказывают влияние особенности питания, прием антибиотиков, факторы окружающей среды и др. Это подчеркивает важность поддержания здорового микробиома с самого начала жизни [26, 85, 93, 94, 100, 143, 165, 179, 210].

Способ родоразрешения определенно является ключевым моментом, ведь это воздействие, влияющее на последующее развитие микробиоты в неонатальный период, поскольку он определяет колонизирующие микроорганизмы, которые передаются от матери к новорожденному, а также может влиять на характеристики кишечной микробиоты. В литературе накопилось достаточно данных о том, что у детей, рожденных оперативным путем, в микробиоме меньше *Bacteroides* и больше патобионтов, ассоциированных с больницей, таких как *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. Faecium*), *Staphylococcus epidermis*, *Streptococcus parasanguinis*, *Klebsiella* (*K. oxytoca*, *K. Pneumoniae*), *Enterobacter cloacae* и *Clostridium perfringens*, которые

обычно ассоциируются с больничной средой и недоношенными детьми. В то время как образцы, исследованные от детей, родившихся естественным путем, были обогащены *Bifidobacterium* (например, *B. longum*, *B. breve*), *Escherichia* (*E. coli*) и видами *Bacteroides/Parabacteroides* (например, *B. vulgaris*, *P. distasonis*) [124, 143, 162, 165, 179, 188, 189].

Разнообразная и богатая кишечная микробиота имеет ключевое значение для развития иммунной системы. Образование адаптивного иммунного компартмента с помощью антигенов кишечной микробиоты важно для установления иммунного баланса. В частности, критические временные рамки сразу после рождения обеспечивают «окно возможностей» для развития лимфоидных структур, дифференцировки и созревания Т- и В-клеток и, что наиболее важно, установления иммунной толерантности к кишечным комменсалам. В зависимости от ниши колонизации, типа антигена и метаболических свойств различных кишечных микробов, ответы CD4 Т-клеток сильно различаются, что приводит к дифференцировке на отдельные подмножества. Как следствие, некоторые бактерии вызывают эффекторные иммунные реакции, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ и интерлейкин-17А, в то время как другие бактерии способствуют выработке регуляторных CD4 Т-клеток и обеспечивают гомеостаз кишечника. Стоит отметить, что микробиота также оказывает глубокое воздействие на В-клетки [147, 189, 208].

Внешние факторы (такие как прием антибиотиков, диетический компонент, психологический и физический стресс, заболевания) и факторы хозяина могут вызывать дисбиоз в микробиоме кишечника. Дисбиоз, вероятно, нарушает нормальное функционирование кишечной микробиоты и потенциально вызывает выборочный дисбаланс определенных членов микробиоты, включая патобионты, что приводит к нерегулируемому производству продуктов микробного происхождения или метаболитов, которые могут быть вредными для хозяина, вызывая различные заболевания. И, как следствие, приводит к дисфункции органов и систем. К настоящему моменту примером вышесказанного могут быть

заболевания, напрямую связанные с кишечным микробиомом и процессами, происходящими в нем, такие как: целиакия, СРК, ВЗК, ожирение, расстройство аутистического спектра, atopические заболевания, ревматоидный артрит [153].

1.4. Методы исследования микробиоценоза желудочно-кишечного тракта

Термин «дисбактериоз», введенный Альфредом Ниссле, действительно использовался для описания нарушений микробиоценоза кишечника. Однако современная медицина отошла от этого термина, поскольку он не отражает полную сложность взаимодействий между микробиотой и здоровьем человека. Сейчас понимание микробиома значительно расширилось, и вместо упрощенного взгляда на «дисбактериоз» как на состояние с преобладанием гнилостных или бродильных процессов, ученые признают, что изменения в микробиоме могут быть связаны с широким спектром заболеваний. Эти изменения могут быть как следствием, так и причиной различных патологических состояний [1, 92]. Термин «дисбиоз кишечника» широко используется в современной медицинской литературе, но его значение и использование могут варьироваться [120, 124]. Термин «дисбиоз» действительно лучше отражает качественные и количественные изменения в микробном составе кишечника и является более широким понятием, чем «дисбактериоз». «Эубиоз» же описывает состояние здорового баланса микрофлоры. Использование термина «дисбактериоз» может быть не совсем точным, так как он традиционно ассоциировался с нарушением баланса только бактериальной флоры, в то время как «дисбиоз» охватывает более широкий спектр микробного сообщества. Понимание этой сложности важно для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики заболеваний, связанных с микробиотой [99].

Проект человеческого микробиома (HMP), запущенный Национальным институтом здравоохранения США в 2008 г., действительно стал важным шагом в изучении микробиома человека. Он направлен на изучение микробных сообществ, которые живут в и на теле человека, и их роли в здоровье и болезнях. 16S рРНК-

секвенирование является ключевым методом в рамках НМР. Данный метод позволяет идентифицировать и классифицировать бактерии на основе их уникальных генетических последовательностей. Этот метод особенно полезен для анализа сложных микробных сообществ, таких как те, что встречаются в человеческом теле [107, 108, 124].

Отметим проект MetaНІТ (Метагеномика кишечного тракта человека), также запущенный в 2008 г. с финансированием от Европейской комиссии. Основная цель MetaНІТ заключалась в секвенировании геномов микроорганизмов, обитающих в кишечнике, для создания обширной базы данных, которая могла бы использоваться для изучения их роли в здоровье и болезнях. Результаты проекта Метагеномики кишечного тракта человека значительно расширили наше понимание о том, как микробиота кишечника влияет на здоровье человека, и способствовали разработке новых подходов к лечению, таких как персонализированная медицина и микробиота-ориентированные терапии [107, 124].

Комплексный проект микробиома человека (iНМР) является продолжением исследований, начатых в рамках проекта НМР. Данный этап программы был направлен на более глубокое понимание микробиома, которое достигалось при помощи различных «омиксных технологий». Использование этих методов позволило ученым установить, что человеческий организм населяет огромное количество видов различных микроорганизмов. Это открытие подчеркивает сложность и разнообразие микробиома, а также его вариабельность у разных людей и на разных участках тела [12, 107, 162, 188].

Современные молекулярно-генетические методы играют ключевую роль в исследовании микробиоценоза, предоставляя возможность быстрой и точной идентификации микроорганизмов. К ним относятся: ПЦР-диагностика, хроматография и секвенирование. С помощью ПЦР-диагностики можно идентифицировать те бактерии, которые крайне трудно культивировать на различных питательных средах, а также микроорганизмы с внутриклеточной или мембранной локализацией. Эти методы вместе обеспечивают мощный инструментарий для изучения микробиома, позволяя не только идентифицировать

микроорганизмы, но и понимать их функции, взаимодействия и влияние на здоровье человека [12, 46, 107].

Ампликонное секвенирование фрагментов гена 16S рРНК бактерий является одним из ключевых методов в исследовании микробиоты кишечника [37, 100]. Методы секвенирования, такие как ампликонное секвенирование 16S рРНК и полногеномное секвенирование (WGS), являются мощными инструментами для микробиомных исследований. Они позволяют не только идентифицировать виды микроорганизмов в образце, но и оценить их функциональные возможности и взаимодействия [38, 107].

В настоящее время предпочтение отдается секвенированию 16S рРНК, которое позволяет идентифицировать видовую принадлежность микроорганизмов благодаря анализу уникальных последовательностей в этом гене, и полногеномному секвенированию, которое предоставляет полную картину генома микроорганизма, что позволяет не только определить родовую принадлежность, но и выявить более детальную информацию о генетических особенностях [38, 110].

Универсальные праймеры играют ключевую роль в ампликонном секвенировании 16S рРНК, позволяя амплифицировать только бактериальную ДНК. Этот метод дает возможность глубоко изучить микробное сообщество в образце. Процесс можно описать следующими шагами: амплификация целевых последовательностей ДНК с использованием универсальных праймеров; присоединение адаптеров к ПЦР-продуктам, что позволяет идентифицировать и отличать образцы; секвенирование полученных продуктов; выравнивание и классификация. Можно оценить, насколько обширно представлены различные роды бактерий, т.е. насколько велико биоразнообразие в данном образце, и в некоторой степени — присутствие основных систематических групп. Данный метод представляет ценную информацию о доминирующих членах микробного сообщества и может указывать на изменения в микробиоте, связанные с определенными заболеваниями, такими как дисбиоз кишечника [39].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Рутинный и распространенный метод исследования на уровне генома. К целевому участку гена подбирается пара

комплементарных последовательностей (праймеров) [12, 36, 46, 37]. Ключевой аспект метода основан на комплементарном достраивании участка геномной РНК или ДНК, которое осуществляется *in vitro* при помощи фермента термостабильной ДНК-полимеразы. Благодаря возможности амплифицировать специфические участки ДНК, появилась возможность обнаружения микроорганизмов с внутриклеточной и мембранной локализацией, что позволяет признать данный метод чрезвычайно полезным и нужным [1]. Также при детекции ПЦР-продукта в режиме реального времени можно получить количественные данные, которые позволяют оценить представленность определенного вида в общей биомассе. Этот метод особенно полезен для мониторинга бактериальной нагрузки в клинических образцах и может быть использован для отслеживания эффективности антибактериальной терапии [12, 36, 37]. Плюсами или достоинствами данного метода являются быстрота его выполнения (чаще всего это занимает не более 2-3-х часов) и отсутствие жестких требований к условиям хранения и транспортировки [1]. Однако у данного метода есть определенные недостатки. Так, обнаружение новых микроорганизмов невозможно, поскольку нельзя подобрать праймеры к неизвестной нуклеотидной последовательности [12, 36, 37]. А также технически сложным является определение более трех микроорганизмов в одной ПЦР [154].

Открытие полимеразной цепной реакции предшествовало развитие молекулярно-биологических технологий. В 1869 г. И. Мишер открыл ДНК. А. Корнберг в 1955 г. открыл фермент, который назвал ДНК-полимеразой. В 1971 г. Клеппе с соавт. были представлены данные, касающиеся состава ингредиентов реакционной смеси, а также принципы использования коротких искусственно синтезированных молекул ДНК-праймеров для получения новых копий ДНК. За разработку ПЦР-анализа К. Мюллис в 1993 г. был удостоен Нобелевской премии в области химии [14]. В настоящее время данный метод широко используется для диагностики инфекционных заболеваний.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) — это метод молекулярной цитогенетики, при помощи которого идентифицируется конкретная хромосома или часть хромосомы клетки. Метод использует флуоресцентно меченные зонды для

визуализации и количественного определения бактерий в образцах. Данный метод позволяет идентифицировать бактерии на уровне высших таксономических категорий. Однако с помощью FISH бактерии не идентифицируют до вида, а определяют их принадлежность к более крупным систематическим группировкам [39].

Полногеномное секвенирование. Этот метод позволяет получить более полную картину микробиома, так как анализируется вся ДНК в пробе. Основные преимущества данного метода: полнота анализа, точность идентификации, гибкость, количественная оценка и функциональный анализ, благодаря которому появилась возможность идентифицировать последовательности, связанные с определенными функциями, например, устойчивостью к антибиотикам. Стоит учитывать, что длинные прочтения требуют более сложных и дорогих технологий секвенирования. Кроме того, анализ полученных данных может быть более трудоемким из-за большого объема информации [39].

Метод хромато-масс-спектрометрии, разработанный Осиповым Г.А., является значимым достижением в области анализа микробных сообществ. Он позволяет проводить количественный анализ таксономического состава с высокой точностью и чувствительностью, что особенно важно в медицине, экологии и биотехнологии. Основными преимуществами данного метода являются: высокая чувствительность, селективность, независимость от оснащения микробиологической лаборатории и возможность прямого анализа клинических образцов без высевания, экономичность. Несмотря на все это, высокая стоимость метода ограничивает его широкое применение в клинической практике [1].

Бактериологический или культуральный метод. Является традиционным подходом в микробиологии. Метод основан на использовании различных питательных сред для селективного выращивания бактерий. Он традиционно используется для оценки микрофлоры кишечника и позволяет определять наличие основных патогенных бактерий. Однако у данного метода есть ряд недостатков, включая: трудоемкость, дороговизна питательных сред, зависимость результатов исследования от квалификации медицинского работника, условий сбора образцов,

а также длительность исследования (до 10 дней). Эта методика не позволяет обнаружить облигатные анаэробы, простейшие, грибы и вирусы. Эти ограничения делают бактериологический метод менее предпочтительным для комплексного анализа микробиома, особенно в сравнении с более современными методами [89].

1.5. Нарушение микробиоты при различных заболеваниях

Многочисленные исследования подтверждают, что дисбаланс состава микробных популяций в ЖКТ может играть ключевую роль в развитии различных заболеваний: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника (СРК), метаболические заболевания, аутоиммунные расстройства и др. [125, 162, 163, 167, 168, 197].

ВЗК. У пациентов с язвенным колитом часто наблюдается снижение численности полезных комменсальных бактерий в желудочно-кишечном тракте. Эти бактерии играют важную роль в поддержании здоровья кишечника, включая защиту от патогенных микроорганизмов, помощь в пищеварении и синтезе витаминов, а также регуляцию иммунной системы. Снижение числа комменсальных бактерий может привести к нарушению барьерной функции кишечника и усилению воспалительных процессов, что является одним из патогенетических факторов язвенного колита [143]. Происходит увеличение количества вирулентных кишечных микробов (виды *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides fragilis*) и муколитических *Ruminococcus* sp. Снижение количества продуцирующих бутират фирмикутов (таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*) [153, 168].

Синдром раздраженного кишечника (СРК). Увеличение *E. coli.*, уменьшение количества бактерий группы *Clostridium leptum* и *Bifidobacterium*. Снижение биотрансформации желчных кислот [153].

Целиакия. По данным некоторых авторов, как в кале, так и в биоптате двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией было обнаружено повышенное количество грамотрицательных микроорганизмов, таких как:

Bacteroides, *Clostridium*, *E. coli* [89, 194]. Таксономический дисбиоз при целиакии характеризуется снижением количества пробиотических микроорганизмов (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*) [89, 153, 197].

Сахарный диабет 1 типа. Исследования показывают, что у таких пациентов часто наблюдается снижение уровней *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, что может влиять на функционирование кишечного барьера и иммунную систему. *Firmicutes* и *Bifidobacterium* известны своей способностью производить короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как бутират, который играет важную роль в поддержании целостности защитного барьера слизистой оболочки кишечника и оказывает эпигенетические эффекты, влияющие на развитие иммунной системы. Снижение количества этих бактерий может привести к уменьшению производства бутирата, что, в свою очередь, может способствовать развитию воспаления и нарушению иммунной регуляции. Также важно отметить снижение количества лактат-продуцирующих бактерий, которые обладают антагонистической активностью против патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Это снижение может увеличить уязвимость кишечника к инфекциям и способствовать дальнейшему дисбалансу микробиоты. Эти изменения в микробиоте могут играть роль в патогенезе СД 1 типа [33, 197].

Нарушение микробиоты кишечника при инвазивных острых кишечных инфекциях (ОКИ) у детей. Инвазивные ОКИ, такие как дизентерия, сальмонеллез, иерсиниоз, могут вызывать значительные изменения в микробиоценозе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к дисбалансу микрофлоры и может оказывать долгосрочное влияние на дальнейшее здоровье [74].

Несмотря на значительный прогресс в понимании влияния микробиоты на здоровье человека, наши знания о микробиоме толстой кишки при инвазивных острых кишечных инфекциях (ОКИ) все еще ограничены. Исследования микробиома толстой кишки при ОКИ могут привести к новым открытиям, которые помогут в разработке новых терапевтических подходов и улучшении лечения.

1.5.1. Влияние антибактериальных препаратов на изменение микробиоты

Достижения в области независимых от культуры методов исследования привели к более глубокому пониманию микробиоты кишечника и роли, которую она играет в организме здоровых людей и при различных заболеваниях [175].

Лечение антибиотиками, одно из фундаментальных медицинских достижений прошлого века, представляет собой яркий пример «возмущения» микробиома с быстрыми, а иногда и устойчивыми изменениями в структуре сообщества [124, 157]. Назначение антибиотиков в неонатальном периоде, когда кишечная микробиота частично отвечает за иммунное «образование», может иметь долгосрочные последствия, а антибиотики в раннем возрасте связаны с повышенным риском развития астмы, ожирения и болезни Крона. Кроме того, использование антибиотиков напрямую связано с развитием ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE), рецидивирующей инфекции *Cl. difficile* и появлением устойчивости к антибиотикам как глобальной угрозы для здоровья [153, 157].

Кишечник населен сложным микробным сообществом, организованным вокруг сети метаболических взаимозависимостей. В настоящее время известно, что микробиота кишечника жизненно важна для нормального развития и функционирования человеческого организма, особенно для подготовки и созревания адаптивной иммунной системы. Использование антибиотиков может иметь несколько негативных последствий для микробиоты кишечника, включая снижение видового разнообразия, изменение метаболической активности и отбор устойчивых к антибиотикам организмов, что, в свою очередь, может привести к антибиотик-ассоциированной диарее, и рецидивирующей *Cl. difficile* инфекции. Имеются также данные о том, что воздействие антибиотиков в раннем детстве может привести к ряду желудочно-кишечных, иммунологических и нейрокогнитивных заболеваний. Увеличение использования антибиотиков в последние годы предполагает, что эти проблемы, вероятно, станут более острыми или более распространенными в будущем. Для решения этой проблемы

необходимы дальнейшие исследования структуры и функции кишечной микробиоты [4, 160, 175].

Лечение антибиотиками уменьшает общее разнообразие видов кишечной микробиоты, включая потерю некоторых важных таксонов, что вызывает метаболические сдвиги, повышает восприимчивость кишечника к колонизации и стимулирует развитие устойчивости бактерий к антибиотикам [162, 175, 177]. Неправильное использование антибиотиков является серьезной проблемой в современной медицине. Ненужный прием антибактериальной терапии не только неэффективен, но и может привести к нежелательным последствиям, таким как: ускорение развития резистентности к антибиотикам, дисбаланс микрофлоры, рост условно-патогенной флоры. Эти факторы подчеркивают важность рационального применения антибиотиков [201].

Воздействие антибиотиков на микробиом может иметь долгосрочные последствия, так как микробиом играет ключевую роль в развитии иммунной системы и общем здоровье человека. Исследование, показывающее снижение уровня Actinobacteria, включая Bifidobacterium и Firmicutes, включая Lactobacillus, а также преобладание Proteobacteria, указывает на то, что антибиотикотерапия может негативно влиять на развитие полезной микрофлоры кишечника. Это может привести к увеличению риска развития различных заболеваний в будущем. Восстановление микробного разнообразия после окончания курса антибиотиков является положительным сигналом, но факт того, что изменения сохраняются в течение нескольких недель, подчеркивает необходимость дальнейших исследований влияния антибиотиков на микробиом и разработки стратегий для минимизации их отрицательного воздействия [142].

Микробиом кишечника играет ключевую роль в защите организма от инфекций, в частности от развития инфекции, обусловленной *Cl. difficile*. Эти бактерии могут стать причиной серьезных кишечных инфекций, особенно после или во время приема антибиотиков, которые нарушают нормальный баланс микрофлоры. Исследования показывают, что различные классы антибиотиков могут по-разному влиять на микробиоту, и, следовательно, на

предрасположенность к инфекциям *Cl. difficile*. Например, антибиотики широкого спектра действия, такие как цефалоспорины, фторхинолоны и клиндамицин, часто ассоциируются с более высоким риском развития данной инфекции [120, 121].

1.6. Биоценозсберегающая терапия кишечных инфекций у детей

С момент открытия антибиотиков прошло немало времени. Данное открытие позволило справиться с огромным количеством тяжелых, угрожающих жизни инфекций, а также спасти жизни огромного количества людей. Однако бесконтрольное применение антибактериальной терапии как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, привело к развитию множества нежелательных явлений. Одним из наиболее частых осложнений антибиотикотерапии является возникновение кишечного дисбиоза и антибиотик-ассоциированная диарея, которая косвенно связана с патологическим действием продуктов жизнедеятельности *Cl. difficile* и возможным развитием псевдомембранозного колита [4, 19, 32].

Антибактериальная терапия усугубляет дисбиотические нарушения в кишечнике и в ряде случаев может оказывать дополнительное иммунодепрессивное действие [1, 19, 120].

Антибиотик-ассоциированная диарея развивается у 5-30% детей, которые получают антибиотик. К несчастью, имеющиеся статистические данные не могут отразить истинную распространенность ААД в нашей стране ввиду того, что многие родители не считают изменение характера стула на фоне антибактериальной терапии проблемой и соответственно не обращаются к педиатру, а также многие врачи до сих пор используют определение данного состояния как «дисбактериоз кишечника» [32]. Инфекционные ААД могут вызывать ряд микроорганизмов, однако именно *C. difficile*-ассоциированная диарея представляет наибольшую опасность, так как есть вероятность развития псевдомембранозного колита [19].

Учитывая все возможные недостатки и последствия приема антибиотиков, необходимо уже на начальном этапе предотвратить развитие ААД.

Все это является поводом для своевременной профилактики ААД. К такой профилактике относится прием пробиотиков, которые воздействуют на микробиом кишечника [32].

Пробиотикам в педиатрической практике уделяется особый научный и практический интерес [66].

Пробиотики — это живые активные организмы, которые благотворно влияют на здоровье хозяина, а также могут быть найдены в ферментированных продуктах, пищевых добавках и лекарствах. Их можно использовать для лечения различных состояний и заболеваний [66, 192]. Механизмы, с помощью которых поддерживается гомеостаз микробиома кишечника, еще не до конца изучены. Считается, что пробиотики обладают различными механизмами: антитоксическим действием, физиологической защитой, модуляцией нормального микробиома, метаболической регуляцией и модификацией сигнальных путей, питательными и трофическими эффектами, включают поддержание колонизационной резистентности, подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, вдобавок способствуя регуляции иммунной системы желудочно-кишечного тракта [36, 66, 96, 172]. Существует огромное количество различных пробиотических продуктов, которые относятся к группе бактерий, однако лишь немногие из них являются дрожжами и принадлежат к роду *Saccharomyces* (*S. boulardii*) [172].

С каждым годом опыт применения пробиотиков с целью профилактики ААД пополняется клиническими исследованиями [96].

Метаанализ байесовской сети, основанный на данных многочисленных исследований, представляет убедительные доказательства эффективности пробиотиков. Было обнаружено, что некоторые пробиотики с одним штаммом (*Saccharomyces boulardii*, LGG, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium lactis*), а также мультиштаммовые пробиотики эффективно лечат острую диарею у детей. *Saccharomyces boulardii* — один из наиболее часто рекомендуемых пробиотиков

для лечения острой диареи у детей [207]. Эти данные подтверждают потенциал пробиотиков как безопасного и эффективного средства для управления острой диареей.

Так, согласно заключению рабочей группы по пробиотикам и пребиотикам Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, опубликовавшей свои данные в марте 2016 г. в *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, заслужившими доверия в профилактике ААД пробиотиками являются *S. boulardii* и *L. casei* spp. *rhamnosus* GG. Именно использование данных пробиотиков снижало частоту АДД на 52%. [96].

S. boulardii — это пробиотические дрожжи с доказательной эффективностью, которые используются для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто данный пробиотик назначают вместе с антибактериальными препаратами. Также геномные исследования способствовали выявлению различных особенностей генома, которые позволяют *S. boulardii* противостоять стрессам хозяина, обеспечивая более высокую жизнеспособность при прохождении через желудочно-кишечный тракт, что не так характерно для других пробиотиков. *S. boulardii* оказывает комплексный иммуномодулирующий эффект, играя роль в точной настройке иммунологических путей во время инфекции. В целом данный пробиотик демонстрирует многофакторную роль пробиотика с доказанной эффективностью и безопасностью [4, 172, 192].

Резюме по главе 1

Таким образом, учитывая актуальность ОКИ в современном мире, необходимо продолжать совершенствование терапии указанных заболеваний на основании получения новых научных данных, в частности, базирующихся на сведениях о негативном воздействии традиционных подходов антибиотикотерапии на микробиом и отдаленных последствиях для здоровья человека.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (заведующий — доктор медицинских наук, профессор Понежева Жанна Бетовна).

Набор материала проводился на базе ИКБ №2 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач — Краснова Светлана Васильевна) с 2018 по 2020 гг. На базе Клинического центра «Университетская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (главный врач — кандидат медицинских наук Грибова Эмма Петровна) кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (заведующий кафедрой — доктор медицинских наук, профессор Геппе Наталья Анатольевна) в период с 2018 по 2020 гг. На базе ГАУЗ МО ЦГКБ г. Реутов детского инфекционного отделения (заведующий отделением — врач высшей категории Ивакина Наталья Анатольевна) в период с 2018 по 2020 гг. В детском инфекционном отделении Химкинской Центральной Клинической Больницы (заведующий отделением — врач высшей категории Барыкин Вадим Иванович) в периоды с 2018 по 2020 гг. и в период с 2021 по 2023 гг.

Для достижения поставленной цели был разработан дизайн исследования (Рисунок 2), который включал в себя четыре этапа.

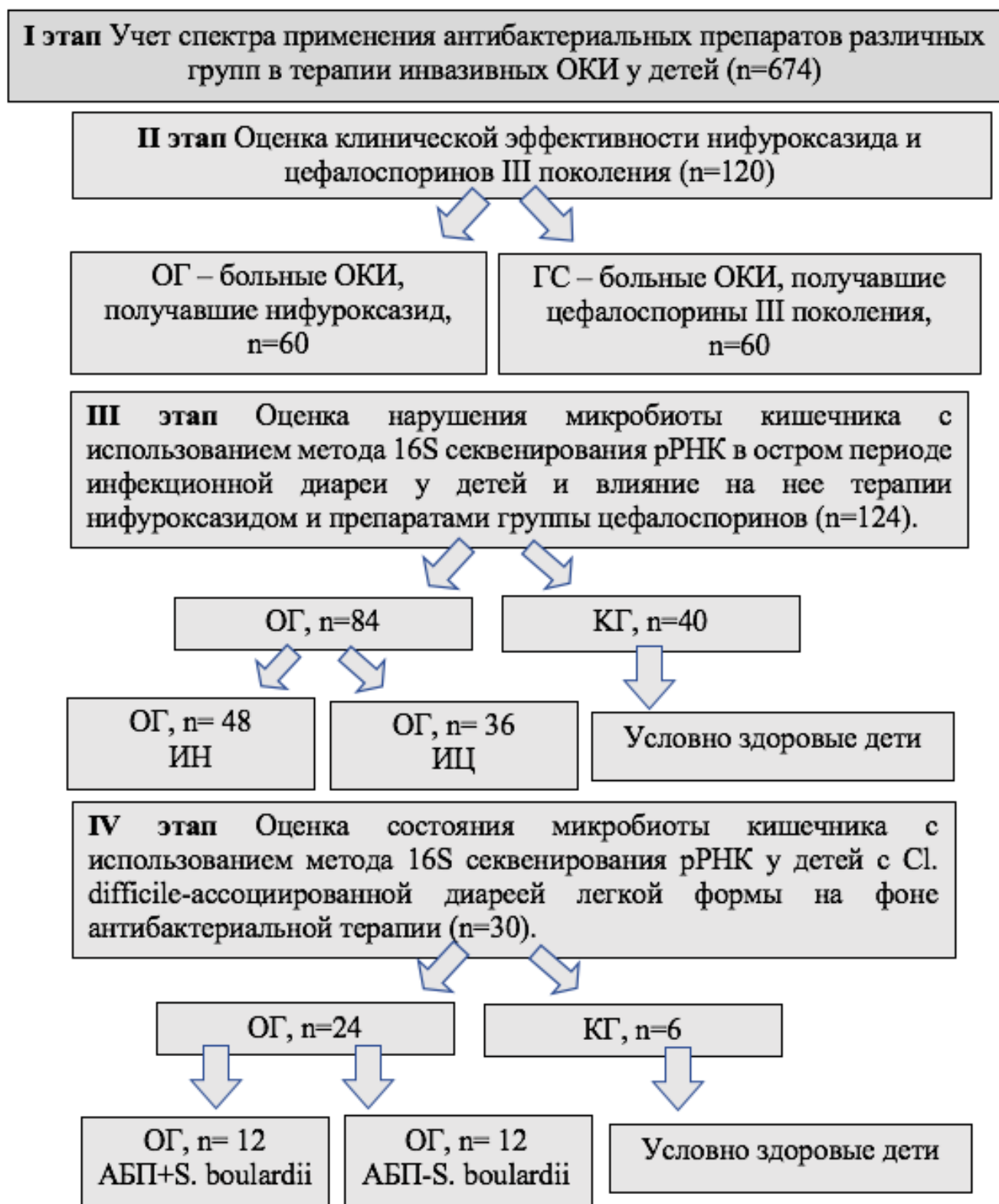


Рисунок 2 — Дизайн исследования [разработанный автором]

Всего за указанные периоды было пролечено 674 ребенка от 6 мес. до 12 лет, обоего пола, с бактериальными ОКИ.

Предварительный диагноз острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей выставлялся на основании: Клинических рекомендаций по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей (Горелов А.В., Милютина Л.Н., Усенко Д.В., 2005), утвержденных Минздравом РФ; клинических рекомендаций оказания медицинской помощи детям с ОКИ, предложенных ФГБУ НИИДИ ФМБА России (2015 г.); принципов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2015 г.); Рекомендаций Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) (2014 г.) Данные рекомендации обеспечивают стандартизированный подход к диагностике и лечению ОКИ. Врачи амбулаторного и стационарного звеньев придерживаются данной диагностической тактики.

Всем пациентам назначалось обследование, включая: бактериологическое, копрологическое исследование, ПЦР кала, клинический анализ крови и мочи.

Степень эксикоза (дегидратации) устанавливали по проценту потери массы тела и клинической шкале дегидратации (CDS — Clinical Dehydration Scale). При потере массы тела до 5% и сумме 1-4 баллов по CDS устанавливали 1 степень эксикоза, от 5 до 10% и 5-8-ми баллов — 2 степень (Таблица 1).

Таблица 1 — Шкала дегидратации CDS

Признак	Баллы		
	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Вялость, сонливость
Глазные яблоки	Нормальные	Слегка запавшие	Запавшие
Слизистые оболочки	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезотделение	Слезотделение нормальное	Слезотделение снижено	Слезы отсутствуют

Комплексное лечение острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей соответствовало установленным стандартам оказания медицинской помощи детям и включало в себя: дезинтоксикацию, регидратацию (пероральная регидратация низкоосмолярными растворами являлась предпочтительным, но при неэффективности и наличии у ребенка обезвоживания 2-3 степени применялась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами), антибактериальную терапию (по показаниям с учетом возраста, клинической картины и тяжести заболевания), назначение энтеросорбентов, пробиотиков, при наличии гемоколита — гемостатиков, а также проведение симптоматической терапии (жаропонижающей, спазмолитической и др.).

Возрастная структура больных с бактериальными ОКИ представлена на рисунке (Рисунок 3).

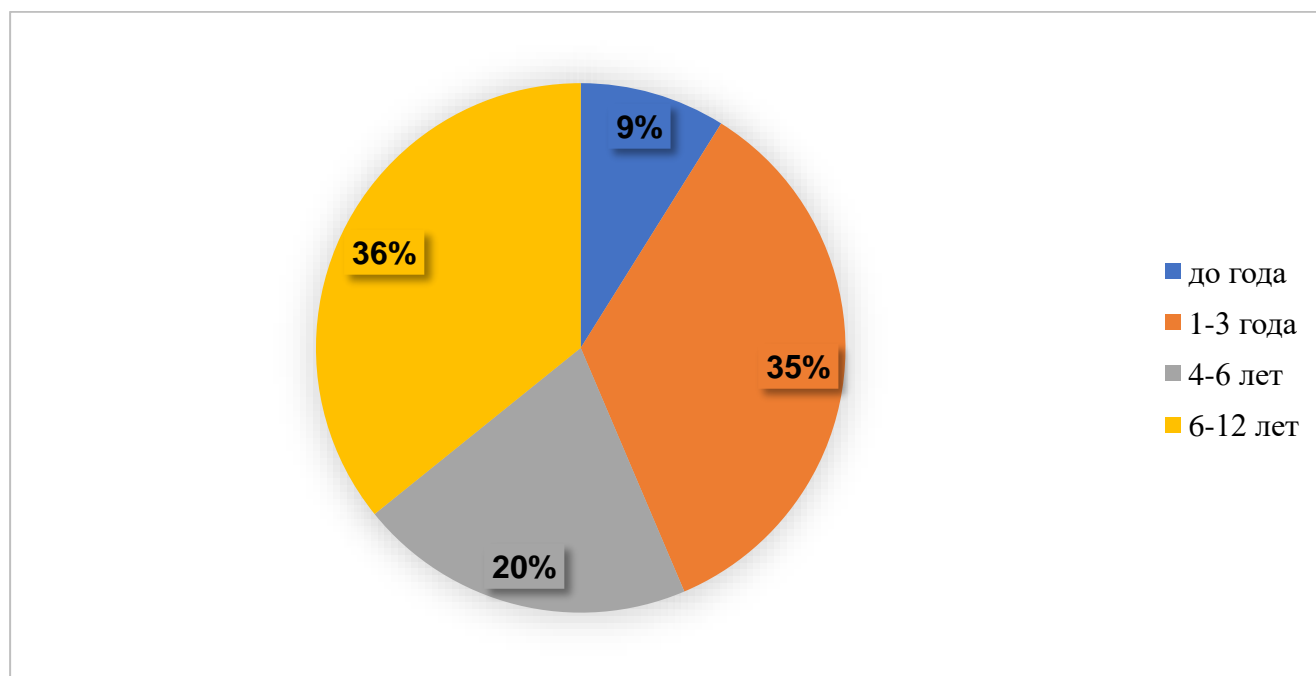


Рисунок 3 — Возрастной состав пациентов с бактериальными ОКИ в возрасте до 12 лет включительно (n = 674)

Таким образом, исходя из данных, представленных на рисунке, в возрастной структуре преобладали дети от 1-3 лет (35%) и от 6-12 лет (36%). Дети из возрастной группы до 1 года составили лишь 9%. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице (Таблица 2).

Таблица 2 — Распределение больных по возрасту и полу (n= 674)

Возраст	До 1 года	1-3 года	4-6 лет	7-12 лет
Мальчики	28 (4,2%)	130 (19,3%)	77 (11,4%)	126 (18,7%)
Девочки	32 (4,7%)	104 (15,4%)	62 (9,2%)	115 (17,1%)
Всего	60 (8,9%)	234 (34,7%)	139 (20,6%)	241 (35,8%)

Как видно из Таблицы 2, мальчиков было больше, чем девочек, во всех возрастных группах, исключение составила группа детей до 1 года. Все больные ОКИ были со среднетяжелой и легкой формой заболевания.

На втором этапе проведена клиническая оценка эффективности антибактериальных препаратов, которые, по нашим данным, наиболее часто применяют в лечении бактериальных ОКИ у детей (препарат нитрофуранового ряда (нифуроксазид), цефалоспорины третьего поколения).

Основным критерием включения детей в исследование было наличие «инвазивного» типа диареи. Исходя из проводимой антибактериальной терапии, дети были распределены на следующие группы:

1 группа (основная группа) — 60 детей, получавшие в качестве этиотропной терапии Нифуроксазид в возрастной дозировке: детям от 6 мес. до 3 лет — 100 мг нифуроксазида (2,5 мл суспензии) 3 раза в сутки; детям 3-6 лет — по 200 мг нифуроксазида (5 мл суспензии) 3 раза в сутки; детям 6-14 лет — по 200 мг нифуроксазида (5 мл суспензии) 4 раза в сутки.

2 группа (группа сравнения) — 60 детей, получавшие в качестве этиотропной терапии Цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон, в дозировке 50 мг/кг/сутки или цефиксим в дозировке 8 мг/кг для детей до 12 лет, для детей старше 12 лет массой тела более 50 кг — 400 мг/сутки (1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки).

Для решения поставленных задач мы изучали анамнез и течение данного заболевания. Эффективность лечения ОКИ у детей оценивали по длительности госпитализации пациента, продолжительности симптомов интоксикации, срокам купирования лихорадки, рвоты и диареи, болей в животе, метеоризма, отсутствию болезненности по ходу толстого кишечника, срокам нормализации аппетита и других проявлений, которые отражали эффективность терапии назначаемыми препаратами.

Критерии эффективности применения вышеуказанных антибактериальных препаратов, были следующими: «хорошая» — нормализация клинических параметров к третьим суткам от старта терапии; «удовлетворительная» — купирование клинической симптоматики к 4-5 суткам от старта терапии; «отсутствие эффекта» — терапия неэффективна с и/или увеличением интенсивности симптомов заболевания, повлекшее за собой смену антибиотика.

Ежедневно оценивали соматический статус ребенка, включая его психоэмоциональное состояние. Кроме того, оценивали переносимость препаратов и отсутствие нежелательных реакций (в том числе аллергических), включая приверженность (комплаентность) к терапии пациентов. Тщательно собирались жалобы, изучался анамнез заболевания, включая эпиданамнез, длительность болезни на амбулаторном этапе и проводимую терапию до госпитализации в стационар.

На базе клинической лаборатории ИКБ №2 г. Москвы проводили: общий и биохимический анализы крови и мочи, КЩС, анализ кала на группу простейших, анализ кала на яйца гельминтов, копрограмму.

С целью определения этиологии ОКИ перед началом антибактериальной терапии всем детям методом ПЦР в фекалиях определяли ДНК/РНК аденовирусов

группы F, ротавирусов группы A, норовирусов 2-го генотипа, астровирусов, а также микроорганизмов рода *Shigella*, энтероинвазивных *E. coli*, *Salmonella*. Определение ротавирусных антигенов в фекалиях методом ИФА, бактериологическое исследование фекалий, серологическое исследование крови в РПГА с сальмонеллезными, шигеллезными и иерсиниозными диагностикумами.

На третьем этапе проведено проспективное, одномоментное, не рандомизированное исследование с формированием двух независимых выборок.

Набор материала проводился на базе ИКБ №2 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач — Краснова Светлана Васильевна) с 2018 года по 2020 год.

Нами было проведено обследование 124 детей, из них 84 больных ОКИ детей и 40 условно здоровых детей из группы контроля, обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, госпитализированные в первые три дня от начала заболевания с симптомами, типичными для острого гастроэнткороколита/энтероколита. При первичном осмотре всех пациентов тщательно осуществлялся сбор анамнеза, объективный осмотр с оценкой симптомов ОКИ.

В зависимости от назначаемой терапии антибиотиками детей распределили в три группы:

1 группа — 48 детей получали Нифуроксазид (17 мальчиков — 35% и 31 девочка — 65%), в возрастной дозировке: детям от 6 мес. до 3 лет — 100 мг нифуроксазида (2,5 мл суспензии) 3 раза в сутки; детям 3-6 лет — по 200 мг нифуроксазида (5 мл суспензии) 3 раза в сутки; детям 6-14 лет — по 100 мг нифуроксазида (5 мл суспензии) 4 раза в сутки.

2 группа — 36 детей, получали Цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон, в дозировке 50 мг/кг/сутки, или цефотаксим, в дозировке 100 мг/кг/сутки).

3 группа (группа контроля) — 40 условно здоровых детей.

Все законные представители пациентов были проинформированы о деталях исследования и подписали документ, подтверждающий их добровольное согласие на участие в исследовании.

Проведение диссертационного исследования одобрено независимым локальным этическим комитетом при ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора России как не противоречащее этическим нормам.

Критерии включения:

1. Для детей с ОКИ, требующих стационарного лечения (основная группа):

- Дети от 1 мес. до 14 лет
- Установленный диагноз ОКИ, госпитализация в первые четверо суток с момента болезни
- Длительность стационарного пребывания составляет двое суток и больше
- Подписанное информированное согласие родителей/законных представителей на участие в исследовании

2. Для здоровых детей (группа сравнения):

- Клинически здоровые дети
- Подписанное информированное согласие родителей/законных представителей на участие в исследовании

Критерии исключения:

1. Сопутствующая хроническая инфекционная патология (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и т.п.)
2. Тяжелая сопутствующая патология (пороки развития, ДЦП, сахарный диабет, сердечная недостаточность и т.п.).
3. Отсутствие подписанного информированного согласия родителей (законных представителей) на участие в исследовании.

При первичном осмотре тщательно собирались жалобы, анамнез заболевания, обращали внимание на эпиданамнез, время начала болезни до поступления в стационар, а также проводимую терапию и терапию сорбентами. Проводился клинический осмотр с оценкой физического развития по программному калькулятору Auhology.

На базе клинической лаборатории ИКБ №2 г. Москвы проводили: общий и биохимический анализы крови и мочи, КЩС, анализ кала на группу простейших, анализ кала на яйца гельминтов, копрограмму.

С целью определения этиологии ОКИ перед началом антибактериальной терапии всем детям методом ПЦР в фекалиях определяли ДНК/РНК аденовирусов группы F, ротавирусов группы A, норовирусов 2-го генотипа, астровирусов, а также микроорганизмов рода *Shigella*, энтероинвазивных *E. coli*, *Salmonella*. Определение ротавирусных антигенов в фекалиях методом ИФА, бактериологическое исследование фекалий, серологическое исследование крови в РПГА с сальмонеллезными, шигеллезными и иерсиниозными диагностикумами.

Исследование состава микробиоты кишечника проводили с использованием 16S рРНК секвенирования. Для этих целей до начала антибактериальной терапии и на пятый-седьмой день проводимой терапии антибиотиками проводили забор фекалий. В первой группе (получавших нифуроксазид) также проводили забор фекалий через двадцать три-двадцать пять дней после окончания приема антибиотиков.

ДНК-анализ микробиоты. Выделение ДНК из образцов фекалий производилось с помощью наборов QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen). Концентрация ДНК измерялась с помощью Qubit dsDNA HS assay на приборе Qubit 2.0 (ThermoFisher Scientific). После амплификации фрагмента V3-V4 прокариотического гена 16S рРНК и подготовки библиотек было проведено высокопроизводительное секвенирование на пробирках Illumina MiSeq. Для анализа были использованы одиночные ряды R1, обрезанные с 3'-конца до среднеминимальной по партиям длины, составляющей 250 нуклеотидов. Данный анализ проводился на базе лаборатории «Атлас» (заведующий лабораторией — Карасев Александр Владимирович).

Анализ данных по составу микробиоты был проведен с помощью платформы Кномикс-Биота (<https://biota.knomics.ru/>). Первичные данные секвенирования (ряды) были предобработаны с использованием программного пакета QIIME2. К рядам был применен алгоритм DADA2 для очистки от

шумомоподобных прочтений и получения представленности уникальных представительных последовательностей с точностью до 1 нуклеотида. После классификации все образцы были прорежены до 3000 ридов. Таблицы относительной представленности на уровне семейства были получены путем суммирования представленности последовательностей, принадлежавших соответствующему семейству. Дополнительный анализ данных был проведен с помощью языка R. Для того, чтобы оценить изменения в микробиоме, ассоциированные с заболеванием и терапией, была проанализирована относительная представленность семейств бактерий-оппортунистов как в отдельности, так и суммарно — эти величины характеризуют степень отклонения состава микробиоты от наблюдаемого у здоровых детей. Для каждого образца было оценено разнообразие микробного сообщества (альфа-разнообразие) с помощью индекса Шеннона. Данный индекс тем выше, чем более равномерно представлены уникальные последовательности нуклеотидов в сообществе. После первичной предобработки ридов глубина покрытия составила в среднем 235 (от 52 до 360) тыс. ридов на образец. После фильтрации по качеству, удаления шумовых последовательностей с помощью DAD2 и картирования на базу GreenGenes осталось в среднем 27 (от 7 до 60) тыс. ридов на образец. Чтобы избежать влияния естественной вариабельности глубины секвенирования на результаты анализа, риды были случайным образом прорежены до 3 тысяч на образец. Всего по совокупности образцов была детектирована 1731 уникальная последовательность. После суммирования ридов, принадлежащих одинаковым таксонам, было детектировано 26 отделов бактерий, в их числе 337 видов, 290 родов, 172 семейств, 102 порядка и 59 классов

На четвертом этапе проведено проспективное, одномоментное, не рандомизированное исследование с формированием двух независимых выборок.

Исследование проводилось на базе детского инфекционного отделения Химкинской Центральной Клинической Больницы (заведующий отделением — Барыкин Вадим Иванович) в период с 2021 года по 2023 год.

Нами было проведено обследование 30 детей (1-14 лет), из них 24 ребенка с *C. difficile*-ассоциированной диареей и 6 условно здоровых детей из группы контроля. Дети были госпитализированы в первые три дня болезни. Детям был установлен диагноз Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*.

Дети были распределены на три группы:

1 группа — 12 детей (6 мальчиков — 50% и 6 девочек — 50%), получавшие в качестве этиотропной терапии антибактериальный препарат — цефалоспорин III поколения в сочетании с *Saccharomyces boulardii*.

2 группа — 12 детей (6 мальчиков — 50% и 6 девочек — 50%), получавшие в качестве этиотропной терапии антибактериальный препарат — цефалоспорин III поколения без *Saccharomyces boulardii*.

3 группа (группа контроля) — 6 условно здоровых детей (3 мальчика и 3 девочки), не получавшие антибиотиков последние три месяца.

При первичном осмотре у родителей всех пациентов тщательно собирались жалобы, анамнез заболевания, также обращали внимание на проводимую на догоспитальном этапе антибактериальную терапию. Проводился клинический осмотр с оценкой физического развития по программному калькулятору Aukology.

Всем детям исследовали: общий и биохимический анализы крови и мочи, КЩС, анализ кала на группу простейших, анализ кала на яйца гельминтов, копрограмма.

Стул оценивали по Бристольской шкале до и после начала антибактериальной терапии.

Учитывая наличие диареи, абдоминального болевого синдрома, примесей слизи и/или гноя в стуле, у всех детей из основной группы исключались вирусные, бактериальные и сочетанные бактериально/вирусные ОКИ. Проведен ряд исследований: забор фекалий для проведения молекулярно-генетического исследования с помощью тест системы для выявления и дифференциации ДНК/РНК аденовирусов группы F, ротавирусов группы A, норовирусов 2-го генотипа, астровирусов, микроорганизмов рода *Shigella*, энтероинвазивных *E. coli*, *Salmonella*. Определение ротавирусных антигенов в фекалиях методом ИФА,

бактериологическое исследование фекалий, серологическое исследование крови РПГА с сальмонеллезными, шигеллезными и иерсиниозными диагностикумами. На данном этапе исследования иммунохроматографическим экспресс-тестом определяли токсины А и В *Clostridium difficile* в кале.

У каждого пациента были собраны образцы фекальной микробиоты до назначения антибиотика и при выписке. У здоровых детей образцы были собраны однократно при первичном осмотре.

Образцы фекальной микробиоты были собраны с использованием специальных стерильных пробирок и реагента для транспортировки и хранения клинического материала «Транспортная среда с муколитиком» (ТСМ). Для стандартизации протокола взятия микробиоты забор производили специально обученные сотрудники. Температура для хранения и транспортировки образцов фекальной микробиоты составляла -20°C .

Выделение ДНК из фекальных образцов с использованием наборов для выделения ДНК со стадией гомогенизации образцов твердотельными микрочастицами и делеции ингибиторов (Nobias Technologies, Россия). Оценка количества копий гена 16S в растворе выделенной ДНК проводилась с использованием наборов для контроля качества преаналитического этапа метагеномных исследований (Nobias Technologies, Россия).

Для амплификации полноразмерного гена 16S рРНК были использованы праймеры 27F и 149R (AGAGTTGATYMTGGCTCAG и GGTTACSTTGTТАУGACTT) и амплификатор CFX 96 (Bio-Rad, США).

С использованием магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter Inc) проводилась очистка полученных ПЦР-продуктов. С помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле оценивали качество полученных ампликонов. Дальнейшая подготовка библиотек ампликонов и секвенирование осуществляли с использованием реактивов фирмы NEB: репарации одноцепочечных разрывов и концов НК «NEBNext FFPE Repair Mix» (M6630), «NEBNext End repair/dA-tailing Module» (E7546) и лигирование адаптеров «NEBNext Quick Ligation Module» (E6056). Все ферментативные зависимые (промежуточные) стадии приготовления

библиотеки сопровождалась необходимой очисткой образца при помощи магнитных частиц Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter Inc). Концентрация полученных библиотек 16S рРНК в растворе измеряли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, США) с использованием набора для высокочувствительного анализа dsDNA Quant-iT™ (Thermo Fisher Scientific). Очищенные библиотеки смешивали эквимолярно в соответствии с оцененными концентрациями. Секвенирование проводили с использованием наборов от производителя Oxford Nanopore Technologies: Legation Sequencing Kit (SQK-LSK109), Flow Cell Priming Kit (EXP-FLP002) и набора для PCR-free мультиплексирования Native Barcoding Expansion 96 (EXP-NBD196).

Исследование проведено в лаборатории «КНОМИКС» (заведующий лабораторией — Кошечкин Станислав Игоревич).

2.1. Статистическая обработка результатов

Анализ данных и математическая обработка результатов исследования проводились с помощью персонального компьютера с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США) и Microsoft Office Excel 2016.

Методы описательной статистики с основными критериями (среднее арифметическое при нормальном распределении, медиана, стандартное отклонение (дисперсия)). С целью установления статистической значимости измеряемой величины и различий между двумя величинами применяли параметрический метод проверки гипотезы с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении, при условии равенства дисперсий и с помощью U-критерия Манна-Уитни, если распределение отличалось от нормального. Таблицу квантелей распределения использовали в случаях с небольшой выборкой для построения доверительного интервала. Доверительные коэффициенты рассчитывали сегрегированно по типу и результату статистического наблюдения. Статистически значимым считали измерения между показателями при уровне вероятности $p < 0,05$.

В среде программирования R проводили статистический анализ данных 16S рРНК секвенирования генома. При проверке гипотез использовался порог значимости 0,05. Поправка на множественное сравнение делалась с помощью метода Бенджамини-Хохберга. Р значения округлены до 3-го знака после запятой.

Для анализа альфа-разнообразия использовались непараметрические методы: критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона и квантильная регрессия для регрессионного анализа.

Точный критерий Фишера — для анализа категориальных данных, а для несвязанных выборок критерий Мак Немара.

Для оценки значимости ассоциации β -разнообразия с различными факторами использовался метод PERMANOVA. При анализе изменений у участников учитывалась парность образцов.

Ассоциацию пропорций микроорганизмов с различными факторами проверяли с помощью PERMANOVA для расстояния Эйтчисона. При анализе изменений у участников учитывалась парность образцов и возраст участников, при сравнении изменений — возраст участников на первом визите.

ГЛАВА 3. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

3.1. Спектр применения в клинической практике антибактериальных препаратов различных групп в терапии бактериальных ОКИ

Целью данного исследования являлось комплексное изучение структуры лекарственных препаратов различных групп, используемых в лечении инвазивных ОКИ у детей различных возрастных групп на современном этапе.

За период 2018-2020 гг. методом сплошной выборки проанализировано 674 выписных эпикриза и амбулаторных карт детей с бактериальными ОКИ в возрасте от 6 мес. до 12 лет.

Среди заболевших детей в данной выборке дети до 1 года составили — 60 (8,9%), в возрасте от одного года до трех лет — 234 (34,7%), в возрасте 4-6 лет — 139 (20,6%), в возрасте 7-12 лет — 241 (35,8%). Мальчиков было больше, чем девочек, во всех возрастных группах, исключение составила группа детей до 1 года.

Таким образом, за весь период было обследовано 361 (53,56%) мальчик и 313 (46,44%) девочек (Рисунок 4).

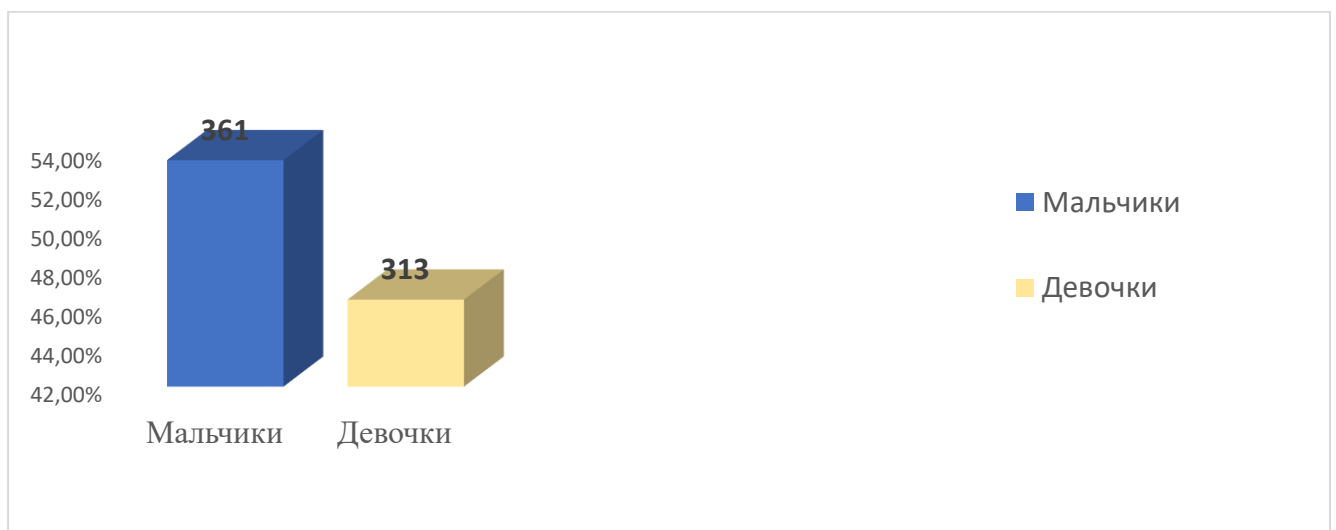


Рисунок 4 — Распределение больных бактериальными ОКИ по гендерному признаку (n=674)

По степени тяжести преобладали дети со среднетяжелыми формами, данные представлены на рисунке (Рисунок 5).

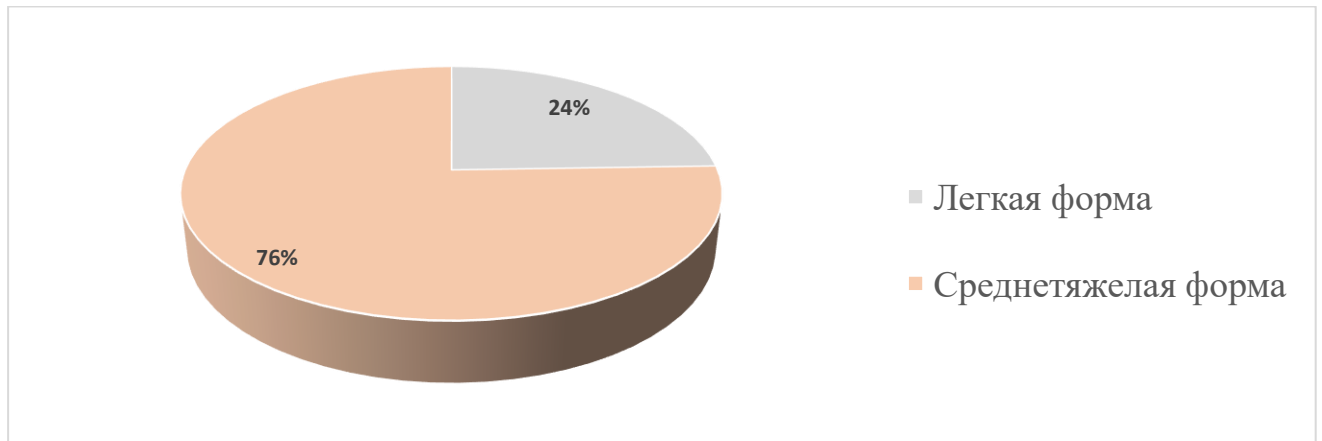


Рисунок 5 — Распределение больных бактериальными ОКИ по степени тяжести

Больные с бактериальными ОКИ в большинстве случаев были госпитализированы на 1-3 сутки заболевания. На первые сутки поступило 238 (35%) детей, на вторые — 148 (22%) детей, на третьи — 137 (20%) соответственно. На 4-е сутки поступил в стационар 81 (12%) больной, на 5-е сутки — 50 (8%), и всего лишь 20 (3%) детей поступили на 6-й день заболевания (Рисунок 6).

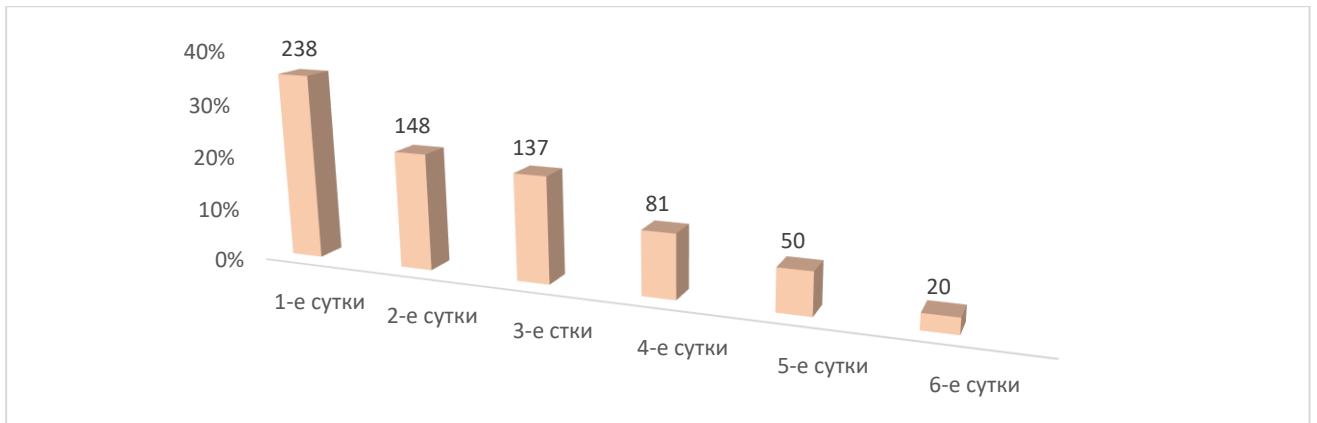


Рисунок 6 — Распределение больных бактериальными ОКИ по срокам госпитализации (n=674)

Бактериальные ОКИ протекали с сочетанным поражением верхних и нижних отделов ЖКТ или изолированно, с поражением только нижних отделов ЖКТ: гастроэнтероколит — у 391 (58%), энтероколит — у 195 (28,9%), гемоколит — у 88 (13,1%). Распределение пациентов по топике поражения представлено рисунке (Рисунок 7).

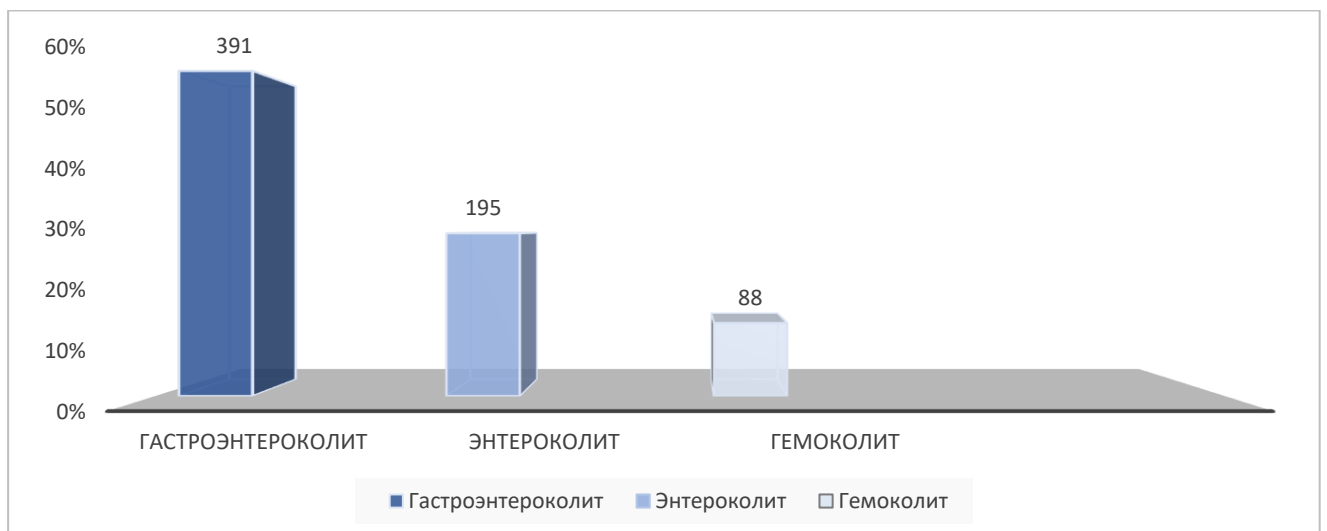


Рисунок 7 — Распределение больных с бактериальными ОКИ по топике поражения (n=674)

Лекарственные препараты, назначаемые детям в терапии бактериальных ОКИ, представлены на следующем рисунке (Рисунок 8).

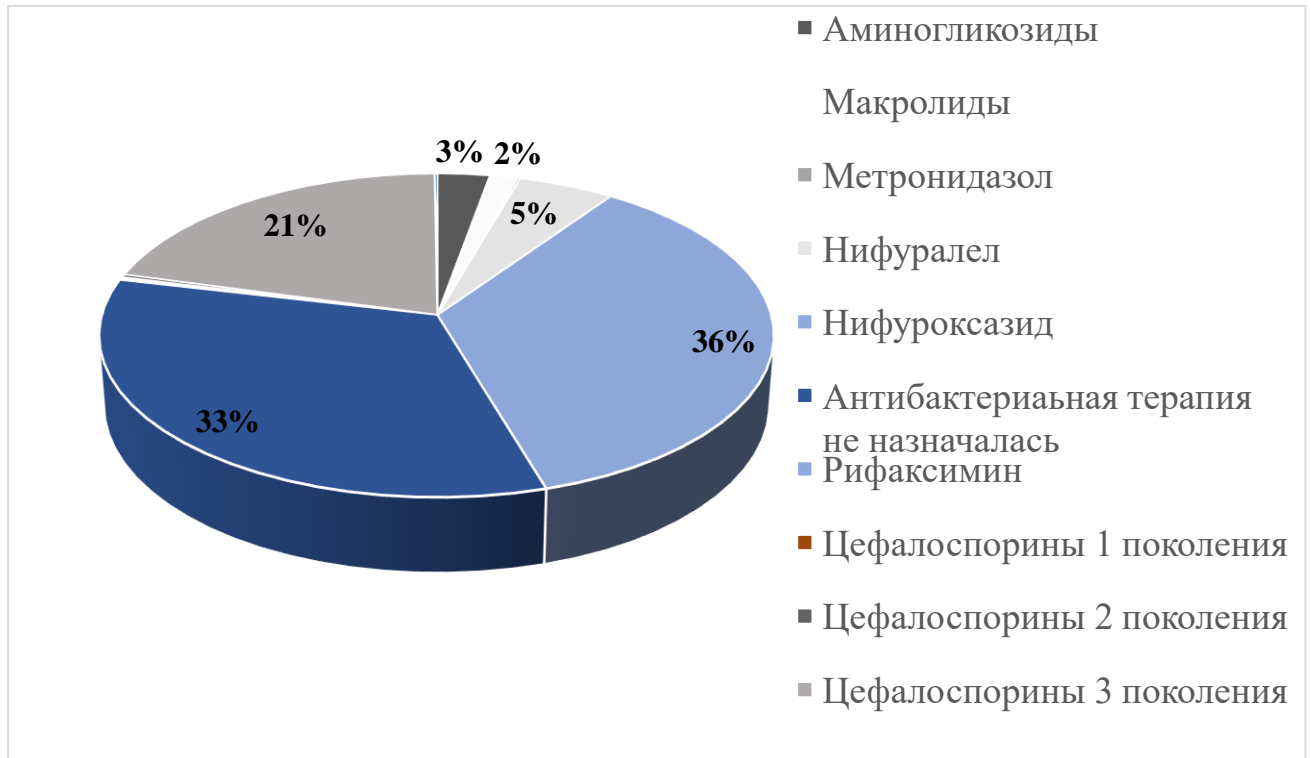


Рисунок 8 — Структура назначаемых антибактериальных препаратов (n=674)

Как видно на Рисунке 8, во всех возрастных группах преобладает Нифуроксазид. Данный препарат был назначен 241 (36%) больному. Учитывая данные проведенного анализа выписных эпикризов и амбулаторных карт пациентов, препараты из группы Цефалоспоринов 3 поколения также достаточно часто назначали как в условиях стационара, так и амбулаторно (в условиях стационара дети получали цефриаксон, в амбулаторных условиях — Цефиксим-супракс или панцеф) — 139 (21%). Нифурател (Макмирор) получали лишь 35 (5%) детей, а аминогликозиды и макролиды суммарно 29 (5%) детей. Следует отметить, что 224 (33%) больным антибактериальная терапия не назначалась.

Рассмотрим структуру лекарственных препаратов, используемых в терапии инвазивных ОКИ у детей в зависимости от возраста. Так, Нифуроксазид назначался

наиболее часто во всех возрастных группах, что было характерно и для препаратов из группы цефалоспоринов III поколения. Нифурател активно назначали в группе детей от 7-12 лет (Рисунок 9).

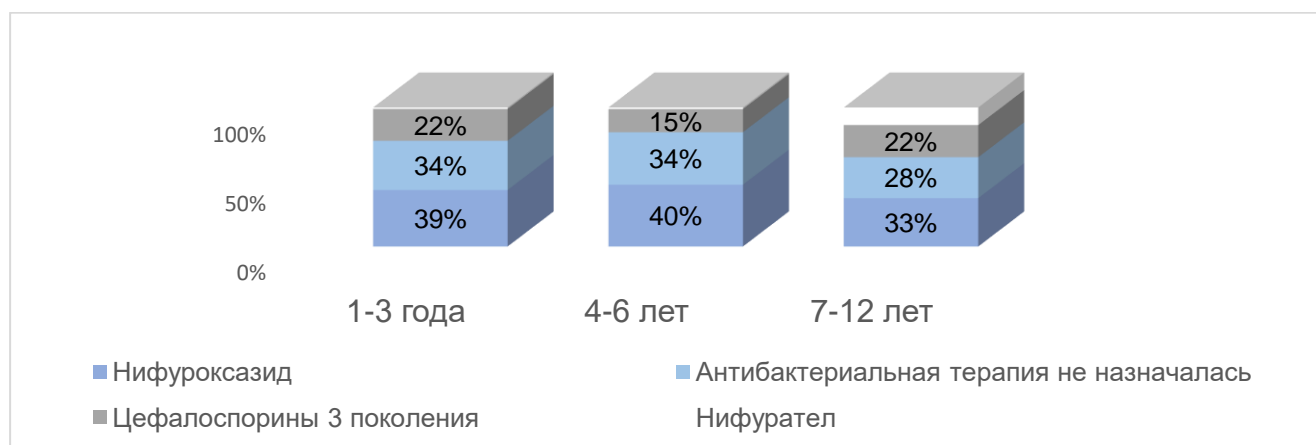


Рисунок 9 — Назначаемые лекарственные препараты в зависимости от возраста детей

Длительность лечения бактериальных ОКИ с использованием антибиотиков в среднем составила пять-семь дней (Таблица 3).

Таблица 3 — Средняя длительность назначения антибиотиков при бактериальных ОКИ у детей

Препарат	Средняя продолжительность терапии
Аминогликозиды (n=19)	7,0
Макролиды (n=10)	5,1
Нифурател (n=35)	6,6
Нифуроксазид (n=241)	5,3
Цефалоспорины 3 поколения (n=139)	6,7

На догоспитальном этапе 126 (18,69%) больных уже получали антибактериальную терапию, назначенную участковым педиатром либо родителем самостоятельно. Так, нифуроксазид получали 112 (16,2%) детей, цефалоспорины 3 поколения получали 14 (2,08%) детей. Данные представлены на рисунке (Рисунок 10).

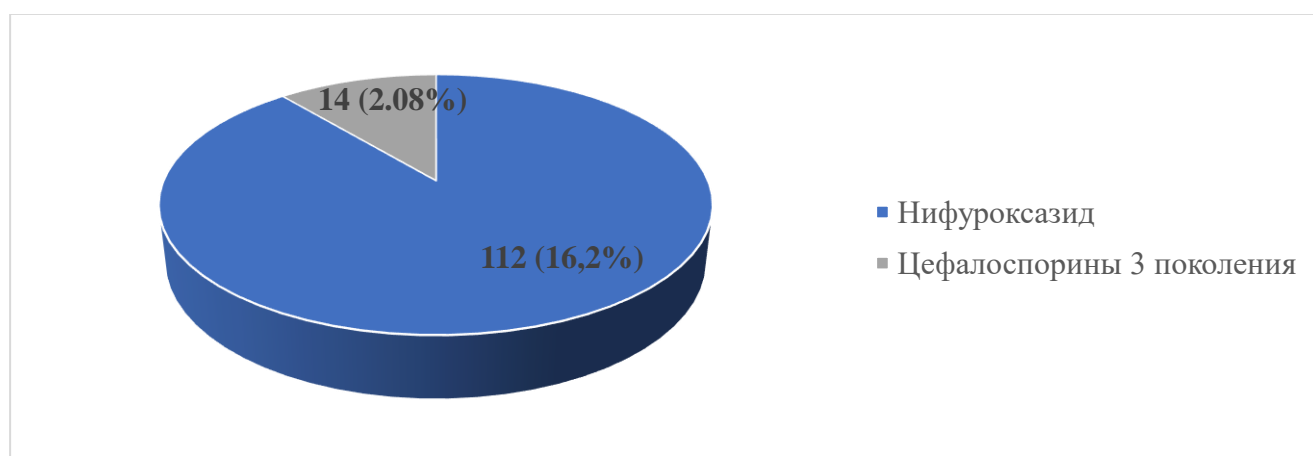


Рисунок 10 — Проводимая на догоспитальном этапе антимикробная терапия (n=674)

Так, 71 (56,35%) ребенку, получавшему пробиотик в стационарных условиях по месту жительства, еще на догоспитальном этапе была назначена антибактериальная терапия одним из вышеперечисленных препаратов, указанных на Рисунке 10. Оставшимся 55 (43,65%) детям, помимо антибактериальной терапии, которую они получали в амбулаторных условиях, была повторно назначена антимикробная терапия в условиях стационара.

Также хотелось бы отметить, что у детей, которые не получали антибактериальную терапию, заболевание протекало в легкой форме.

Таким образом, в структуре лекарственных препаратов, используемых в лечении бактериальных ОКИ у детей, лидирующие позиции занимает

нифуроксазид, который назначали 36% больных. Также немаловажным является то, что детям с легкой формой заболевания в 33% антибактериальная терапия не назначалась, а, учитывая сложившуюся сложную ситуацию с растущей антибиотикорезистентностью во всем мире, очень важно, что врачи не игнорируют этот факт и стараются вести пациентов с легкими формами заболевания без назначения антибактериальных препаратов. На третьем месте по частоте назначений находятся препараты из группы Цефалоспоринов 3 поколения, их весьма часто назначали как в условиях стационара, так и амбулаторно 21%.

3.2. Сравнительная оценка клиническо-лабораторной эффективности нифуроксазида и препаратов группы цефалоспоринов 3 поколения

Под нашим наблюдением находились 120 детей с бактериальными ОКИ, госпитализированных в детское инфекционное отделение Химкинской Центральной Клинической Больницы и детское инфекционное отделение ГАУЗ МО ЦГКБ г. Реутов в 1-3 дни от начала болезни.

Пациенты получали антибактериальные препараты (нифуроксазид или цефалоспорины 3 поколения), а также энтеросорбенты, регидратационную терапию (оральная и/или инфузионная, при неэффективности оральной регидратации), симптоматическую терапию.

Характеристика сравниваемых групп больных представлена в таблице (Таблица 4).

Таблица 4 — Общая характеристика исследуемых групп больных

Параметры	Основная группа, n=60		Группа сравнения, n= 60		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст:					
0-3 года	14	23,3	18	30	P>0,05
4-6 лет	22	36,7	16	26,7	P>0,05
7-14 лет	24	40	26	43,3	P>0,05
Клинические формы:					
Гастроэнтероколит	26	43,3	22	36,7	P>0,05
Энтероколит	28	46,7	30	50	P>0,05
Гемоколит	6	10	8	13,3	P>0,05
Тяжесть течения:					
Среднетяжелая	60	100	60	100	P>0,05
Сроки госпитализации от начала заболевания					
1 сутки	22	36,7	26	43,3	P>0,05
2 сутки	26	43,3	20	33,3	P>0,05
3 сутки	6	10	6	10	P>0,05
>4 суток	6	10	8	13,3	P>0,05

Достоверная разница средних, $p < 0,05$ (критерий достоверности — χ^2).

Сравниваемые группы были вполне сопоставимы по частоте сопутствующих заболеваний и преморбидному фону.

У всех детей основной и группы сравнения ОКИ протекала по инвазивному типу. Все дети были со среднетяжелой формой заболевания. Данные группы сопоставимы по основным показателям.

Проанализированы динамика купирования и средняя продолжительность симптомов интоксикации и гастроинтестинальных симптомов. Данные представлены на рисунке (Рисунок 11).

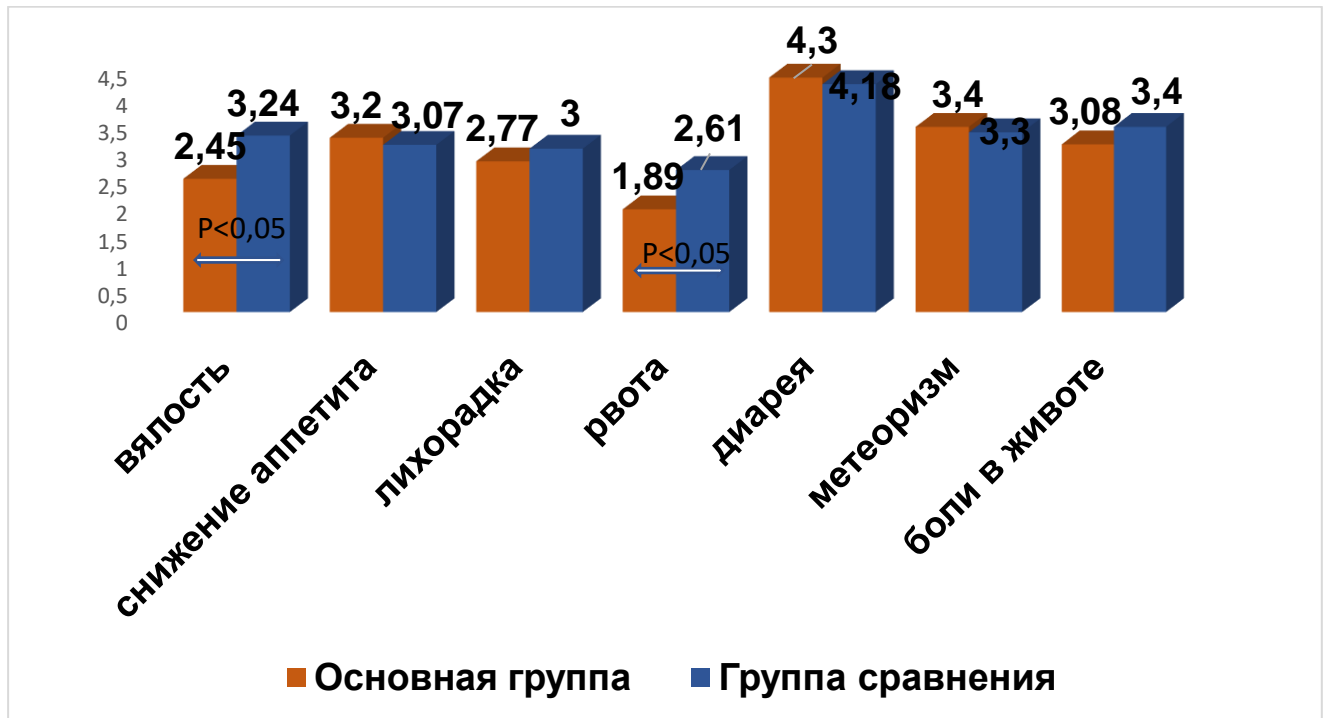


Рисунок 11 — Продолжительность основных симптомов ОКИ в исследуемых группах

У всех детей, получавших нифуроксазид, не было отмечено нежелательных явлений и аллергических реакций, препарат был безопасен и хорошо переносился детьми, что позволило провести курс терапии в полном объеме.

У детей основной группы продолжительность вялости составила $2,45 \pm 0,73$ (по сравнению с $3,24 \pm 0,84$ суток во второй группе, $p=0,001$); у 53,3% детей аппетит нормализовался на вторые сутки, а на третьи сутки — у 93,3% больных, в отличие от группы сравнения, в которой нормализация аппетита происходила в более длительные сроки и у меньшего количества детей — 33,3% и 53,3% ($p=0,001$

критерий Фишера) соответственно. Лихорадочный период в среднем не различался в двух группах.

Данные представлены в таблице (Таблица 5).

Таблица 5 — Длительность симптомов интоксикации в сравниваемых группах (M±s)

Показатель	Основная группа n=60		Группа сравнения n=60		P
	частота %	продолжительность, сут.	частота %	продолжительность, сут.	
Вялость	76,7	2,45±0,7	66,7	3,24±0,84	0,001
Сниженный аппетит	70	3,22±0,82	60	3,07±0,87	0,922
Лихорадка	66,7	2,77±0,8	53,3	3±0,76	0,366

Достоверная разница средних, $p < 0,05$ (критерий достоверности Стьюдента).

Таким образом, применение нифуроксазида у детей с бактериальными ОКИ, в отличие от цефалоспоринов 3 поколения, приводило к более быстрому восстановлению активности у детей, но не влияло на нормализацию аппетита и купирование лихорадки.

В основной группе рвота купировалась быстрее группы сравнения. В частности, длительность составила $1,23 \pm 0,32$ раз в сутки в основной группе, по сравнению с $1,23 \pm 0,32$ раз в сутки в группе сравнения ($1,91 \pm 0,13$ раз в сутки ($p < 0,05$)). Данные представлены в таблице (Таблица 6).

Таблица 6 — Длительность симптомов поражения ЖКТ в сравниваемых группах(М+s)

Показатель	Основная группа n=60		Группа сравнения n=60		P
	частота %	длительность, сут.	частота %	длительность, сут.	
Рвота	53,3	1,89±0,68	50	2,61±1,2	0,047
Диарея	100	4,3±0,85	100	4,18±1,2	0,595
Метеоризм	73,3	3,4±0,72	66,6	3,3±0,83	0,594
Боли в животе	43,3	3,08±0,64	53,3	3,4±0,8	0,121

Достоверная разница средних, $p < 0,05$ (критерий достоверности Стьюдента).

Оценивая динамику длительности симптомов дисфункции ЖКТ (диарея, метеоризм, боли в животе), статистически значимых различий между группами обнаружено не было: длительность диареи составила $4,3 \pm 0,85$ и $4,18 \pm 1,2$ суток соответственно; длительность болей в животе при пальпации — $3,08 \pm 0,64$ и $3,4 \pm 0,8$ суток соответственно, $p = 0,121$ критерий Стьюдента.

Оценивая динамику лабораторных показателей (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, нейтрофильный п/я сдвиг), было выявлено, что у всех пациентов как основной группы, так и группы сравнения, отмечался нейтрофильный палочкоядерный сдвиг влево (64% и 73% соответственно), отмечался лейкоцитоз (25% и 21%), увеличение СОЭ у (11% и 6%) детей. Однако при оценке общего анализа крови через 7 дней нормализация данных лабораторных показателей отмечена у (78% и 67%) пациентов. Данные представлены на рисунке (Рисунок 12).

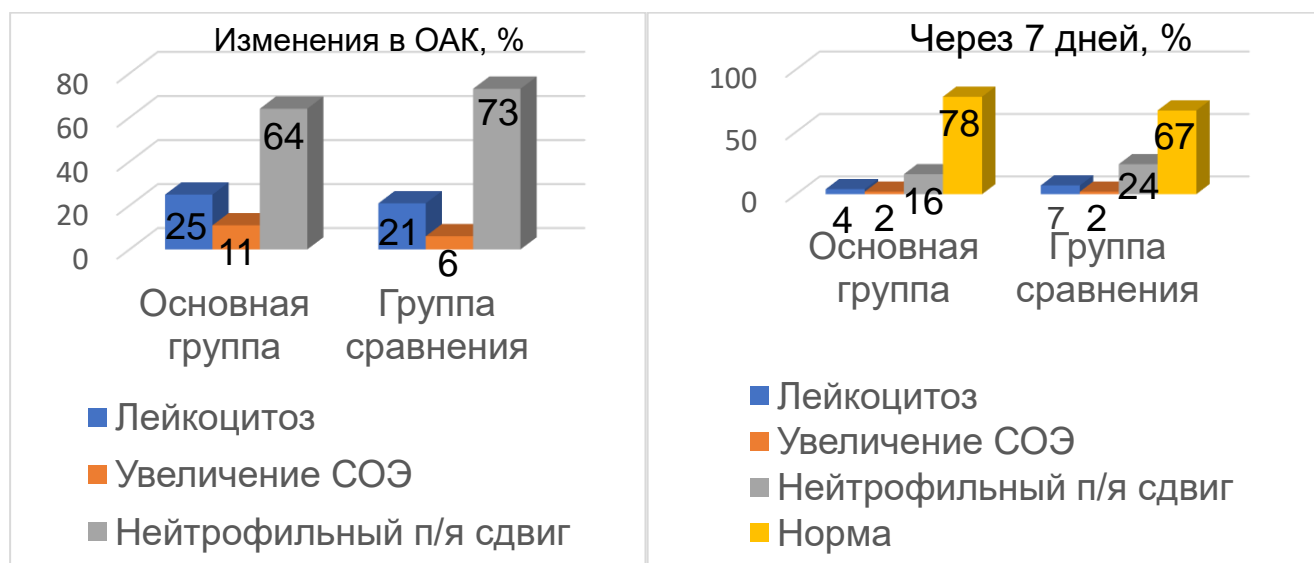
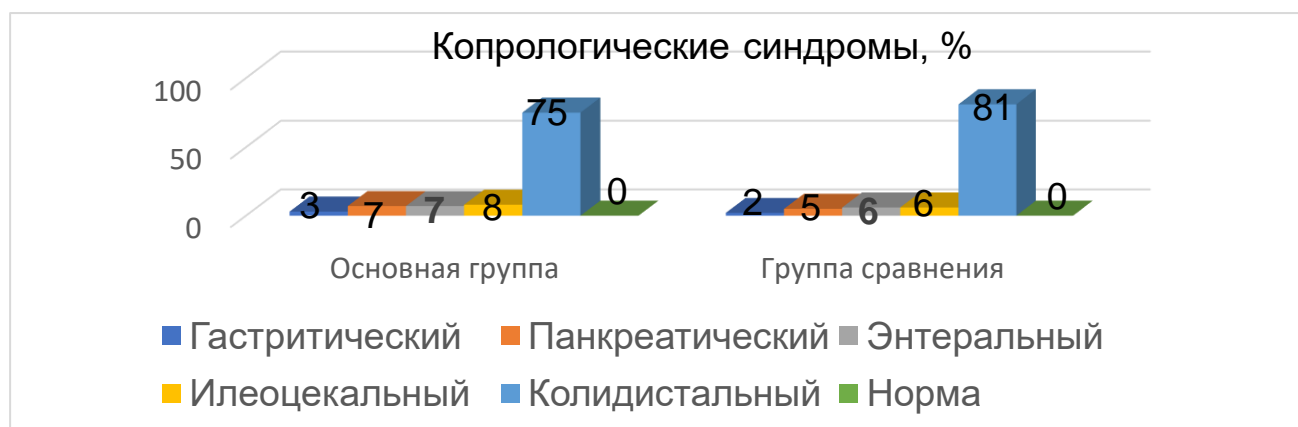


Рисунок 12 — Динамика изменений ОАК у детей с бактериальными ОКИ

Нами были оценены копрологические синдромы у детей на момент поступления и через 7 дней после начала этиотропной терапии. Были оценены следующие копрологические синдромы: гастритический, панкреатический, энтеральный, илеоцекальный, колидистальный. Данные представлены на рисунке (Рисунок 13).



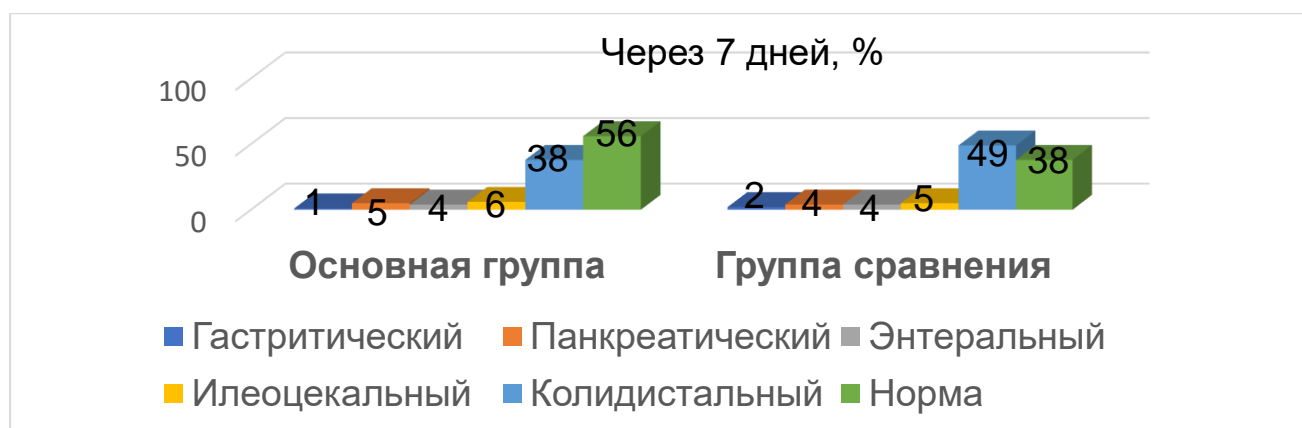


Рисунок 13 — Динамика копрологических синдромов у детей с бактериальными ОКИ

Резюме по главе 3

Таким образом, ведущим копрологическим синдромом при поступлении был колидистальный (75% и 81%). При оценке копрологических синдромов в динамике через 7 дней вариант нормы отмечен у 56% и 38% детей.

Таким образом, у 68,7% детей основной группы и у 71,2% группы сравнения был отмечен хороший терапевтический эффект, а у 31,3% детей основной группы и у 28,8% детей группы сравнения эффективность терапии оценена как удовлетворительная, замены антибактериального препарата не потребовалось, что было признано как отсутствие неудовлетворительного эффекта от лечения.

Отмечены преимущества нифуроксазида в более быстром купировании рвоты.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОКИ

4.1. Этиологическая структура ОКИ у детей

Всего в исследовании приняли участие 124 ребенка, из них 84 больных ОКИ детей (основная группа, которая состояла из подгруппы ИН (пациенты, получавшие нифуроксазид) и подгруппы ИЦ (пациенты, получавшие цефалоспорин III поколения) и 40 условно здоровых детей (группа контроля)).

Среди детей в данной выборке дети 1-5 лет составили: в подгруппе ИН — 35 детей (73%), в подгруппе ИЦ — 21 ребенок (60%) и в контрольной группе — 24 ребенка (60%) соответственно. Дети 6-14 лет составили: в подгруппе ИН — 13 детей (27%), в подгруппе ИЦ — 15 детей (40%) и в контрольной группе — 16 детей (40%) соответственно. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке (Рисунок 14).

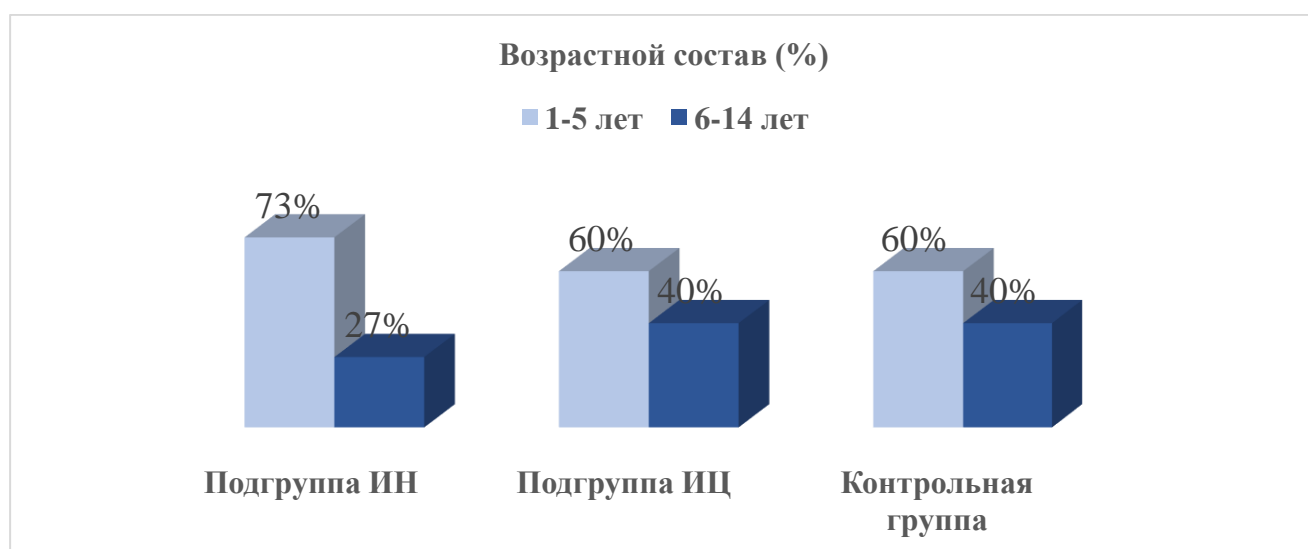


Рисунок 14 — Возрастная характеристика пациентов всех групп (n=124)

Этиологическая структура бактериальных ОКИ: сальмонеллез был верифицирован у 16 (33%), в комбинациях с рота- и норовирусами у 12 (25%), шигеллёз у 8 (17%), и у 12 (25%) детей идентифицировать возбудитель не удалось. Этиологическая структура бактериальных ОКИ в подгруппе детей, получавших нифуроксазид, представлена на рисунке (Рисунок 15).



Рисунок 15 — Этиологическая структура ОКИ у детей, получавших нифуроксазид (n=48)

Этиологическая структура бактериальных ОКИ в подгруппе детей, получавших цефалоспорины 3 поколения, была представлена следующим образом: сальмонеллез был верифицирован у 16 (44%), в комбинациях с рота- и норовирусами у 8 (22%), шигеллёз у 8 (22%), и у 4 (12%) детей идентифицировать возбудитель не удалось.

По преморбидному фону и сопутствующим заболеваниям сравниваемые группы были вполне сопоставимы.

Этиологическая структура бактериальных ОКИ у детей, получавших цефалоспорины 3 поколения, представлена на рисунке (Рисунок 16).



Рисунок 16 — Этиологическая структура ОКИ у детей, получавших цефалоспорины 3 поколения (n=36)

4.2. Динамика клинических симптомов бактериальных ОКИ в зависимости от проводимой терапии

Клиническая характеристика выборки представлена в таблице (Таблица 7).

Таблица 7 — Клиническая характеристика участников исследования

Клинические характеристики участников исследования			
Показатель	Дети, получавшие нифуроказид (n=48)	Дети, получавшие препарат группы цефалоспоринов (n=36)	Здоровые дети (группа К) (n=40)
Возраст, лет	3,8 ± 1,4	4,6 ± 2,0	4,6 ± 1,8
Число мальчиков, n (%)	17 (35)	24 (67)	16 (40)
ИМТ, кг/м ²	17,3 ± 1,6	16,8 ± 2,5	16,4 ± 2,2
Наличие кров в стуле, n (%)	20 (42)	12 (33)	0
Наличие слизи в стуле, n (%)	48 (100)	36 (100)	0
Рвота, n (%)	48 (100)	36 (100)	0
Сроки госпитализации от начала заболевания, сут	1,7 ± 0,7	1,9 ± 0,6	-
Salmonella spp, n (%)	16 (33)	16 (44)	0
Shigella spp, n (%)	8 (17)	8 (22)	0
Сочетанная вирусно-бактериальная	12 (25)	8 (22)	0
Возбудитель не идентифицирован	12 (25)	12 (33)	0
Длительность стационарного лечения	4,7 ± 2,1	6,7 ± 1,5	-

*- различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Несмотря на то, что в подгруппе, получавшей нифуроксазид, и группе контроля доля мальчиков была значительно ниже (35% и 40% соответственно), данный факт не играет решающего значения в дальнейшем анализе, так как нами были учтены близкий средний возраст сравниваемых групп больных, а также различия в антропометрических показателях (индекс массы тела). Все пациенты на момент включения в исследование имели клинические проявления, характерные для бактериальной ОКИ, в том числе «колитный» стул выявлен у 100%, примеси слизи и крови в стуле (гемоколит у 42 и 33% детей), в сочетании с другими симптомами, типичными для ОКИ. Исходная частота стула составила $5,9 \pm 2,4$ эпизодов в сутки в подгруппе детей, получавших нифуроксазид (ИН), и $6,7 \pm 1,9$ в подгруппе детей, получавших цефалоспорины (ИЦ). Продолжительность основных клинических симптомов ОКИ представлена в таблице (Таблица 8).

Таблица 8 — Длительность основных клинических симптомов ОКИ в группах сравнения после начала антибактериальной терапии (в сутках)

Длительность основных клинических симптомов острой кишечной инфекции в группах сравнения после начала антибактериальной терапии (в сутках)										
Параметры сравнения	Дети, получавшие нифуроксазид (n=48)					Дети, получавшие препарат группы цефалоспоринов (n=36)				
	m	sd	med	max	min	m	sd	med	max	min
Температура выше 37,0 С°	6,0	6,8	4,8	16,0	0,0	12,0	13,6	3,6	20,0	8,0
Рвота	4,0	3,2	2,4	8,0	0,0	8,0	8,8	4,0	20,0	0,0
Диарея	12,0	14,4	4,4	16,0	8,0	20,0	20,8	5,6	32,0	8,0
Интоксикация	6,0	7,2	3,2	12,0	4,0	16,0	18,4	7,6	36,0	8,0
Эксккоз	4,0	4,0	0,8	8,0	0,0	8,0	7,6	2,4	12,0	4,0
Боли в животе	12,0	12,0	4,8	16,0	0,0	16,0	16,8	2,8	20,0	12,0
m - среднее, sd - стандартное отклонение, med - медиана, max - максимальное значение, min - минимальное значение.										

4.3. Состояние микробиоты кишечника у детей с бактериальными ОКИ

Для оценки состояния микробиоты толстой кишки пациентам с бактериальными ОКИ проводилось молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования бактериальных генов 16S рРНК.

В нашем исследовании был использован индекс Шеннона. Альфа-разнообразие микробиоты участников с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в подгруппе, получавшей нифуроксазид (ИН), до начала лечения было статистически значимо снижено по сравнению со здоровыми детьми из группы контроля ($p = 0,0036$). Данное снижение на фоне кишечной инфекции может быть связано как с увеличением представленности отдельных бактериальных таксонов, так и со снижением уровня некоторых таксонов вследствие диареи, воспалительных процессов, изменениями питания и другими изменениями.

Анализ представленности условно-патогенных семейств бактерий важен для понимания их вклада в альфа-разнообразие микробиома. Увеличение доли этих бактерий может указывать на дисбаланс микрофлоры и потенциально способствовать развитию заболеваний. Для того, чтобы оценить вклад увеличения доли бактерий-оппортунистов в снижение альфа-разнообразия, был проведен анализ представленности каждого из отдельных бактериальных условно-патогенных семейств: Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, Veillonellaceae, Aeromonadaceae, Streptococcaceae, Moraxellaceae, Fusobacteriaceae (Рисунок 17).

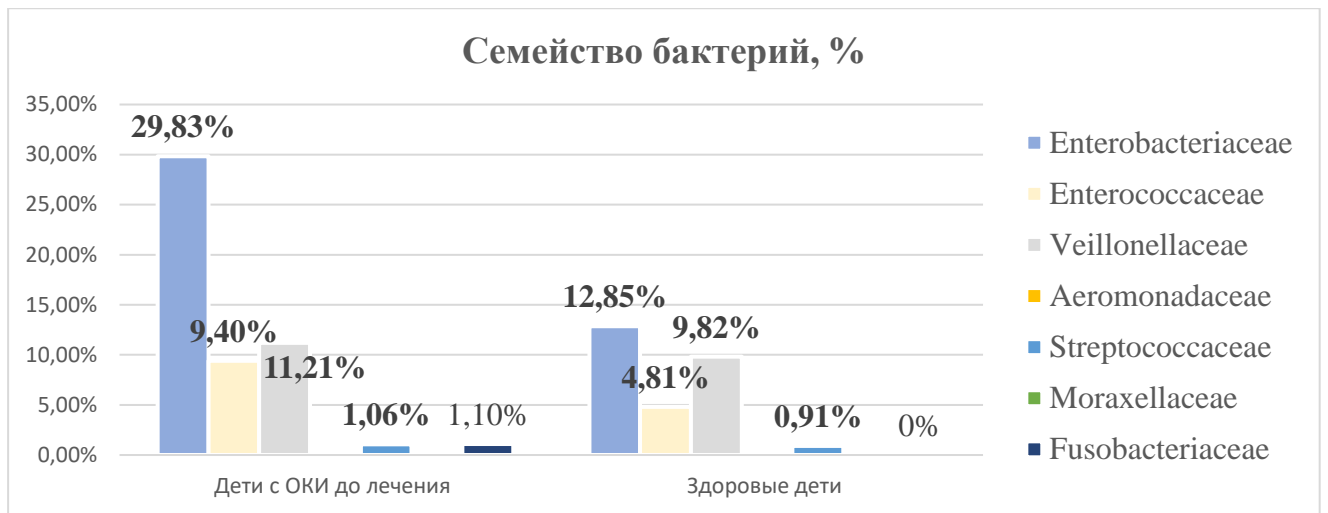


Рисунок 17 — Микробиота кишечника детей с ОКИ до лечения и у здоровых детей на уровне семейства

Для каждого семейства для того, чтобы проверить гипотезу о его более высокой медианной представленности у больных детей до лечения по сравнению со здоровыми детьми, был вычислен односторонний критерий Вилкоксона.

Полученные данные указывают на значимую ассоциацию между повышенной представленностью семейства *Fusobacteriaceae* и острыми кишечными инфекциями (ОКИ) у детей. Так, представленность *Fusobacteriaceae* была значимо выше у детей с ОКИ ($p = 0,0354$). Данный род не детектировался ни у одного из здоровых детей, но наблюдался у 12 пациентов из основной группы до лечения. Это подчеркивает его потенциальную роль в развитии или индукции ОКИ. Представленность других семейств между основной группой и группой контроля статистически значимо не различалась. Однако рассмотрение наиболее представленных бактериальных семейств в каждом образце показало, что имеют место быть спорадически высокие представленности отдельных редких оппортунистических семейств. Это говорит о разнообразном характере нарушений баланса микробиоты кишечника, потенциально ассоциированного с ОКИ у детей.

Также была проанализирована суммарная доля уровней относительно представленности вышеперечисленных семейств и ее отношение к доле остальных — комменсальных (за исключением нескольких таксонов, отнесенных к

техногенным контаминантам). В результате проведенного анализа было обнаружено, что отношение доли условно патогенных семейств к доле комменсальных микроорганизмов было значимо снижено у детей больных ОКИ ($36,8 \pm 1,38$ у детей с ОКИ, $0,96 \pm 0,84$ у здоровых детей, односторонний тест Вилкоксона, $p = 0,0361$) (Рисунок 18).

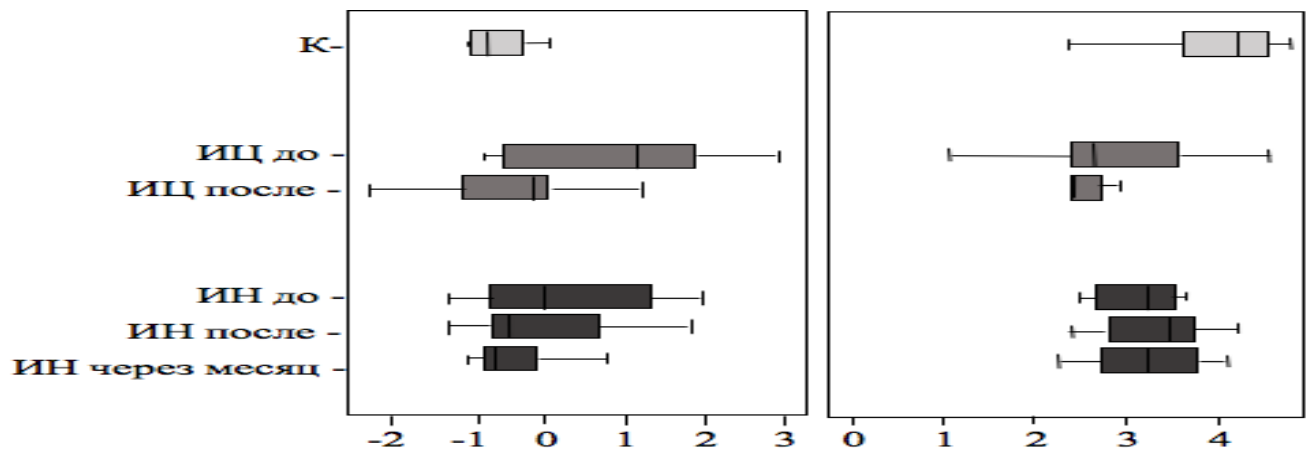


Рисунок 18 — Динамика логарифма отношения доли условно-патогенных и комменсальных семейств, а также альфа-разнообразия (индекса Шеннона) в микробиоте участников исследования

Таким образом, уже в первые дни острых кишечных инфекций (ОКИ), до начала лечения, значимо сокращается разнообразие микробиоты по сравнению со здоровыми детьми ($p = 0,0036$ для индекса Шеннона, $p = 0,0042$ для индекса Chao1) (Рисунок 19).

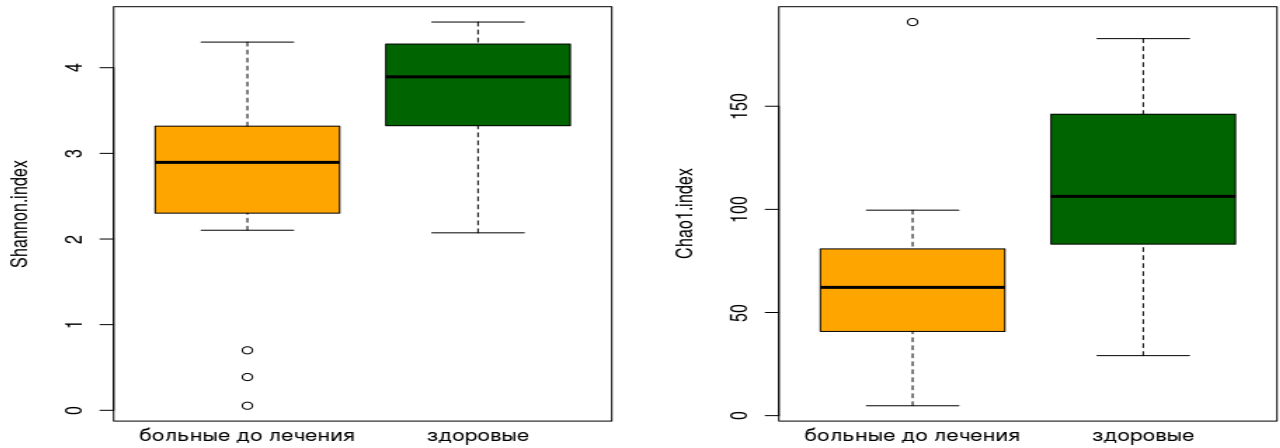


Рисунок 19 — Видовое разнообразие микробиоты кишечника в дебюте ОКИ и у здоровых детей

В дебюте ОКИ значительно возростала доля условно патогенных семейств: *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Bacteroidaceae* к доле комменсальных микроорганизмов *Ruminococcaceae* и *Veillonellaceae*.

4.4. Изменение микробиоты, ассоциированные с приемом нифуроксазида

У детей с ОКИ, получавших нифуроксазид, индекс Шеннона был ниже, чем в группе здоровых детей ($p = 0,0044$). При лечении нифуроксазидом значение индекса Шеннона выросло до ($p = 0,0024$), что статистически значимо не отличается от данных контрольной группы ($p = 0,1593$). Через 1 месяц после перенесенной ОКИ у детей, получавших нифуроксазид, индекс Шеннона составил ($p = 0,9453$), а у здоровых детей ($p = 0,2370$), что статистически незначимо.

Так же, как и в основной группе до начала лечения, в подгруппе, принимавшей нифуроксазид, наблюдалось повышение доли семейства *Fusobacteriaceae* относительно представленности микроорганизма в микробиоте детей группы контроля ($p = 0,0139$, критерий Манна-Уитни). Как сразу после, так и через один месяц после окончания лечения, значимых отличий в представленности микроорганизма между основной группой и группой контроля не было ($p > 0,05$). Снижение доли этого семейства в образцах участников группы,

получавшей нифуроксазид, за время лечения было близким к статистически значимому ($p = 0,0528$, парный критерий Вилкоксона при сравнении образцов, взятых до и сразу после окончания интервенции).

Отличий в представленности других семейств условно патогенных бактерий у детей подгруппы, получавшей нифуроксазид, и здоровых детей не наблюдалось. Также в подгруппе, получавшей нифуроксазид, не было выявлено изменений доли этих микроорганизмов во времени.

Анализ доли условных патогенов в логарифмической шкале в подгруппе, получавшей нифуроксазид, не показал значительного изменения этого соотношения ни в одной из временных точек по сравнению со здоровыми участниками ($p > 0,05$). Отличие от здоровых детей по этому признаку в первой точке было близко к порогу значимости ($p = 0,0797$). Анализ динамики этого показателя внутри самой группы не обнаружил статистически значимого уменьшения его со временем.

На фоне терапии нифуроксазидом возрастало и восстанавливалось разнообразие видов микроорганизмов (альфа-разнообразие) уже к моменту завершения курса антибиотикотерапии (Рисунок 20).

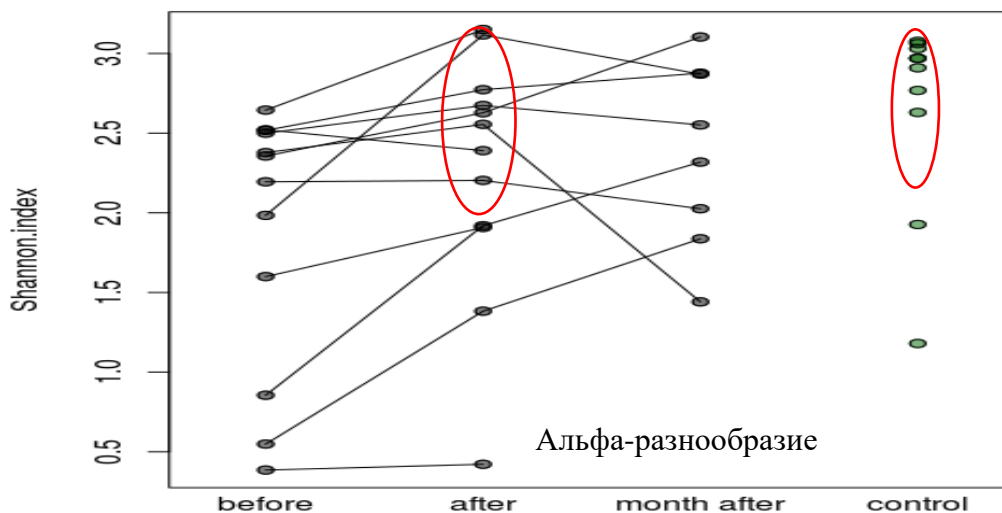


Рисунок 20 — Динамика видового разнообразия микробиоты на фоне терапии нифуроксазидом (альфа-разнообразие)

Динамика видового разнообразия микробиоты на фоне терапии нифуроксазидом (Бета-разнообразие) представлено на рисунке (Рисунок 21).

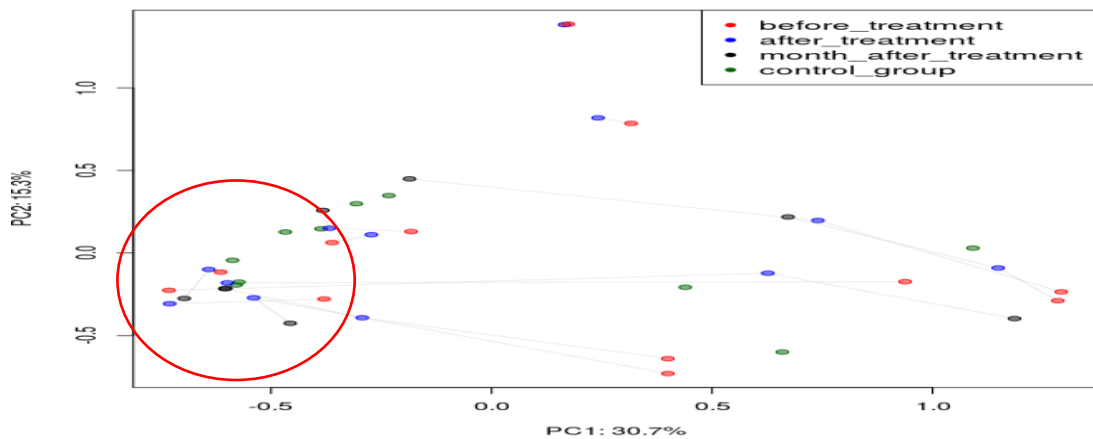


Рисунок 21 — Динамика видового разнообразия микробиоты на фоне терапии нифуроксазидом

4.5. Изменение микробиоты, ассоциированные с приемом цефалоспоринов

Альфа-разнообразие микробиоты кишечника детей из подгруппы, получавшей цефалоспорины, до начала лечения было снижено по сравнению с показателем у здоровых детей ($p = 0,0014$). В отличие от подгруппы, получавшей нифуроксазид, разнообразие микробиоты у этой подгруппы не восстанавливалось за время лечения: статистически значимых изменений после лечения не выявлено ($p = 0,25$), значимое снижение по сравнению со здоровыми детьми из группы контроля сохранилось ($p = 0,0117$).

При приеме цефалоспоринов выявлено значимое уменьшение *Enterobacteriaceae* ($p = 0,0488$).

Доля условных патогенов по отношению ко всем остальным таксонам была статистически значимо выше у больных детей до начала лечения в сравнении с

аналогичным показателем у здоровых детей ($p = 0,0488$). Однако она снизилась в ходе лечения до значений, характерных для здоровых детей ($p = 0,0273$).

К моменту окончания терапии цефалоспоридами разнообразие видов микроорганизмов (альфа-разнообразие) значимо не изменялось, сохранялись исходно выявленные нарушения, а именно: повышенная доля условно-патогенных видов и низкий уровень комменсалов (Рисунок 22).

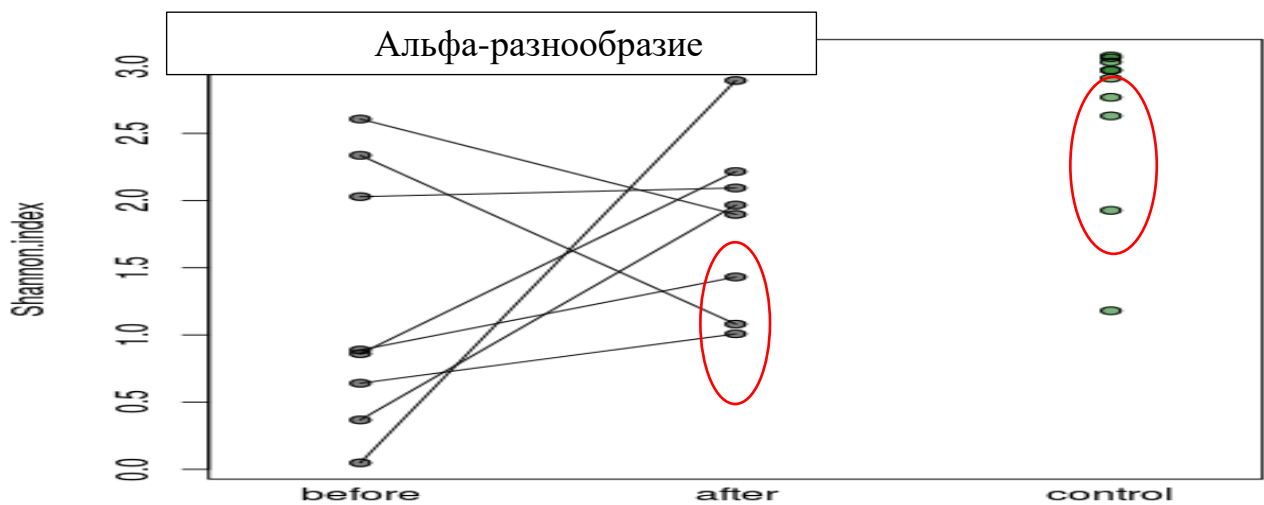


Рисунок 22 — Динамика видового разнообразия микробиоты на фоне терапии цефалоспоридами

Динамика видового разнообразия микробиоты на фоне терапии цефалоспоридами (бета-разнообразие) представлено на рисунке (Рисунок 23).

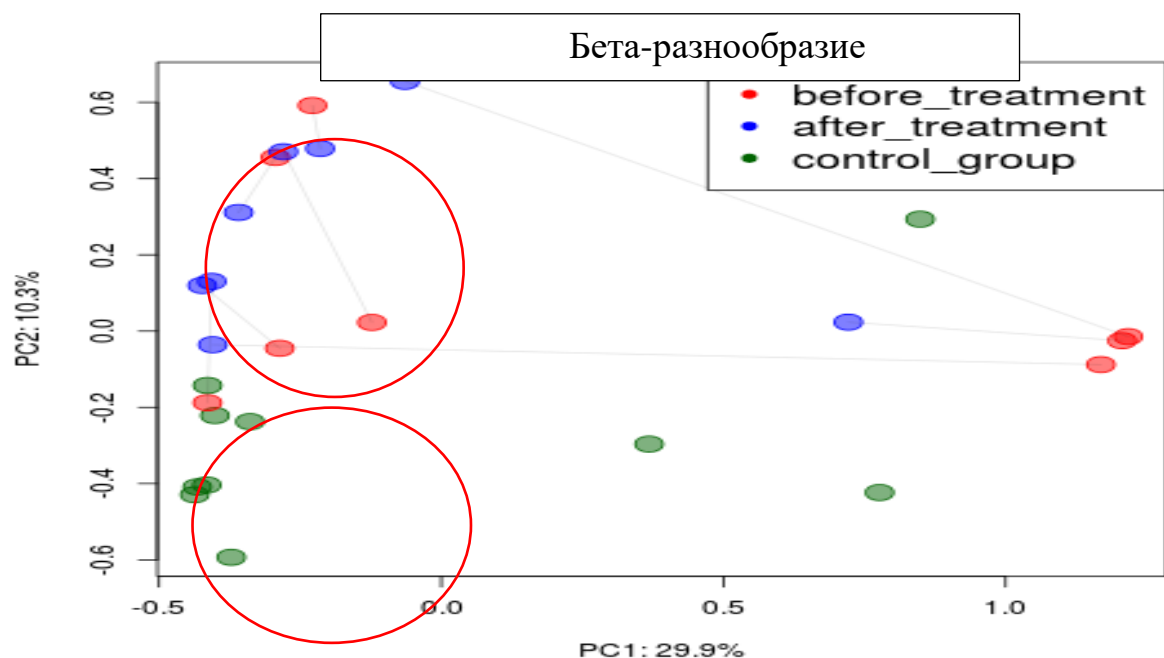


Рисунок 23 — Динамика видового разнообразия микробиоты на фоне терапии цефалоспоринами

После лечения выросла доля бактерий родов *Parvimonas* *Lactobacillus zeae*. Снизилась доля вида *Vifidobacterium*. Осталась сниженной доля рода *Coprococcus* семейства *Christensenellaceae*. Отмечено повышение потенциала устойчивости к антибиотикам бета-лактаминового ряда.

Резюме по главе 4

Состояние микробиоты кишечника у детей при ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии в первые дни заболевания характеризуется значимым сокращением разнообразия микробиоты по сравнению со здоровыми детьми.

В дебюте ОКИ значительно возрастала доля условнопатогенных семейств *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Bacteroidaceae* к доле комменсальных микроорганизмов *Ruminococcaceae* и *Veillonellaceae*.

На фоне терапии нифуроксазидом возрастало и восстанавливалось разнообразие видов микроорганизмов (альфа-разнообразие) уже к моменту завершения курса антибиотикотерапии.

При применении цефалоспоринов III поколения в лечении ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии сохранялись исходно выявленные нарушения: повышенная доля условно-патогенных видов и низкий уровень комменсалов (*Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Christensenellaceae*), а также возрастал метаболический потенциал устойчивости к антибиотикам бета-лактамного ряда.

Таким образом, несомненными преимуществами терапии инвазивных ОКИ препаратом нифуроксазид являются: восстановление богатства микробиоты, меньшее негативное влияние на нормофлору, а также отсутствие роста потенциала лекарственной устойчивости.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С *CL. DIFFICILE* — АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕЙ ЛЕГКОЙ ФОРМЫ НА ФОНЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОРИ

Исследование проводилось на базе инфекционного отделения Химкинской центральной клинической больницы в период 2021-2023гг.

В рамках исследования были отобраны пациенты с различной инфекционной патологией, которым в качестве этиотропной терапии назначались препараты из группы цефалоспоринов III поколения и у которых в первые трое суток после начала приема данного антибиотика отмечено учащение стула и изменение его консистенции. Всем детям был проведен экспресс-тест на определение токсина А и В *Clostridium difficile* в кале, на основании чего выявлена *Cl. difficile*-ассоциированная диарея легкой степени тяжести.

Таким образом, было отобрано 30 пациентов, 24 из которых составили основную группу (данная группа была поделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа — 12 детей, которые получали в качестве этиотропной терапии препарат из группы Цефалоспоринов III поколения в комбинации с пробиотиком *Saccharomyces boulardii* и 2 подгруппа – 12 детей, которые получали в качестве этиотропной терапии препарат из группы Цефалоспоринов III поколения без *Saccharomyces boulardii*). А также 6 условно здоровых детей из группы контроля, которые не получали антибактериальную терапию за последние три месяца.

Все сравниваемые группы были вполне сопоставимы по основным параметрам.

Участники были распределены на 2 группы по возрастам: от 1 года до 5 лет и от 6 до 14 лет соответственно. Большую часть составили дети в группе 1-5 лет — 8 детей (70%) в 1 подгруппе, 9 детей (74%) во 2 подгруппе и 5 детей (80%) из группы контроля. Распределение пациентов по возрастам представлено на рисунке (Рисунок 24).

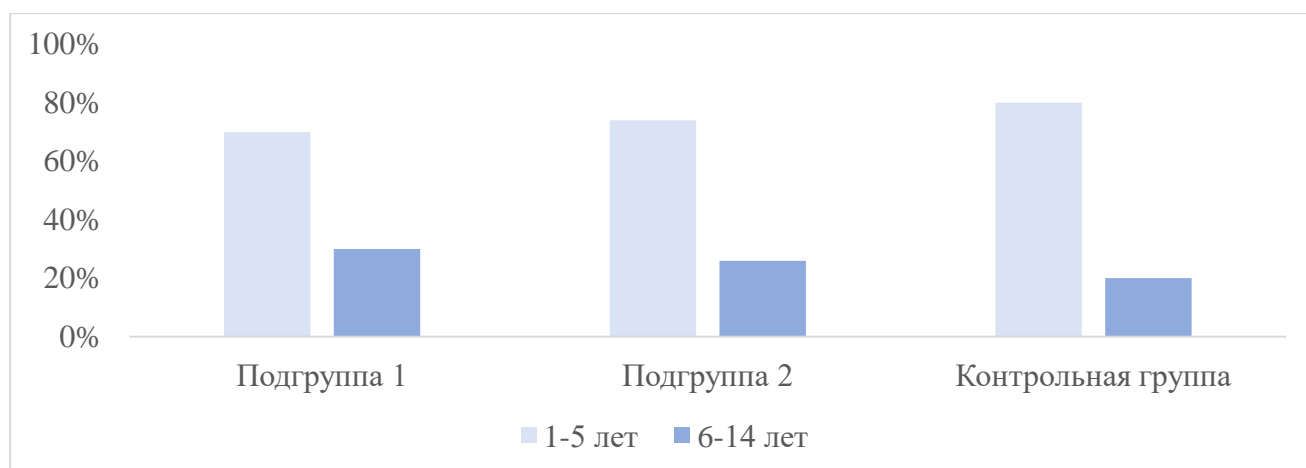


Рисунок 24 — Возрастная характеристика участников исследования

Изменение характера стула в зависимости от получаемой пациентом терапии.

Большая часть участников исследования на момент поступления в стационар имела нормальную консистенцию стула — 10 (83,3%) из 12 участников, которые получали препарат из группы цефалоспоринов III поколения с пробиотиком *saccharomyces boulardii* и 9 (75%) из 12 участников, которые получали препарат из группы цефалоспоринов III поколения без *saccharomyces boulardii*. Анализ изменений консистенции стула проводился по Бристольской шкале. Так, 10 (84%) детей из подгруппы 1 имели нормальную консистенцию стула (3-4 тип по бристольской шкале), и 9 (75%) детей из подгруппы сравнения. Данные о консистенции стула у детей до приема антибактериальной терапии представлены на рисунке (Рисунок 25).

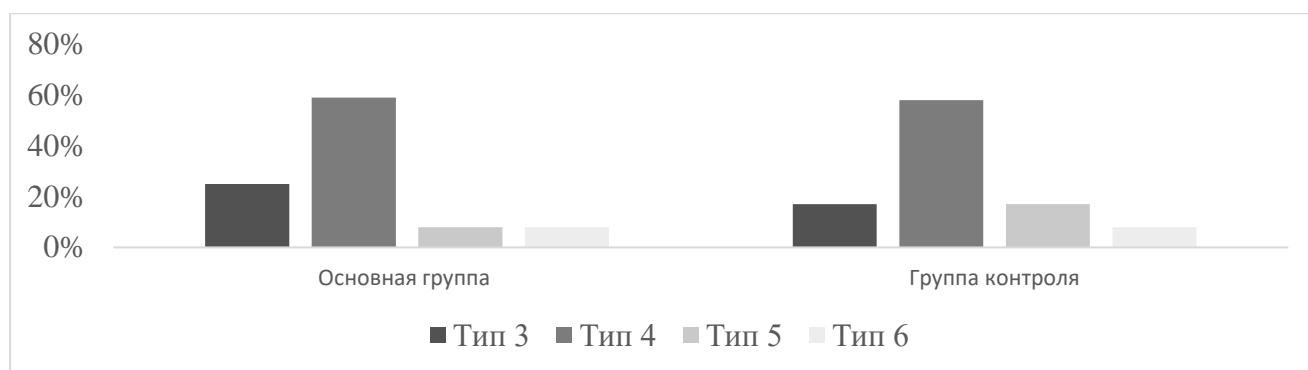


Рисунок 25 — Оценка консистенции кала по Бристольской шкале до назначения антибактериальной терапии

После начала антибактериальной терапии консистенция стула участников из основной группы, получавших антибактериальную терапию, стала более жидкой. Данное изменение характера стула наиболее вероятно связано с приемом антибактериального препарата. Выраженность этого эффекта не зависела статистически значимо от того, принимал пациент *saccharomyces boulardii* или нет (Рисунок 26).

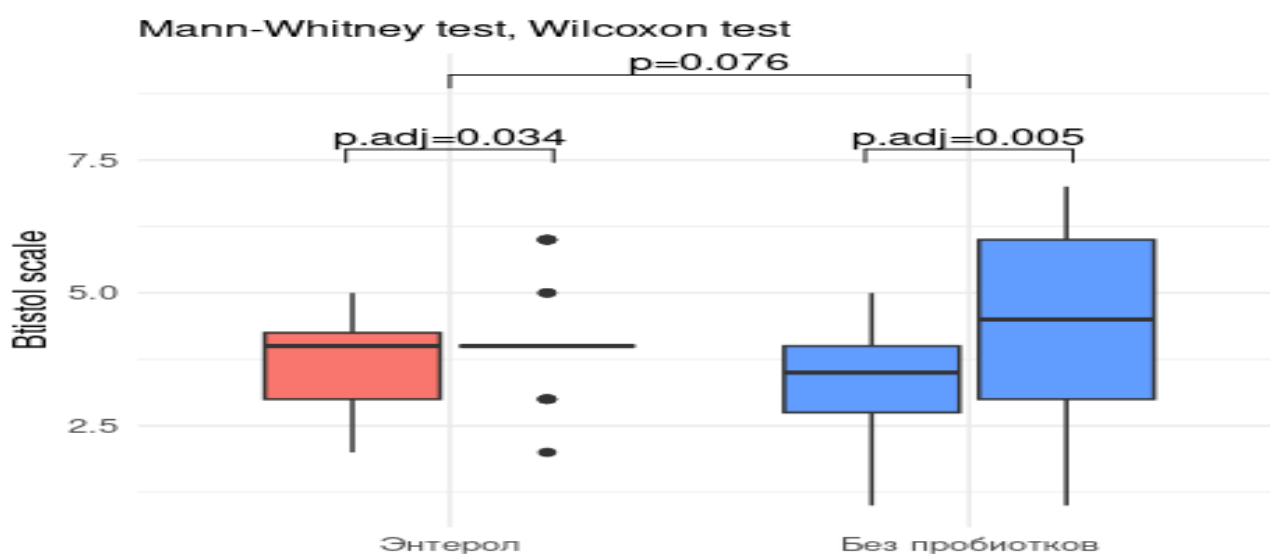


Рисунок 26 — Изменение консистенции стула

Консистенция оценена по Бристольской шкале от 1 до 7. Чем больше значение, тем более жидкий стул. Значение 3 и 4 соответствуют нормальной консистенции стула.

Анализ отклонения значений от нормы показал значимое улучшение в группе *saccharomyces boulardii* ($p=0,09$, критерий Мак Немара) и не выявил улучшений у пациентов, не принимавших пробиотик ($p=0,169$). Влияние *saccharomyces boulardii* было статистически значимо ($p=0,005$, точный тест Фишера).

Так, изменение консистенции стула произошло у всех детей первой и второй подгрупп после начала антибактериальной терапии. Данные о консистенции стула у детей после назначения антибактериальной терапии представлены на рисунке (Рисунок 27).

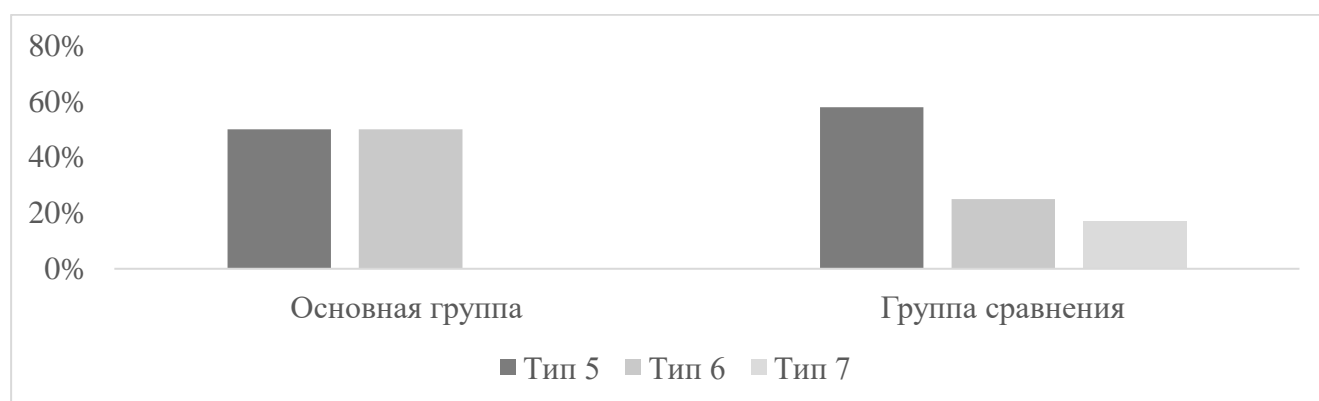


Рисунок 27 — Оценка консистенции кала по Бристольской шкале после назначения антибактериальной терапии

У всех пациентов отмечалось учащение стула от 3 до 5 раз в сутки. У детей из первой подгруппы, которая получала цефалоспорины III поколения с *Saccharomyces boulardii*, количество дефекаций составило 3 раза в сутки у 9 (75%)

детей и 4 раза в сутки у 3 (25%) детей соответственно, а у детей, которые получали цефалоспорины III поколения без *Saccharomyces boulardii*, стул был учащен до 5 раз в сутки. Данные представлены на рисунке (Рисунок 28).

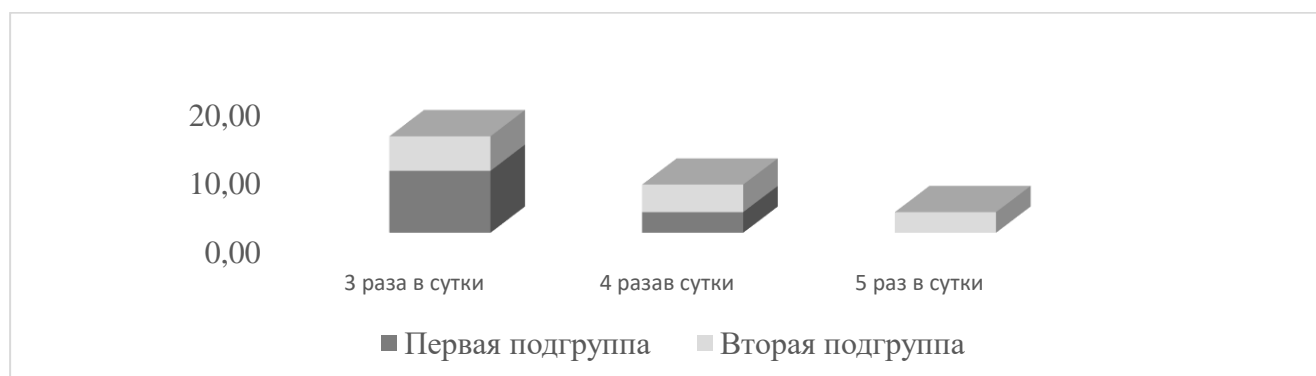


Рисунок 28 — Количество дефекаций у детей в сутки

Таким образом, среди пациентов, получавших пробиотический препарат, частота побочных эффектов от антибактериальной терапии, включая появление и учащение жидкого стула, была достоверно реже, чем у пациентов, не получавших пробиотики.

Слизь в кале отмечалась у 6 (50%) детей из первой подгруппы и у 8 (67%) детей из второй подгруппы. В копрограмме лейкоциты ≥ 10 в поле зрения выявлены у 8 (67%) детей из первой подгруппы и у 10 (83%) детей из второй подгруппы (Рисунок 29).

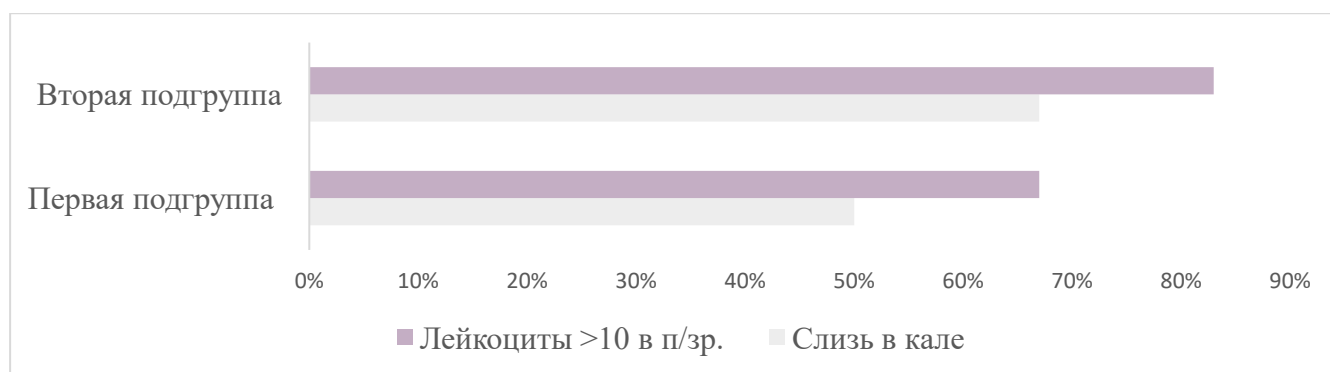


Рисунок 29 — Воспалительные изменения по данным копрограммы

5.1. Динамика клинических симптомов у детей с *Cl. Difficile*-ассоциированной диареей

Также нами были оценены такие симптомы, как снижение аппетита, вздутие живота и боль в животе. У детей из первой подгруппы, которые получали терапию цефалоспоринами III в комбинации с *saccharomyces boulardii*, реже отмечались вышеизложенные жалобы (Рисунок 30).

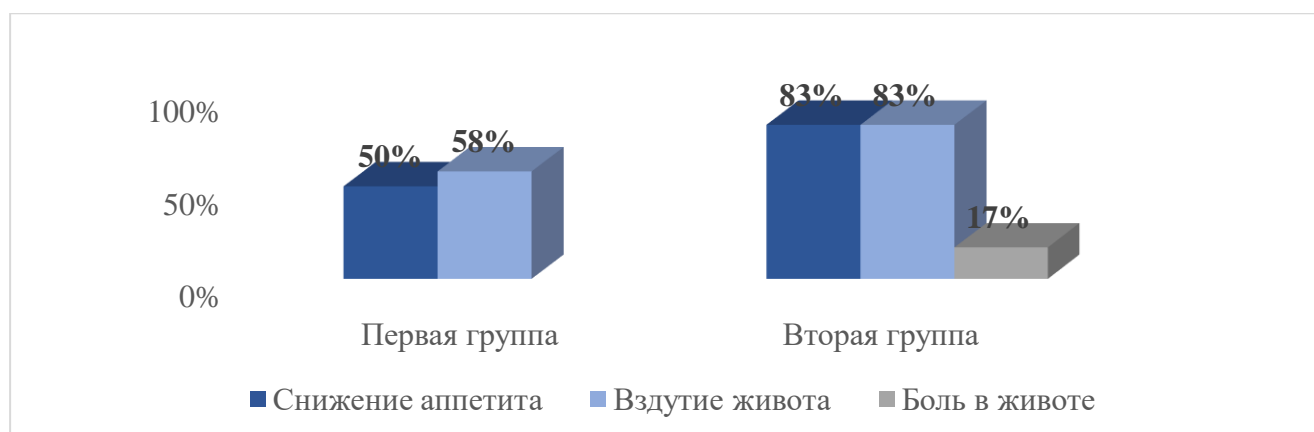


Рисунок 30 — Частота возникновения различных кишечных симптомов

5.2. Характеристика микробиоты детей при *Cl. Difficile*-ассоциированной диарее

Количество микробов на образец оценивалось по результатам количественной ПЦР (qPCR) с использованием тест системы для контроля качества метагеномных исследований на общее содержание гена 16S рРНК бактерий. Оценено суммарное количество микробов в образце (см. Рисунок 31).

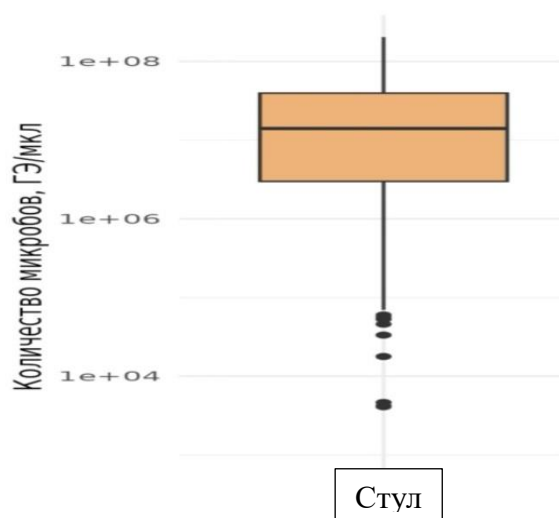


Рисунок 31 — Суммарное количество микробов в образце стула

Таким образом, с учетом аналитических характеристик метода секвенирования и глубины покрытия в 10 тысяч ридов, достоверно оцениваются высоко представленные таксоны.

Пропорции микробов в образцах стула представлены на рисунке (Рисунок 32).

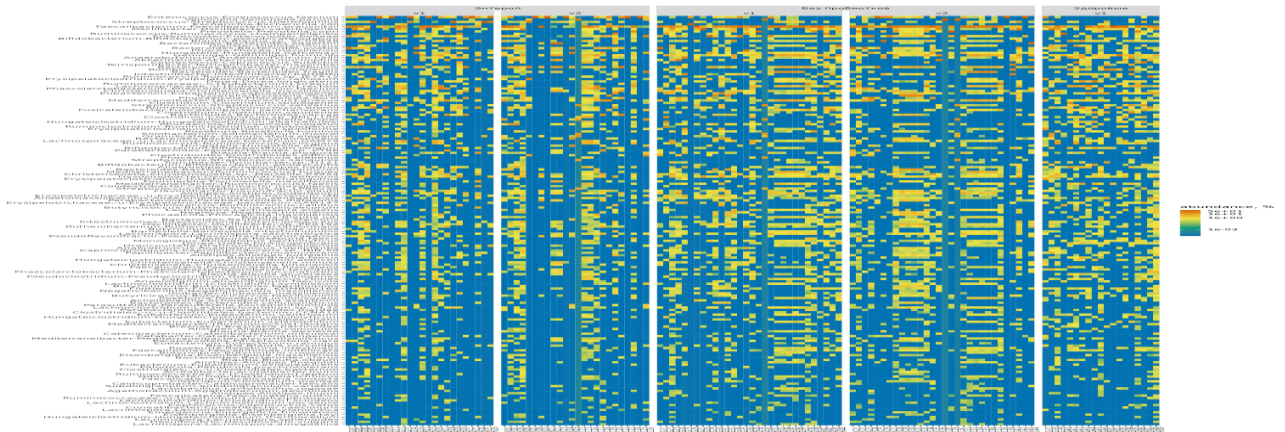


Рисунок 32 — Тепловая карта пропорций основных видов микробов в образцах микробиоты стула

Анализ образцов, собранных до назначения антибактериальной терапии, и его сравнение с микробиотой здоровых детей.

До назначения антибактериальной терапии количество микробов в образцах стула у здоровых детей и у больных существенно не отличалось (Рисунок 33).



Рисунок 33 — Отличия по количеству микробов в образцах стула здоровых детей и пациентов

Нами проведено сравнение образцов пациентов, собранных до начала лечения (без разделения на группы), и образцов здоровых детей по альфа-

разнообразию, пропорциям микробов и бета-разнообразию Брея-Кертиса (Рисунок 34).

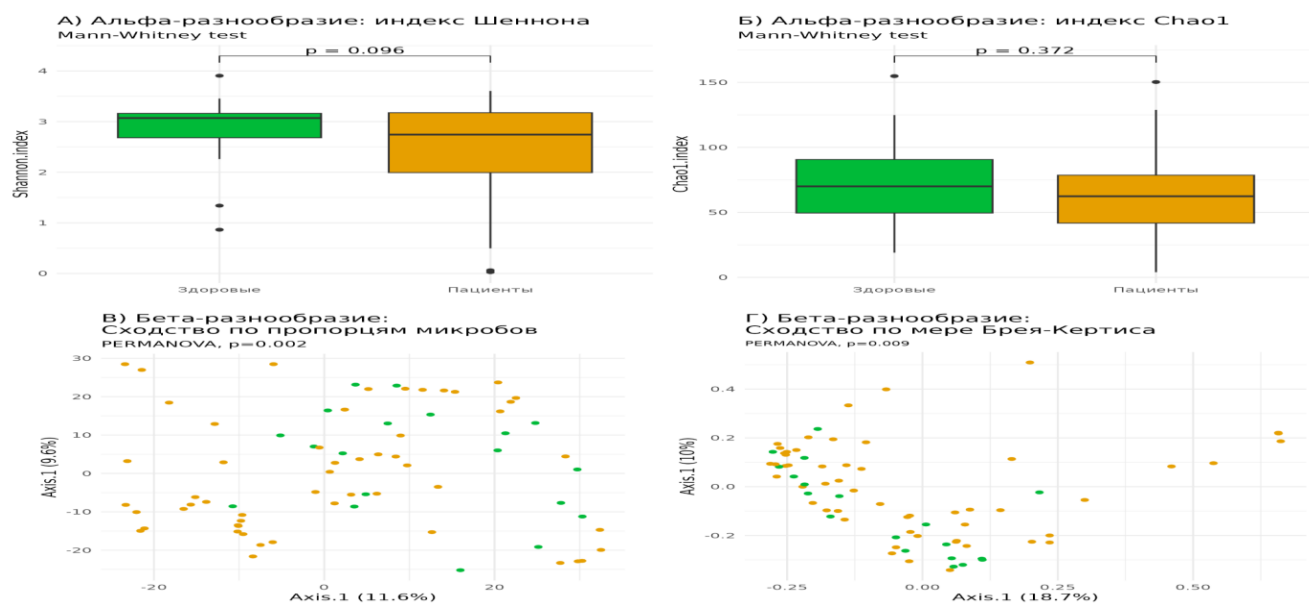


Рисунок 34 — Сравнение микробиоты стула пациентов до лечения и здоровых детей по альфа-разнообразию и бета-разнообразию (желтый — пациенты, зеленый — здоровые)

Отличие наблюдается как по расстоянию Эйтчисона, которое характеризует сходство пропорций основных микробов, так и по мере Брея-Кертиса, характеризующей сходство образцов по всем найденным микробам. Однако статистически значимых отличий в альфа-разнообразии между больными и здоровыми получено не было (Таблица 9).

Таблица 9 — Статистическая значимость различий микробиоты пациентов до лечения и здоровых детей

Показатель	Метод сравнения	Способ оценки показателя	р-значение (p < 0,05)
Альфа-разнообразие	Критерий Манна-Уитни	Индекс Шеннона	0,096
		Индекс Chao1	0,372

Продолжение таблицы 9

Пропорции микробов	PERMANOVA	Расстояние Эйчисона	0,001
Бета- разнообразии Брея-Кертиса	PERMANOVA	Бета-разнообразие Брея-Кертиса	0,007

Для выяснения причин различий в пропорциях микробиоты каждого сайта у пациентов до лечения и здоровых детей проведен анализ при помощи метода ближайшего баланса. Были вычислены различия между средней микробиотой здоровых и больных детей. Оно затрагивало все микробы. Это следствие того, что сумма долей всех микробов 100% и различия в абсолютном количестве даже одного микроба влечет различия в представленности всех микробов. Однако можно выделить группы микробов со схожими различиями. Для каждого микроба были вычислены, на сколько порядков отличается его доля у больных и здоровых, определили среднее отличие, а затем разбили микробы на три группы:

1. Которые отличались у больных и здоровых примерно так же, как в среднем по всем микробам.
2. Которые отличались у больных и здоровых сильнее, чем в среднем по всем микробам, и их больше у здоровых.
3. Которые отличались у больных и здоровых сильнее, чем в среднем, и их больше у больных.

Доли микробов, ассоциированных со здоровьем и с заболеванием в каждом из образцов. Соотношение этих микробов в каждом из образцов можно выразить в виде так называемого баланса этих групп микробов — величины, характеризующей, на сколько порядков, в среднем, доля микробов, ассоциированных с заболеванием, больше, чем микробов, ассоциированных со здоровьем (Рисунок 35).

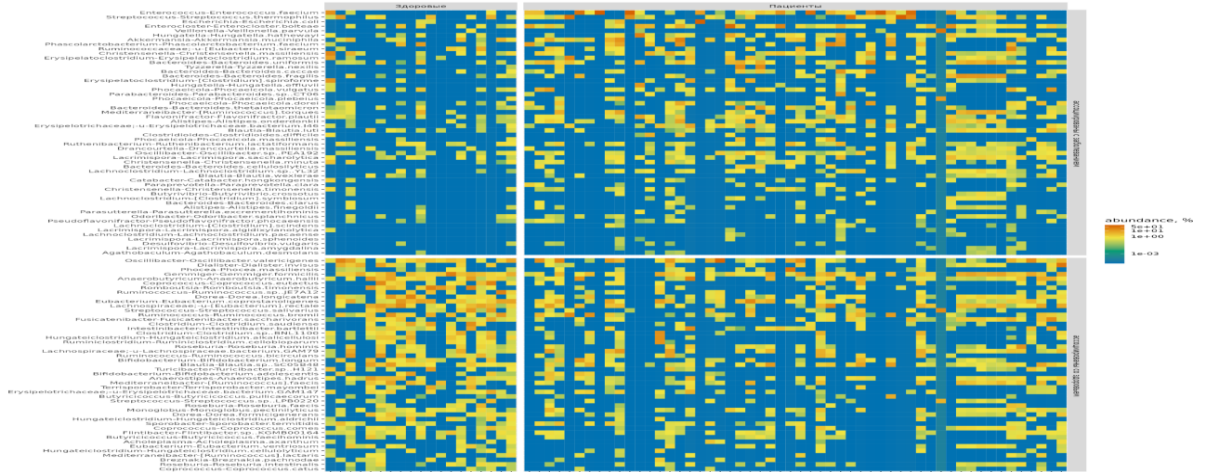


Рисунок 35 — Тепловая карта представленности этих микробов в образцах

Значения этого баланса в образцах представлено на рисунке (Рисунок 36).

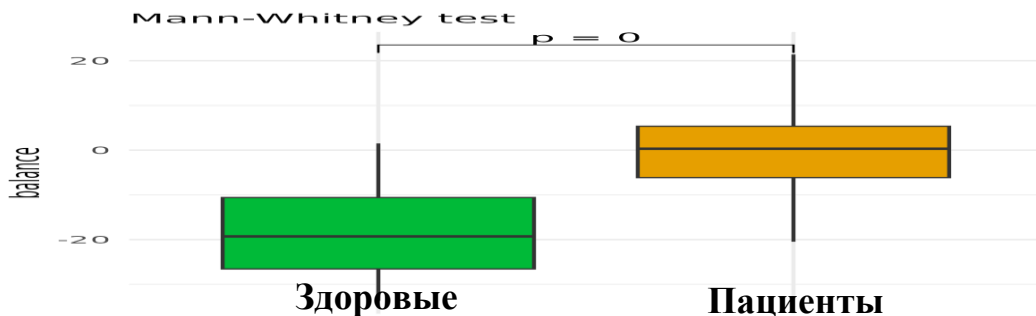


Рисунок 36 — График «ящик с усами» для баланса этих двух групп микробов в образцах

Таким образом, до начала лечения микробиота стула пациентов практически не отличалась от микробиоты здоровых детей по альфа-разнообразию и общему количеству микробов, но были выявлены различия по составу (пропорциям основных микробов, и бета-разнообразию Брея-Кертиса). К концу лечения альфа-разнообразие не поменялось ни в одной из групп (Рисунок 37).

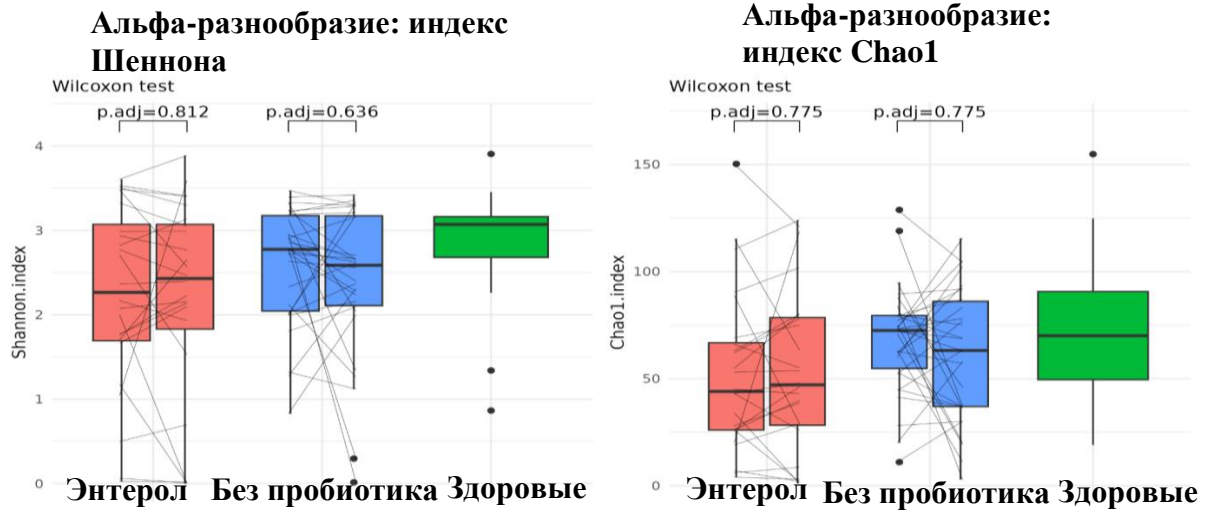


Рисунок 37 — Сравнение альфа-разнообразия микробиоты стула до и после лечения

Образцы, собранные в одной и той же временной точке, не были более похожи, чем собранные в разных временных точках (Рисунок 38).

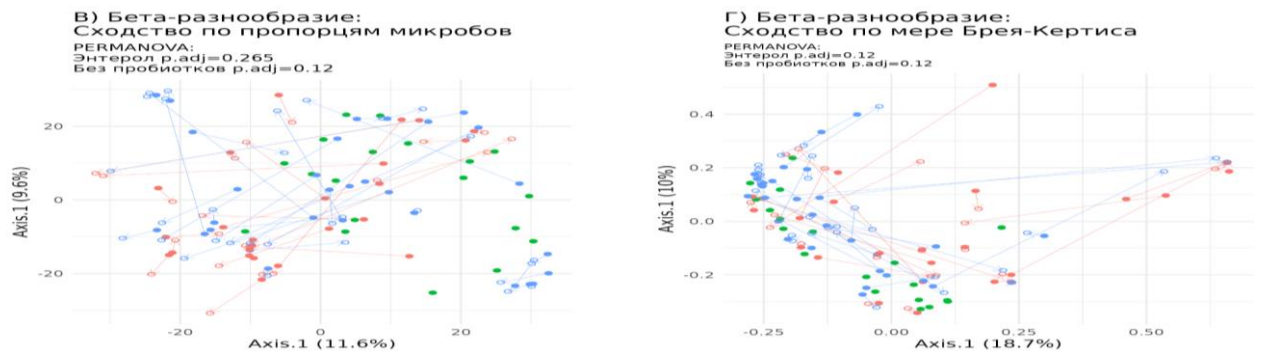


Рисунок 38 — Сравнение по бета-разнообразию микробиоты стула до и после лечения

Цвет образцов обозначает группу (зеленый — здоровые, красный — *saccharomyces boulardii*, синий — без *saccharomyces boulardii*). Закрашенные точки соответствуют образца, собранным до лечения, не закрашенные — после лечения.

Соотношение между микробами, ассоциированными со здоровьем и с заболеванием, в обеих группах отделилось от значений, характерных для здоровых детей. Выраженность этого эффекта не зависела от того, принимали дети *saccharomyces boulardii* или нет (Рисунок 39).

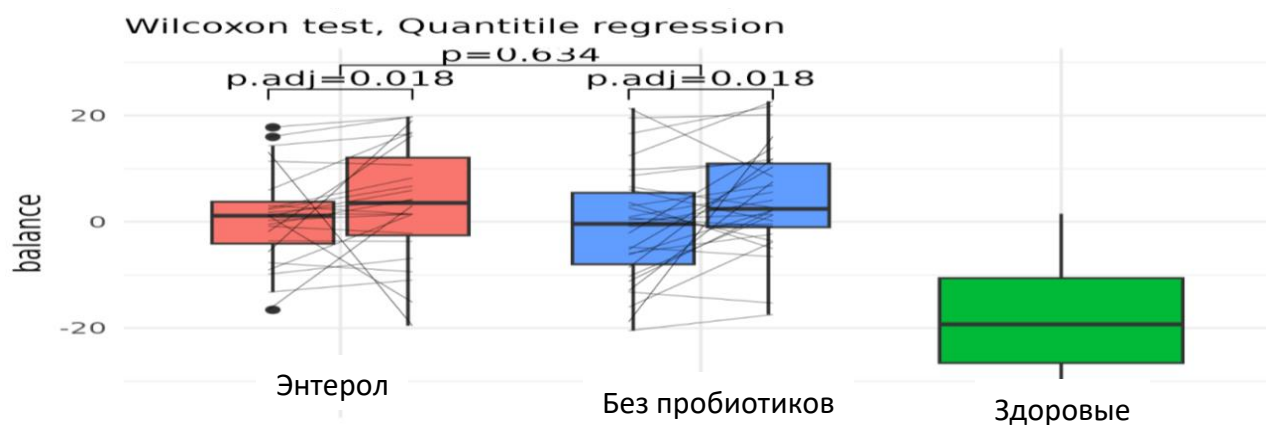


Рисунок 39 — Сравнение степени изменения отличия от здоровой микробиоты у пациентов, принимавших и не принимавших *saccharomyces boulardii*

Количество микробов в образцах не поменялось ни в одной из групп (Рисунок 40).

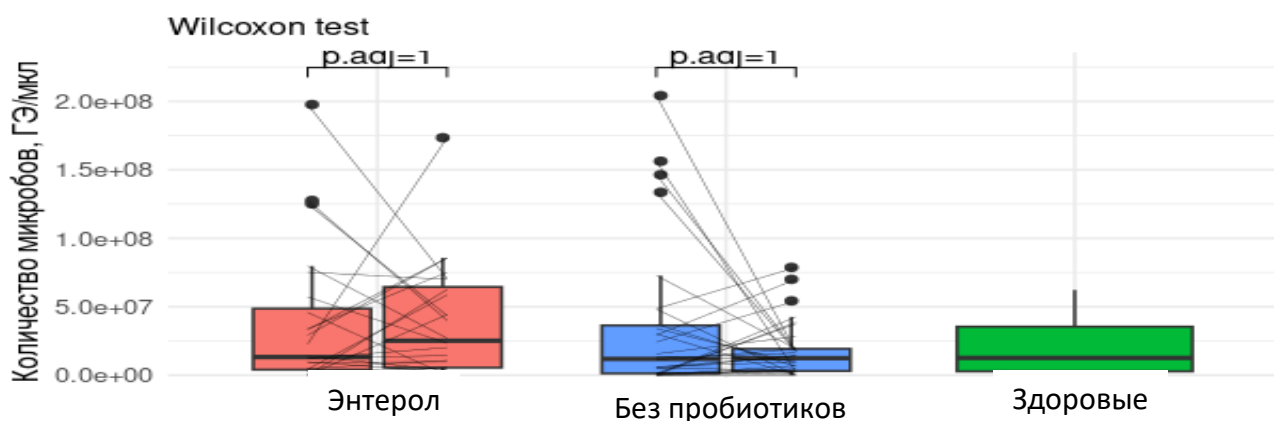


Рисунок 40 — Изменение количества микробов в образцах кишечной микробиоты

Стоит учитывать не всегда обоснованное, а зачастую бесконтрольное применение антибактериальной терапии как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, слишком многочисленный маркетинговый рынок антибактериальных препаратов, отсутствие четкого алгоритма. На основании вышеизложенного разработан алгоритм терапии инвазивных ОКИ у детей (Рисунок 41).



Рисунок 41 — Алгоритм терапии бактериальных ОКИ у детей [разработан автором]

Резюме по главе 5

Таким образом, несмотря на то, что при оценке динамики микробиоты нами не было выявлено изменений в ее составе у пациентов больных ОРИ, *C.difficile* +, принимавших и не принимавших *Saccharomyces boulardii*, по клиническим проявлениям замечен благоприятный эффект именно у пациентов, которые его получали. Вероятно, этот феномен обусловлен достаточно коротким курсом (до 7 дней) назначения *Saccharomyces boulardii* и диктует необходимость продолжения исследования.

Прием *Saccharomyces boulardii* положительно сказался на функциональном состоянии кишечника. Так, нами было зафиксировано, что у пациентов, принимавших *Saccharomyces boulardii*, из наблюдаемой группы чаще нормализовалась консистенция стула к концу госпитализации.

Также хотелось бы отметить, что у пациентов с ОРИ, имеющих положительный тест на *Cl. difficile*, не выявлено корреляции между параметрами микробиоты в целом и изменением соотношения в ней, в частности, с изменениями консистенции стула. Нормализация стула к концу исследования также не была ассоциирована с определенными изменениями в микробиоте. Этот факт может косвенно свидетельствовать о том, что для конкретной выборки функциональные нарушения со стороны ЖКТ, в частности, стула, определяется несколько иными механизмами. Такое несоответствие в клинических проявлениях и изменениях микробиоты может объясняться тем, что консистенция стула подвержена влиянию многих факторов и связана с общим состоянием организма.

Таким образом, мы рекомендуем включение в комплексную терапию легких и среднетяжелых форм ОРИ у детей, получающих антибактериальную терапию, а также в качестве стартовой этиотропной терапии, особенно у детей при развитии бактериальных ОКИ, обусловленных *C.difficile*, пробиотика *Saccharomyces boulardii* в возрастных дозировках: от одного года до трех лет по 1 капсуле 2 раза в день, от трех лет и старше по две капсулы 2 раза в день. Продолжительность курса лечения не менее 7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые кишечные инфекции не теряют своей актуальности и продолжают являться одной из ключевых проблем здравоохранения во всем мире, несмотря на значительный прогресс в санитарном состоянии и осведомленности населения и общественного здравоохранения [6, 68, 69, 201]. Инфекционная диарея является основной причиной смертности детей в возрасте до 5 лет, особенно это касается стран с низким и средним уровнем дохода [192, 201].

Несмотря на то, что в этиологической структуре ОКИ преобладают диареегенные вирусы, бактериальные кишечные инфекции не теряют своей значимости, учитывая их способность к инвазии, возможного развития бактериемии и сепсиса, а также возможность развития таких серьезных специфических осложнений, как: острая почечная недостаточность, гемолитико-уремический синдром, инфекционно-токсический шок, синдром Гийена-Барре [68, 69, 122]. Так, по данным Роспотребнадзора в РФ за 2022 год, в нозологической структуре бактериальных кишечных инфекций преобладают сальмонеллы. Также хочется отметить, что после многолетней динамики снижения заболеваемости бактериальной дизентерией (шигеллезом) в 2022 году отмечается рост заболеваемости на 45% [20, 22]. По данным ВОЗ, на долю кампилобактериоза приходится до 15% всех диарейных болезней, а в тропических странах кампилобактер является ведущим этиологическим агентом острых кишечных инфекций. Однако в нашей стране, учитывая сложности лабораторной диагностики и отсутствие полного учета заболеваемости, нет возможности иметь полного представления об истинных масштабах инфекции [25, 77].

За последние годы наблюдаются четкий рост антибактериальной резистентности возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной природы и, как следствие, резкое сокращение числа антимикробных препаратов, которые мы могли бы использовать в лечении данных заболеваний.

Еще 10 лет назад вопрос о назначении антибактериальной терапии при ОКИ не стоял так остро, и ряд исследователей и врачи как на территории нашей страны,

так и за рубежом, независимо от тяжести течения и возраста безальтернативно рекомендовали антимикробную терапию в стартовых протоколах [23].

Однако в последние годы в мире изменилась парадигма применения антибактериальных препаратов, и далеко не все бактериальные кишечные инфекции требуют назначения антибиотиков. За последнее десятилетие накопились новые научные данные, сократился перечень показаний для назначения антибиотиков для лечения ОКИ. Так, согласно рекомендациям ВОЗ, антимикробная терапия при инфекционных диареях показана лишь при: холере, брюшном тифе, шигеллезе и амебиазе [2]. В действующих отечественных рекомендациях отмечается тот же тренд, но он более широкий. Так, показаниями к назначению антибактериальной терапии у детей с острыми кишечными инфекциями являются: тяжелые формы инвазивных диарей, а также среднетяжелые формы инвазивных ОКИ у детей до 2-лет или детей из группы риска: иммунодефицитные состояния, дети, получающие гормональную, иммуносупрессивную терапию, генно-инженерные биологические препараты, а также при явлениях гемоколита [17, 117, 118].

Спектр применения антибактериальных препаратов, используемых для лечения ОКИ, в нашей стране достаточно многообразен, нет четкого понимания, когда и какой именно антимикробный препарат стоит назначать.

Вместе с тем, значимость глобальной проблемы антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей ОКИ и трудности борьбы с ней требует более осознанного подхода врачей к назначению антимикробных препаратов. Именно рациональное применение антибиотиков является необходимым условием, способным снизить вероятность развития резистентности, осложнений от данной терапии.

В исследованиях, проведенных в конце XX в. с использованием рутинных методов, доказано, что ОКИ у детей негативно влияют на микробиом в разные периоды болезни. Важно подчеркнуть, что, в отличие от взрослых, у детей — особенно раннего возраста — происходит лишь становление микробиома. Поэтому

его дисбаланс, бесспорно, отражается на иммунологическом гомеостазе, что нельзя не учитывать.

Очень важны данные о негативном влиянии антибактериальных препаратов на микробиом, уменьшение общего разнообразия видов кишечной микробиоты, а также возможная потеря некоторых важных таксонов, что диктует необходимость использовать в качестве терапии препараты, способные оказывать минимальное влияние не только на патогенную, но и на условно патогенную микрофлору. Вместе с тем, следует признать, что в XXI в. не проведено исследований с использованием современных молекулярно-генетических методов, позволяющих доказать угнетающее или биоценозсберегающее действие антибактериальной терапии на микробиом и его динамическое изменение при инвазивных ОКИ у детей разного возраста [178].

Следовательно, учитывая актуальность ОКИ, высокую их распространенность в мире, требуется продолжение исследований для совершенствования терапии данной группы заболеваний, а также нивелирование негативных воздействий антибактериальной терапии на микробиом и различные отдаленные последствия для здоровья детей.

С научно-практической точки зрения важным является проведение оценки современных тенденций в использовании спектра препаратов для лечения инвазивных ОКИ. Поэтому нами инициировано исследование.

Исследование, которое проведено на базах нескольких клинических центров: ИКБ №2 Департамента здравоохранения г. Москвы (2016-2019 гг). На базе Клинического центра «Университетская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (2018-2020 гг). На базе ГАУЗ МО ЦГКБ г. Реутов детского инфекционного отделения (2018-2020 гг). В детском инфекционном отделении Химкинской Центральной Клинической Больницы (2018-2020 гг. и в период с 2021 г. по 2023 г).

На первом этапе с целью комплексного изучения структуры лекарственных препаратов, использованных в лечении бактериальных ОКИ у

детей, нами был проведен анализ 674 выписных эпикризов из истории болезни и амбулаторных карт пациентов.

Нами установлено, что в структуре лекарственных препаратов, применяемых для лечения бактериальных ОКИ у детей, наиболее часто применяли нифуроксазид: его получили (36%) больных. Также хотелось бы отметить, что 33% больных только с легкой формой заболевания антибактериальную терапию не получали, а, учитывая сложную мировую ситуацию с растущей антибиотикорезистентностью, очень важно, что врачи не игнорировали этот факт и старались необоснованно не назначать антибактериальные препараты пациентам с легкими формами заболевания. В 21% больным бактериальными ОКИ были назначены препараты из группы Цефалоспоринов 3 поколения, их часто применяли как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях.

В литературе имеется достаточно данных об эффективности и безопасности Нифуроксазида у детей при легкой и среднетяжелой форме ОКИ бактериальной и сочетанной вирусно-бактериальной этиологии, а также сведения о более быстром (по сравнению с другими группами антибактериальных препаратов) сокращении продолжительности лихорадочного периода и продолжительности диарейного синдрома, описан факт ограничения роста условно-патогенных микроорганизмов, в большинстве случаев обеспечивает эрадикацию бактериальных патогенов [17, 52]. Вместе с тем, представляло определенный интерес изучить эффективность этого и других антибактериальных препаратов в настоящий момент.

Поэтому на втором этапе нами была проведена оценка клинической эффективности нифуроксазида и цефалоспоринов III поколения как наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов. Под нашим наблюдением находились 120 пациентов с бактериальными ОКИ в возрасте от 6 месяцев до 14 лет. В основную группу вошли 60 детей, которые на фоне традиционной терапии ОКИ получали нифуроксазид в возрастной дозировке. В группу сравнения были включены 60 детей, получавших в комплексной терапии препарат из группы цефалоспоринов III поколения.

При оценке клинической эффективности антибиотиков, применяемых для лечения бактериальных ОКИ у детей, важно отметить, что большинство пациентов в обеих группах (68,7% в основной и 71,2% в группе сравнения) достигли хороших результатов по всем клиническим признакам. У 31,3 % больных в основной группе и у 28,8% детей группы сравнения эффективность терапии была оценена как удовлетворительная, поскольку основные симптомы заболевания уменьшились в течение трех дней после начала терапии, что привело к выздоровлению, без необходимости коррекции антибактериальной терапии, включая замену антибактериального препарата.

Полученные результаты показывают равную клиническую эффективность сравниваемых препаратов, однако нами установлены некоторые преимущества нифуроксазида. Так, у детей из основной группы более быстро восстанавливалась активность (купирована вялость) и быстрее происходило купирование рвоты.

Немаловажным патогенетическим компонентом ОКИ различной этиологии является развитие нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Исследования показали, что наиболее значимые изменения при ОКИ регистрируются в микробиоценозе ЖКТ. Так, доказаны микрoэкологические нарушения у пациентов с шигеллезом в 67,8-85,1%, с сальмонеллезами в 95,1%, иерсиниозом в 94,9%, нарушения со стороны кишечной микробиоты носят выраженный характер [74, 75]. Однако эти данные получены с помощью традиционных бактериологических методов, которые в мире не применяются уже 10 лет.

На третьем этапе нами проведена оценка состояния микробиоты кишечника, с использованием современного метода, а именно 16S секвенирования рРНК с целью оценки динамики изменений микробиома кишечника на фоне антибактериальной терапии у больных бактериальными ОКИ.

Под нашим наблюдением находились 124 ребенка, из них 84 больных ОКИ детей составили основную группу, которая состояла из 2 подгрупп (ИН — больные, получавшие нифуроксазид, ИЦ — больные, получавшие цефалоспорины III поколений), и 40 условно здоровых детей (группа контроля).

Уже в первые дни от начала заболевания состояние микробиоты кишечника у детей при ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии характеризовалось значимым сокращением разнообразия микробиоты по сравнению со здоровыми детьми.

В дебюте бактериальных ОКИ значительно возрастала доля условно патогенных семейств: *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Bacteroidaceae*, снижалась доля комменсальных микроорганизмов *Ruminococcaceae* и *Veillonellaceae*, изменено их соотношение (особенно по сравнению со здоровыми детьми того же возраста).

Лишь на фоне терапии нифуроксазидом возрастало и восстанавливалось разнообразие видов микроорганизмов (альфа-разнообразие), важно подчеркнуть, что к моменту завершения курса антибиотикотерапии.

В то время как при применении цефалоспоринов III поколения в лечении ОКИ бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии сохранялись исходно выявленные нарушения: повышенная доля условно-патогенных видов и низкий уровень комменсалов (*Bifidobacterium*, *Coprococcus*, *Christensenellaceae*), а также возрастал потенциал устойчивости к антибиотикам бета-лактаминового ряда.

Нами сделано заключение, что преимуществами терапии бактериальных ОКИ препаратом нифуроксазид являются: восстановление богатства микробиоты, меньшее негативное влияние на нормофлору, а также отсутствие роста потенциала лекарственной устойчивости.

Таким образом, нами наглядно, с применением современных молекулярно-генетических методов, являющихся в настоящий момент «золотым стандартом», установлен факт дисбаланса микробиоты в дебюте бактериальных ОКИ у детей, который усугублялся в случае применения ряда антибиотиков (цефалоспоринов III поколения в частности), что открывает перспективы для их предотвращения.

Следует заметить, что не все антибактериальные препараты обладают таким негативным свойством, в частности, нифуроксазид оказывает минимальное, «щадящее» воздействие на микробиом ЖКТ, что при равной клинической эффективности расширяет обоснованность его применения в стартовых

протоколах лечения легких и среднетяжелых форм бактериальных ОКИ, то есть очевидное биоценозсберегающее действие.

Еще одной проблемой, связанной с бесконтрольным, зачастую необоснованным назначением антибиотиков широкого спектра действия, является развитие *Cl. difficile*-ассоциированной диареи, которая может протекать в виде энтерита, колита, с возможным формированием псевдомембран и развитие фульминантного колита у 3-39% детей, получавших антибактериальные препараты [43].

На четвертом этапе нами проведена оценка состояния микробиоты кишечника с использованием метода 16S секвенирования рРНК у детей с *C. difficile*-ассоциированной диареей легкой формы на фоне приема антибактериальных препаратов у пациентов с осложненным ОРИ.

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов, 24 из которых составили основную группу (данная группа была поделена на 2 подгруппы: 1 подгруппа — 12 детей, которые получали в качестве этиотропной терапии Цефалоспорины III поколения в комбинации с пробиотиком *Saccharomyces boulardii*, и 2 подгруппа — 12 детей, которые получали в качестве этиотропной терапии Цефалоспорины III поколения без *Saccharomyces boulardii*). А также 6 условно здоровых детей из группы контроля, которые не получали антибактериальную терапию за последние три месяца.

Несмотря на то, что по микробиоте нами не было выявлено отличий в ее составе у пациентов, принимавших и не принимавших *Saccharomyces boulardii*, на фоне антибактериальной терапии мы установили большую клиническую эффективность и приверженность к лечению именно у пациентов, которые получали дополнительно пробиотик. Вероятно, этот феномен обусловлен достаточно коротким курсом (до 7 дней) назначения *Saccharomyces boulardii* и диктует необходимость продолжения исследования. Именно клинически совместное применение антибактериального препарата и *Saccharomyces boulardii* при *C. Difficile*-ассоциированной диарее является эффективным и безопасным,

приводит к более быстрой нормализации консистенции стула, сокращению сроков госпитализации.

Таким образом, мы рекомендуем включение в комплексную стартовую терапию легких бактериальных ОКИ у детей, больных осложненными формами ОРИ, получающих антибактериальную терапию, а также для их профилактики, совместно с антибиотиком назначать пробиотик *Saccharomyces boulardii* в возрастных дозировках: от одного года до трех лет по 1 капсуле 2 раза в день, от трех лет и старше по две капсулы 2 раза в день. Продолжительность курса лечения не менее 7 дней.

В заключение следует подчеркнуть, что проведенное нами исследование позволило с новых позиций рассмотреть вопрос о широком внедрении в педиатрическую практику биоценозсохраняющих технологий, в частности сохранения микробиома, играющего ключевую роль в гемостазе организма, особенно в период становления.

ВЫВОДЫ

1. В структуре лекарственных препаратов, используемых в стартовой этиотропной терапии бактериальных ОКИ у детей, наиболее часто как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях применяют нуфуроксазид — 36%, цефалоспорины III поколения — 21%, антибиотики не назначались в 33%.

2. Назначение Нифуроксазида или Цефалоспоринов III поколения при бактериальных ОКИ демонстрирует сопоставимую клинико-лабораторную эффективность по купированию интоксикационного синдрома, функциональных нарушений ЖКТ, проявлений дегидратации. Применение Нифуроксазида, в отличие от Цефалоспоринов III поколения, не усугубляет дисбиотических нарушений, а по ряду показателей оказывает положительное воздействие на их стабилизацию.

3. Ключевыми звеньями патогенеза бактериальных ОКИ является дисбаланс иерархической структуры микробиоценоза, которые нивелируются при использовании в терапии антимикробных препаратов, обладающих биоценозсберегающими свойствами и пробиотиков.

4. Основными проявлениями дисбиоза ЖКТ при бактериальных ОКИ, выявленном при оценке α и β -разнообразия, являются снижение доминирования бифидо- и лактобактерий и повышение значимости микроорганизмов, относящихся к малозначимым. Структура, степень изменения и длительность дисбаланса, помимо тяжести болезни и возраста пациента, определяются спектром применяемых антибактериальных препаратов.

5. Применение пробиотиков на фоне антибактериальной терапии бактериальных ОКИ протективно влияет на длительность и выраженность некоторых симптомов, а также частоту желудочно-кишечных расстройств, позволяет нивелировать негативное влияние на микобиом. Назначение *Saccharomyces boulardii* совместно с антибактериальной терапией для профилактики и лечения *Cl. difficile*-ассоциированной диареи является эффективным и безопасным.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изменение таксономического состава микробиоты кишечника является значимым фактором в развитии и течении бактериальных ОКИ у детей, а также пациентов, получающих антибактериальную терапию. Внедрение метода секвенирования бактериальных генов 16S рРНК в рутинную клиническую практику позволит осуществлять дифференцированный и персонализированный подход коррекции микробного пейзажа.

2. При ведении детей с бактериальными ОКИ легкой формы показан отказ от использования антибактериальных препаратов. Стартовая терапия должна предусматривать назначение моноштаммовых пробиотиков в возрастных дозировках курсом не менее 7 дней.

3. При ведении детей с бактериальной ОКИ среднетяжелой формы в амбулаторных и стационарных условиях рекомендовано в качестве стартовой противомикробной терапии использовать препараты нитрофуранового ряда (нифуроксазид) в возрастных дозировках в сочетании с пробиотиком *S. Boulardii*. При неэффективности стартовой терапии в качестве терапии использовать цефалоспорины III поколения в сочетании с пробиотиком *S. boulardii*.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Продолжение накопления фактических данных об изменении микробиоценоза при ОКИ различной этиологии с помощью молекулярно-генетических методов с целью совершенствования этиотропной и патогенетической терапии. Уточнение патогенеза внекишечных проявлений, обусловленных дисбиозом, оптимизация их диагностики, персонифицированной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААД – антибиотик-ассоциированная диарея
АБП – антибактериальный препарат
АБР – антибиотикорезистентность
ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГУС – гемолитико-уремический синдром
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
НВИ – норовирусная инфекция
ОКИ – острые кишечные инфекции
ОРИ – острая респираторная инфекция
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РВИ – ротавирусная инфекция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РПГА – реакция пассивной гемагглютинации
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СРК – синдром раздраженного кишечника
США – Соединенные Штаты Америки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардацкая М.Д. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М.Д. Ардацкая, С.В. Бельмер, В.П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — вып.117, №5. — С. 13–50.
2. Бабаян М.Л. Подходы к терапии острых кишечных инфекций у детей / М.Л. Бабаян // Практика педиатра. — 2017. — №2. — С. 12-18.
3. Бабик Р.К. Оптимизация диагностики вирусных и бактериальных кишечных инфекций у детей и взрослых. / Р.К. Бабик, О.И. Сагалова // Инфекционные болезни. — 2015. — №13(2). — С. 46-54.
4. Бегайдарова Р.Х. *Saccharomyces boulardii* при лечении кишечных инфекций у детей / Р.Х. Бегайдарова, Г.К. Алшынбекова, Х.Г. Девдариани // Аллергология и иммунология. — 2018. — Т.19. — №1. — С. 65-66.
5. Беделбаев М.К. Практическая значимость маркеров воспаления при инфекционных секреторных диареях у детей / М.К. Беделбаев, З.К. Джолбунова, Е.А. Халупко, А.И. Мамбетова // Бюллетень науки и практики. — 2020. — Т.6. — №12. — С. 211-217.
6. Бехтерева М.К. Существует ли проблема этиотропной терапии инвазивных диарей (клинический случай)? / М.К. Бехтерева, Ю.В. Лобзин, М.Я. Иоффе, И.В. Раздьяконова, И.В. Лазарева, К.Д. Ермоленко // Журнал инфектологии. — 2019. — Т.11. — №1. — С.104-112.
7. Бехтерева М.К. Что мы упускаем в лечении детей? / М.К. Бехтерева, В.В. Иванова // Медицинский совет. — 2017. — №9. — С.154-158.
8. Бехтерева М.К. Диагностика гемоколитов у детей / М.К. Бехтерева, К.К. Тихомирова, А.М. Комарова // Медицина: теория и практика. — 2018. — Т. 3. — № 5. — С. 19- 23.
9. Бондарев В.П. Эпидемиология ротавирусной инфекции и тактика вакцинопрофилактики. / В.П. Бондарев, В.А. Шевцов, И.Н. Индикова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019. — №19(2). — С.81-87.

10. Вълкова Е.Д. Фекальный кальпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций у детей / Е.Д. Вълкова, М.Д. Господинова, И.Т. Тодоров // Журнал инфектологии. — 2018. — №2. — С. 117-122.
11. Галькевич Н.В. Инвазивный (внекишечный) сальмонеллез у детей: серия клинических случаев / Н.В. Галькевич, Н.В. Голобородько, А.А. Астапов [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. — 2018. — Т.7. — №2. — С. 211-223.
12. Гильмиярова Ф.Н. Полимеразная цепная реакция. История открытия. Новый этап развития / Ф.Н. Гильмиярова, Н.А. Колотьева, О.А. Гусякова [и др.] // Консилиум. Лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 154. — №4. — С. 17-21.
13. Голубев А.О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллезов у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М., 2013. — 22 с.
14. Гончар Н.В. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей / Н.В. Гончар, И.В. Раздьяконова, Н.В. Скрипченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т.12. — №2. — С. 113-118.
15. Гончар Н.В. Эшерихиозы у детей: проблемы диагностики и лечения / Н.В. Гончар, К.Д. Ермоленко, О.И. Климова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2020. — Т.22. — №2. — С. 148-156.
16. Гончар Н.В. Заболеваемость детей сальмонеллезом и уровень резистентности клинических штаммов сальмонелл к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге / Н.В. Гончар, И.В. Лазарева, С.В. Рычкова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — №1. — С. 80-86.
17. Горелов А.В. Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей / А.В. Горелов, С.В. Николаева, Д.В. Усенко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — Т.16. — №2. — С. 18-26.

18. Горелов А.В. Диарейные заболевания у детей с точки зрения педиатра и инфекциониста / А.В. Горелов, И.Н. Захарова // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — №11. — С. 34-40.
19. Горелов А.В. «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков» / А.В. Горелов, И.Н. Захарова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т.17. — №1. — С.213-221.
20. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021» — URL: <https://clck.ru/3BXNGH> (дата обращения 12.02.2023).
21. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020» — URL: <https://clck.ru/3BXNJT> (дата обращения 12.02.2023).
22. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022» — URL: <https://clck.ru/3BXNKA> (дата обращения 03.04.2024).
23. Грекова А.И. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (Результаты многоцентрового аналитического исследования) / А.И. Грекова, Л.П. Жаркова // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т.4. — №4. — С.16-19.
24. Гуарино А. Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке. (Рекомендации ESPGHAN-2014.) / А. Гуарино, И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян // Медицинский совет. — 2016. — №1. — С. 148-156.
25. Демченко Д.Д. Маркетинговая оценка потенциала российского фармацевтического рынка в рамках этиотропной терапии детей, больных кампилобактериозом / Д.Д. Демченко, К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин [и др.] // Детские инфекции. — 2022. — Т.21. — №2(79). — С.38-45.
26. Джапаридзе Л.А. Формирование микробиоты у детей: ее роли в общем метаболизме / Л.А. Джапаридзе, О.А. Солдатова // Журнал инфектологии. — 2022. — Т.14. — №1. — С. 20-30.

27. Ермоленко Е.И. Эффекты различных штаммов пробиотиков при комплексной терапии кампилобактериоза у детей / Е.И. Ермоленко, Э.А. Мартенс, Н.В. Болдырева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2022. — Т.24. — №2. — 70 с.
28. Ермоленко К.Д. Персонифицированная симбионтная терапия детей с затяжным течением кампилобактериоза. / К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар, Е.И. Ермоленко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — Т.197, №1. — С. 31-37.
29. Ермоленко К.Д. Нарушение микробиоценоза кишечника как фактор формирования постинфекционной патологии органов пищеварения у детей после вирусных кишечных инфекций. / К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар, Е.И. Ермоленко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — Т.131. — № 1. — С. 53-57.
30. Ефименко Т.А. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий / Т.А. Ефименко, Л.П. Терехова, О.В. Ефременкова // Антибиотики и химиотерапия. — 2019. — Т.64. — №5-6. — С. 64-68.
31. Жаркова Л.П. Микробиологическое обоснование выбора антимикробных препаратов для терапии сальмонеллеза у детей / Л.П. Жаркова, Н.Н. Смолянкин, А.И. Грекова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2017. — Т.62. — №7-8 — С. 30-35.
32. Захарова И.Н. Нежелательные эффекты антибактериальной терапии в педиатрической практике / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян [и др.] // Медицинский совет. — 2018. — №2. — С. 194-199.
33. Ибрагимова Л.И. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа / Л.И. Ибрагимова, Е.А. Колпакова, А.В. Дзагахова [и др.] // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №1. — С. 62-69.
34. Иванов И.В. Синдром гемоколита при острых кишечных инфекциях у детей: клинико-лабораторные особенности / И.В. Иванов, О.С. Сидорова, Г.М. Филиппова [и др.] // Бюлл. мед. науки. — 2017. — №2 (6). — С. 34-37.

35. Иванова М.Р. Клинико-эпидемиологические особенности сальмонеллеза у детей в современных условиях в Кабардино-Балкарской Республике / М.Р. Иванова, М.Ю. Маржохова, Ж.Ю. Пазова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — Т.17. — №3. — С.33-38.

36. Ивашкин В.Т. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Д.И. Абдулганиева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2021. — Т.31. — №2. — С. 65-91.

37. Ивашкин В.Т. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека/ В.Т. Ивашкин, О.С. Медведев, Е.А. Полуэктова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2022. — Т.32. — №2. — С. 19-34.

38. Иерсиниоз у детей: Актуальность проблемы, клинический случай — URL: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436620> (дата обращения 11.12.2022).

39. Кардымон О.Л. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника / О.Л. Кардымон, А.В. Кудрявцева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т.26. — №4. — С. 4-13.

40. Карцев Н.Н. Выделение диареегенных эшерихий от детей в возрасте до 5 лет / Н.Н. Карцев, М.Г. Ершова, А.С. Пинчук [и др.] // Материалы II Национального конгресса бактериологов. Ж. Инфекция и иммунитет. — №1. — г. Ярославль, 2016. — С. 38.

41. Карцев Н.Н. Эпидемиология, свойства и лабораторная диагностика шига- токсин-продуцирующих *Escherichia coli* / Н.Н. Карцев, Э.А. Светоч // Бактериология. — 2018. — Т. 3. — №1. — С. 7-12.

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

43. Кветная А.С. *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция у детей с диареей: эпидемиология, клиника и диагностика. / А.С. Кветная, Л.И. Железова // Педиатрия. — 2019. — №98 (1). — С. 35-40.

44. Климова О.И. Этиологические и эпидемиологические особенности инфекционных гемоколитов у госпитализированных пациентов детского возраста / О.И. Климова, Н.В. Гончар, И.В. Раздьяконова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — Т.13. — №1 — С. 86-92.

45. Климова О.И. Как влияют кишечные инфекции с синдромом гемоколита на антропометрические показатели состояния питания у детей? / О.И. Климова, Н.В. Гончар, И.В. Раздьяконова [и др.] // Педиатр. — 2019. — Т. 10. — №2. — С. 13-20.

46. Климова О.И. Необходимость использования ПЦР диагностики в эпидемических очагах кишечных инфекций / О.И. Климова, Н.В. Гончар, И.В. Раздьяконова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — №4. — Приложение 1. Мат-лы Всеросс. ежегодн. конгр. «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». — С. 84.

47. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным шигеллезом — URL: <http://niidi.ru/dotAsset/a7b20eaa-13b3-4444-a2b9-0bfaafa17cf7.pdf> (режим доступа 13.11.2022).

48. Ковалев О.Б. Характеристика острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Москвы / О.Б. Ковалев, А.А. Новокшенов, А.Л. Россина [и др.] // Детские инфекции. — 2017. — Т16. — №3. — С. 59-63.

49. Комарова А.М. Синдром гемоколита: трудности дифференциальной диагностики в практике врача / А.М. Комарова, К.Д. Ермоленко, И.В. Раздьяконова

// Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2018. — Т.13. — №1. — С. 244-253.

50. Константинова Ю.В. Клинико-лабораторные особенности течения инвазивных диарей у детей раннего возраста / Ю.В. Константинова, А.У. Сабитов, С.Е. Чащина // Инфекционные болезни. — 2015. — №4 (127). — С. 30-32.

51. Крамарь Л.В. Инфекционные диареи в практике врача-педиатра: диагностика и лечение / Л.В. Крамарь, Ю.О. Хлынина // Лекарственный вестник. — 2018. — №4(72). — С. 27-33.

52. Левин Д.Ю. Клиническая эффективность препарата «Нифуроксазид» при острых кишечных инфекциях у детей / Д.Ю. Левин, П.И. Винокурова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2017. — Т. 7. — №6. — С. 998.

53. Либенко В.Н. Клинико-эпидемиологические особенности эшерихиозов у детей на современном этапе / В.Н. Либенко, А.К. Катарбаев, К.К. Мустафина [и др.] // Вестник казахского национального медицинского университета. — 2016. — №1. — С.159-163.

54. Маилян Э.С. Проблема использования антибиотиков в животноводстве и пути контроля микробной антибиотикорезистентности / Э.С. Маилян // БИО. — 2021. — №12(255). — С. 4-16.

55. Макарова М.А. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Escherichia coli* серогруппы O26, вызывающих диарейные заболевания у детей / М.А. Макарова, А.В. Дмитриев, З.Н. Матвеева [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2018. — Т. 18. — №3. — С. 85-90.

56. Малышев В.В. Характеристика ОКИ вирусной и бактериальной этиологии у детей в период пандемии Covid-19 / В.В. Малышев, Т.А. Змеева, О.А. Каменева // Childrens medicine of the north-west. — 2021. — Т. 9. — №1. — С. 239-240.

57. Мальцева Ю.В. Острый гастроэнтерит у детей: оптимизация тактики лечения в условиях педиатрического участка / Ю.В. Мальцева, Т.А. Кузнецова // Вестник новых медицинских технологий. — 2019. — №2. — С. 67-74.

58. Мамедов М.К. Пенициллин, как лекарственный препарат, положивший начало новой эре развития медицины / М.К. Мамедов, А.А. Кадырова // Биомедицина. — 2018. — №2. — С. 31-36.

59. Мартынова Г.П. Оптимизация патогенетической терапии кишечных инфекций у детей / Г.П. Мартынова, Л.А. Иккес, А.Б. Белкина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2020. — Т. 15. — №1. — С. 17-23.

60. Милютин Л.Н. Современные аспекты постинфекционного сальмонеллезного бактерионосительства у детей / Л.Н. Милютин, А.О. Голубев, Т.М. Андронина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2019. — №9 (1). — С. 62-70.

61. Министерство здравоохранения Российской Федерации клинические рекомендации Сальмонеллез у детей — URL: <https://bazanra.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012021-h5413992/> (дата обращения 31.03.2024).

62. Молочкова О.В. Бактериальные диареи у госпитализированных детей / О.В. Молочкова, О.Б. Ковалев, О.В. Шамшева // Детские инфекции. — 2019. — №18(4). — С. 12-18.

63. Молочкова О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика кампилобактериоза у детей / О.В. Молочкова, О.Б. Ковалев, А.А. Новокшенов, Е.В. Новосад, А.Л. Россина, О.В. Шамшева [и др.] // Педиатрия. — 2017. — №96 (6). — С. 53-56.

64. Молочкова О.В. Ретроспективный анализ шигеллеза у госпитализированных больных / О.В. Молочкова, О.Б. Ковалев, О.В. Шамшева [и др.] // Детские инфекции. — 2020. — Т.15. — №4 (73). — С. 54-57.

65. Намазова-Баранова Л.С. Антибиотикорезистентность в современном мире / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов // Педиатрическая фармакология. — 2017. — №14(5). — С. 341- 354.

66. Николаева С.В. Один штамм *L. Reuteri* – множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии/ С.В. Николаева, Е.В. Каннер, Е.К. Шушакова, А.А. Плоскирева // РЖД. Мать и дитя. — 2022. — Т.5. — №1. — С. 72-77.

67. Николаева С.В. Этиологические особенности современных острых кишечных инфекций у детей / С.В. Николаева, Д.В. Усенко [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. — 2020. — С. 167.

68. Николаева С.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей / С.В. Николаева, А.В. Горелов // Педиатрия. — 2019. — Т. 98, N 1. — С. 174-177.

69. Николаева С.В. Сочетанные острые кишечные инфекции у детей: клинические особенности, подходы к терапии / С.В. Николаева, Д.В. Усенко, А.В. Горелов // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2019. — Т.3. — №5. — С.26-29.

70. Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии / Н.В. Орлова // Медицинский совет. — 2022. — Т.16. — №8. — С. 89-97.

71. Павлова А.С. Анализ распространения нетифоидных полирезистентных сальмонелл на территории Российской Федерации за 2016-2018гг. / А.С. Павлова, А.Н. Гусева [и др.] // Материалы V национального конгресса бактериологов. — 2019. — С. 62-63.

72. Пахомовская Н.Л. Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей / Н.Л. Пахомовская, О.Ф. Татьяна [и др.] // Медицинский совет. — 2021. — №17. — С. 283-292.

73. Печкуров Д.В. Принципы терапии острых кишечных инфекций на современном этапе / Д.В. Печкуров, Н.М. Бочкарева [и др.] // Фарматека. — 2017. — №11 (344). — С. 57-62.

74. Плоскирева А.А. Новый подход к этиотропной терапии острых кишечных инфекций: опыт применения препарата Нифурател / А.А. Плоскирева // Медицинский совет. — 2018. — №3. — С. 67-69.

75. Плоскирева А.А. Пробиотическая терапия при острых кишечных инфекциях у детей / А.А. Плоскирева // Лечащий врач. — 2018. — №6. — С. 20.

76. Подколзин А.Т. Ассоциация возбудителей инфекционных диарей с летальными исходами у детей дошкольного возраста / А.Т. Подколзин,

Т.А. Кожухметова, Д.Х. Кясова // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т.11. — №4 — С. 752-762.

77. Подшибякина О.В. Кампилобактериоз у детей на современном этапе / О.В. Подшибякина, Е.А. Краевская [и др.] // Молодежный инновационный вестник. — 2019. — Т.8. — №2. — С. 205-207.

78. Поздеева М.А. Кампилобактериоз среди жителей преарктической зоны Европейского Севера / М.А. Поздеева, Г.Ш. Османова [и др.] // Вестник науки и образования. — №1(55). Часть 2. — 2019. — С. 75-78.

79. Потапова Т.В. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Санкт-Петербурге на фоне пандемии Covid-19 / Т.В. Потапова, К.Д. Ермоленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т.14. — №3. — С. 37-44.

80. Потапова Т.В. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты кампилобактериоза / Т.В. Потапова, Д.А. Лиознов [и др.] // Фарматека. — 2017. — №13 (346). — С. 40-43.

81. Пронько Н.В. К вопросу об особенностях течения энтерогеморрагического и других эшерихиозов / Н.В. Пронько, В.М. Цыркунов, Т.В. Якусевич // Актуальная инфектология. — 2016. — №3(13). — С. 100-105.

82. Пронько Н.В. Особенности течения энтерогеморрагического и других эшерихиозов / Н.В. Пронько // Актуальные проблемы медицины. Сборник материалов итоговой научно-практической конференции. Гродно, 28-29 января 2021 года. — С. 721-724.

83. Протокол лечения (клинические рекомендации) оказания медицинской помощи детям больным шигеллезом. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/a7b20eaa-13b3-4444-a2b9-0bfaafa17cf7.pdf> Режим доступа 10.11.2022г.

84. Протокол лечения (клинические рекомендации) оказания медицинской помощи детям больным сальмонеллезом. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/6501246b-27f5-4d17-964d-7dc4defb8b43.pdf>

85. Раков А.В. Микробиологическая и эпидемиологическая оценка вспышки сальмонеллеза в детском дошкольном учреждении Мурманска. Здоровье.

Медицинская экология / А.В. Раков, Ф.Н. Шубин, Н.А. Кузнецова, Н.Г. Передерий // Наука. — 2016. — № 4 (67). — С. 26-30.

86. Руженцова Т.А. Коррекция дисбиотических нарушений, развивающихся при острых кишечных инфекциях у детей / Т.А. Руженцова, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // РМЖ. — 2017. — № 5. — С. 362-366.

87. Руженцова Т.А. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях / Т.А. Руженцова, А.А. Плоскирева [и др.] // Медицинский совет. — 2016. — №1. — С. 98-101.

88. Савинова Ю.С. История, современные направления и перспективы развития про- и пребиотических препаратов в России и за рубежом / Ю.С. Савинова, Н.Л. Белькова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). — 2022. — Т.7. — №5-1. — С. 111-127

89. Сальмонелла (небрюшнотифозная) [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal)) (дата обращения: 28.01.2023).

90. Сафина Д.Д. Микробиота кишечника и ее значение для здоровья человека / Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. — 2021. — Т.14. — №5. — С. 81-94.

91. Сагынбаева В.Э. Иерсиниоз – причина развития внекишечных воспалительных заболеваний кишечника или признак реактивации оппортунистических инфекций на фоне биологической терапии? / В.Э. Сагынбаева, Е.В. Голованова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — №5 (153). — С. 78-85.

92. Ситкин С.И. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии/ С.И. Ситкин, Е.Б. Авалуева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2021. — Т.66. — №2. — С. 116-122.

93. Смолянкин Н.Н. Клиническая и микробиологическая эффективность антибактериальной терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей / Н.Н. Смолянкин, А.И. Грекова, Л.П. Жаркова // Детские инфекции. — 2015. — №1. — С. 27-30.

94. Смолянкин Н.Н. Эффективность азитромицина и цеффиксима в терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей/ Н.Н. Смолянкин, А.И. Грекова, Л.П. Жаркова //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2014. — Т. 16. — №3. — С. 202-2011.

95. Степанян М.Ю. Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста и возможности его коррекции / М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т.3. — №6. — С. 592-596.

96. Стуров Н.В. Современные подходы к коррекции микробиоты кишечника / Н.В. Стуров, С.В. Попов, В.А. Жуков // Медицинский совет. — 2021. — №4. — С. 136-143.

97. Суворов А.Н. Микробиота детей / А.Н. Суворов // Природа. — 2011. — №8 (1152). — С. 14-21.

98. Сужаева Л.В. *Escherichia coli* с множественной лекарственной устойчивостью в микробиоте кишечника детей раннего возраста / Л.В. Сужаева, С.А. Егорова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2021. — Т.23. — С. 41-42.

99. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция / Д.В. Усенко // РМЖ. — 2018. — №2(11). — С. 96-99.

100. Усенко Д.В. Нарушение микробиоты кишечника в остром периоде инфекционной диареи у детей и сравнительная оценка влияния последующей терапии нифуроксазидом и препаратами группы цефалоспоринов / Д.В. Усенко, А.В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2020. — Т.18. — №3. — С. 88-96.

101. Фазульязнова А.И. Антибиотикорезистентность распространенных штаммов сальмонелл и шигелл / А.И. Фазульязнова, С.В. Ткачева [и др.] // Практическая медицина. — 2020. — Т.18. — №4. — С. 88-90.

102. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта (под редакцией А.И. Хавкина). — М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.

103. Харитоновна Л.А. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику / Л.А. Харитоновна, К.И. Григорьев, С.Н. Борзакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 1. — С. 55-63
104. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2013. — №1. — С. 4-11.
105. Чаплин А.В. Микробиом человека / А.В. Чаплин, Д.В. Ребриков, М.Н. Болдырева // Вестник РГМУ. — 2017. — №2. С. 5-13.
106. Чернин В.В. Участие просветной и мукозной микробиоты кишечника человека в симбиотном пищеварении / В.В. Чернин, В.М. Бондаренко, А.И. Парфенов // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. — 2013. — №4. — С. 1-10.
107. Чернова Т.М. Влияние пандемии Covid-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях стационара / Т.М. Чернова, Д.О. Иванов, Е.Б. Павлова [и др.] // Детские инфекции. — 2023. — №22(2). — С. 5-11.
108. Шевцова Е.А. Клинико-лабораторные проявления острой кишечной инфекции, вызванной *Camrylobacter spp.*, на современном этапе / Е.А. Шевцова, М.А. Никонорова, О.В. Бесхлебова // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — №1. — С. 55.
109. Шестакова М.Д. Гастроэнтерологические маски хронических иерсиниозов у детей: осмысление опыта / М.Д. Шестакова, В.П. Новикова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022г. — №4(200). — С. 101-111.
110. Юдин С.М. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт / С.М. Юдин, А.М. Егорова, В.В. Макаров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2018. — №11. — С.175-180.
111. Юдина Ю.В. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Ю.В. Юдина, А.А. Корсунский [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. — 2019. — 8 (4–5). — С. 36-43.

112. Adamker G. Prediction of Shigellosis outcomes in Israel using machine learning classifiers / G. Adamker, T. Holzer, I. Karakis et al // *Epidemiology and Infection*. — 2018. — 146(11). — P. 1445-1451.

113. Antibiotic resistance / World Health organization. — 2020. — URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (дата обращения 07.02.2023).

114. Azghari I. Ileocecal resection for massive rectal bleeding due to *Yersinia enterocolitica*: a case report and review of the literature / I. Azghari, A. Bargach, N.M. Billah, M.A. Essaoudi, A. Jahid, N. Kabbaj// *Journal of Medical Case Reports*. — 2016. — No10. — P. 6.

115. Azimirad M. Prevalence and characterization of *Clostridium perfringens* toxinotypes among patients with antibiotic-associated diarrhea in Iran / M. Azimirad, F. Gholami, A. Yadegar, D.R. Knight // *Scientific Reports*. — 2019. — 9(1): 7792. DOI: 10.1038/s41598-019-44281-5.

116. Bacci S. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection / S. Bacci, K. Milbak, M.K. Kjeldsen, K.E.P. Olsen // *Emerging infectious diseases*. — 2011. — V. 17, No. 6. — P. 976-982.

117. Bae J.Y. Clinical manifestation of *Campylobacter* enteritis in children / J.Y. Bae, D.H. Lee, K.O. Ko, J.W. Lim et al. // *Korean journal of pediatrics*. — 2018. — 61(3). — P. 84-89. — DOI: 10.3345/kjp.2018.61.3.84.

118. Baker S. Recent insights into *Shigella*: a major contributor to the global diarrhoeal disease burden / S. Baker and H. Chang// *Current opinion in infectious diseases*. — 2018. — 31(5). — P. 449-454.

119. Balasubramanian R. The global burden and epidemiology of invasive nontyphoidal *Salmonella* infections / R. Balasubramanian, J. Imb, J-S. Lee, H.J. Jeon et al // *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019. — T.15. — No6. — P. 1421-1426. — DOI: 10.1080/21645515.2018.1504717.

120. Bardsley M. Persistent Transmission of Shigellosis in England Is Associated with a Recently Emerged Multidrug-Resistant Strain of *Shigella sonnei* / M. Bardsley,

C. Jenkins, H.D. Mitchell et al // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2020. — 58(4): e01692-19. doi: 10.1128/JCM.01692-19.

121. Bartelt L.A. Disentangling Microbial Mediators of Malnutrition: Modeling Environmental Enteric Dysfunction/ L.A. Bartelt, D.T. Bolick, R.L. Guerrant // *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. — 2019. — No7(3). — P. 692-707.

122. Bawankule R. Epidemiological investigation and management of bloody diarrhea among children in India / R. Bawankule, S. Shetye, A. Singh, A. Singh, K. Kumar // *PLoS ONE*. — 2019. — V.14(9). — P.e0222208.

123. Belizário J.E. Microbiome and Gut Dysbiosis / J.E. Belizário , J. Faintuch // *Exp Suppl*. — 2018. — No 109. — P. 459-476.

124. Binyamin D. The microbial diversity following antibiotic treatment of *Clostridioides difficile* infection / D. Binyamin, O. Nitzan, M. Azrat et al. // *BMC Gastroenterology*. — 2021. — 21(1): 166. DOI: 10.1186/s12876-021-01754-0

125. Bona M. Virulence-related genes are associated with clinical and nutritional outcomes of *Shigella*/Enteroinvasive *Escherichia coli* pathotype infection in children from Brazilian semiarid region: A community case-control study/ M. Bona, P.H. Medeiros, A.K. Santos, T. Freitas, M. Prata, H. Veras, M. Amaral, D. Oliveira, A. Havt, A.Â. Lima // *International Journal of Medical Microbiology*. — 2019. — No309(2). — P.151-158.

126. Buonsenso D. *Clostridioides difficile* Infection in Children: A 5-Year Multicenter Retrospective Study / D. Buonsenso, R. Graffeo, D. Pata, P. Valentini et al // *Frontiers in Pediatrics*. — 2022. — 10:783098. DOI: 10.3389/fped.2022.783098. eCollection 2022.

127. Carding S. Dysbiosis of the gut microbiota in disease / S. Carding, K. Verbeke, D.T. Vipond [et al.] // *Microbial Ecology in Health and Disease*. — 2015. — Vol. 2, No 26. — P. 26191.

128. Carron M. *Campylobacter*, a zoonotic pathogen of global importance: Prevalence and risk factors in the fast-evolving chicken meat system of Nairobi, Kenya / M. Carron, Y-M. Chang, K. Momanyi, J. Akoko et al // *PLoS neglected tropical diseases*. — 2018. — 12(8): e0006658.doi: 10.1371/journal.pntd.0006658.

129. Chang H. Aetiology of acute diarrhoea in children in Shanghai, 2015-2018 / H. Chang, J. Guo, Z. Wei, Z. Huang, C. Wang, Y. Qiu, X. Xu, M. Zeng // *PLoS One*. — 2021. — 16(4): e0249888. doi: 10.1371/journal.pone.0249888.
130. Chang Y-J. Highly antimicrobial-resistant Nontyphoidal Salmonella from retail meats and clinical impact in children, Taiwan / Y-J. Chang, M-C. Chen, Y. Feng et al. // *Pediatrics and neonatology*. — 2020. — 61(4). — P. 432-438. — doi: 10.1016/j.pedneo.2020.03.017.
131. Clemente J.C. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view / J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfrey et al. // *Cell*. — 2012. — №148. — P. 1258-70.
132. Cummings P.L. Salmonellosis Hospitalizations in the United States: Associated Chronic Conditions, Costs, and Hospital Outcomes, 2011, Trends 2000-2011 / P.L. Cummings, T. Kuo, M. Javanbakht, S. Shafir, M. Wang // *Foodborne Pathogens and Disease*. — 2016. — V.13 (1). — P. 40-48.
133. Cunningham S.A. Three-hour molecular detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, and *Shigella* species in feces with accuracy as high as that of culture / S.A. Cunningham, L.M. Sloan, L.M. Nyre, E.A. Vetter et al. // *Journal Clinical Microbiology*. — 2010. — No 48. — P. 2929–2933.
134. Dahiya S. Current antibiotic use in the treatment of enteric fever in children / S. Dahiya, R. Malik, P. Sharma, A. Sashi. et al // *Indian Journal of Medical Research*. — 2019. — 149(2). — P. 263-269. — DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_199_18
135. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance / J. Davies, D. Davies. // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2010. — Vol. 74. — №.3. — P. 417–433.
136. Diaz-Ochoa V.E. Salmonella mitigates oxidative stress and thrives in the inflamed gut by evading calprotectin-mediated manganese sequestration / V.E. Diaz-Ochoa, D. Lam, C.S. Lee, S. Klaus, J. Behnsen // *Cell host & microbe*. — 2016. — No19(6). — P. 14-825. — DOI: 10.1080/19490976.2020.1870402.
137. Drummond N. *Yersinia enterocolitica*: a brief review of the issues relating to the zoonotic pathogen, public health challenges, and the pork production chain /

N. Drummond, B.P. Murphy, T. Ringwood, M.B. Prentice // *Foodborne Pathogens and Disease*. — 2012. — No 9. — P. 179-189.

138. Duan L. Prevalence of GII.4 Sydney Norovirus Strains and Associated Factors of Acute Gastroenteritis in Children: 2019/2020 Season in Guangzhou, China / L. Duan, X. Yang, J. Xie, W. Zhan et al // *Food and Environmental Virology*. — 2021. — T. 13. — №3. — P. 357-367

139. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre of Disease Prevention and Control) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015 // *EFSA Journal*. — 2017. — Vol.15. — №2. — P. 4964. — DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4694.

140. ESPGHAN/ESPID 2014 [Electronic resource]. — Режим доступа: <https://clck.ru/3BXPEC> (дата обращения 11.02.2023).

141. Fan Y. Gut microbiota in human metabolic health and disease / Y. Fan, O. Pedersen // *Microbiology Reviews*. — 2020. — 19(1). — P. 55-71.

142. Floch M.N. Intestinal microecology in health and wellness / M.N. Floch // *J. Clin Gastroenterol*. — 2011. — №45. — P. 108-110.

143. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS / P. Forsythe, WA. Kunze // *Cell Mol Life Sci*. — 2013. — 70. — P. 55-69. — DOI: 10.1007/s00018-012-1028-z.

144. Frank D.N. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases / D.N. Frank, A.L. St Amand, R.A. Feldman et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2007. — №104. — P. 13780-13785.

145. Fouhy F., Guinane C.M., Hussey S., Wall R., Ryan C.A., Dempsey E.M., et al. High-Throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. — 2012. — 56(11):5811-20.

146. George S. Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood / S. George, X. Aguilera, P. Gallardo, M. Farfán et al // *Frontiers in microbiology*. — 2022. — 12:793050. DOI: 10.3389/fmicb.2021.793050.
147. Gómez-Rial J. Rotavirus and autoimmunity. J. Gómez-Rial, I. Rivero-Calle, A. Salas, F. Martín-Torres // *Journal of infection*. — 2022. — №81. — P. 183-186.
148. Granda A.R. Descripción clínica y epidemiológica de un brote grave de salmonelosis en una escuela infantil urbana / A.R. Granda, M.F. Miaja, S.D. Nicolás et al // *Revista Española de Quimioterapia*. — 2022г. — T. — 35. — №3. — P. 265-272.
149. Hinterwirth A. Rapid Reduction of *Campylobacter* Species in the Gut Microbiome of Preschool Children after Oral Azithromycin: A Randomized Controlled Trial / A. Hinterwirth, A. Sie, B. Coulibaly, L. Ouermi et al // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. — 2020. — T. 103. — №3. — P. 1266-1269.
150. Hojsak I. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups / I. Hojsak, V. Fabiano, T.L. Pop, O. Goulet et al // *Acta Paediatr*. — 2018. — 107 (6). — P. 927-937. — DOI: 10.1111/apa.14270.
151. Humphries R.M. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis / R.M. Humphries, A.J. Linscott // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2015. — No 28(1). — P. 3-31.
152. Ihekweazu F.D. Development of the pediatric gut microbiome: impact on health and disease / F.D. Ihekweazu, J. Versalovic // *The American journal of the medical sciences*. — 2018. — 356(5). — P. 413-423. — DOI: 10.1016/j.amjms.2018.08.005.
153. Ingle D.J. Dynamics of antimicrobial resistance in intestinal *Escherichia coli* from children in community settings in South Asia and sub-Saharan Africa / D.J. Ingle, M.M. Levine, K.L. Kotloff, K.E. Holt, R.M. Robins-Browne // *Nature microbiology*. — 2018. — T.3. — №9. — P.1063-1073. — DOI: 10.1038/s41564-018-0217-4.
154. Karaaslan A. Salmonella gastroenteritis in children: six-year experience in İstanbul, Turkey / A. Karaaslan, C. Çetin, M. Tolga Köle, S. Demir Tekol, E. Söbü, Y. Akın // *The Journal of infection in developing countries*. — 2022. — №16(11). — P. 1757-1761.

155. Khalil A. Incidence Of Clostridium difficile Infection And Associated Risk Factors Among Hospitalized Children In Qatar / A. Khalil, M.A. Hendaus, E. Elmagboul et al // Therapeutics and Clinical Risk Management. — 2019. — №15. — P. 1343-1350.
156. Kho Z.Y. The Human Gut Microbiome — A Potential Controller of Wellness and Disease / Z.Y. Kho, S.K. Lal // Front Microbiol. — 2018. — 9:1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835
157. Kralik P.A Basic Guide to Real Time PCR in Microbial Diagnostics: Definitions, Parameters, and Everything / P. Kralik, M. Ricchi // Front Microbiol. — 2017;8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00108
158. Kotloff K.L. Shigellosis / K.L. Kotloff, M.S. Riddle, J.A. Platts-Mills, P. Pavlinac // The Lancet. — 2018. — V. 391. — I. 10122. — P. 801-812.
159. Landman C. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications / C. Landman, E. Quévrain // Rev Med Interne. — 2016. — Vol. 37, № 6. — P. 418-423.
160. Lavelle A. Baseline microbiota composition modulates antibiotic-mediated effects on the gut microbiota and host / A. Lavelle, T.W. Hoffmann, H-P. Pham et al. // Microbiome. 2019; 7:111. doi: 10.1186/s40168-019-0725-3.
161. Lestari F.B. Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008-2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination / F.B. Lestari, S. Vongpunsawad, N. Wanlapakorn, Y. Poovorawan // Journal of Biomedical Science. — 2020. — 27(1):66.
162. Leting S.K. Characterization and drug susceptibility pattern of Salmonella and Shigella in children below five years: a cross-sectional study conducted in Lodwar, Turkana County, in Northern Kenya / S.K. Leting, S.K. Musyoki, G.K. Maiyoh // The Pan African Americal Journal. — 2022. — 42:13. — P. 1-10. — DOI: 10.11604 / pamj.2022.42.13.32025
163. Lynch S. The human intestinal microbiome in health and disease / S. Lynch, O. Pedersen // The new England journal of medicine. — 2016. — 375 (24). — P. 2369-2379.

164. Maciel-Fiuza M.F. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases / M.F. Maciel-Fiuza, G.C. Muller, D.M. Stuart Campos et al // *Front Microbiol.* — 2023. — DOI:10.3389/fmicb.2023.1098386.

165. Marrs T. Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods / T. Marrs, J-H. Jo, M.R. Perkin, D.W. Rivett et al // *J Allergy Clin. Immunol.* — 2021. — 147(2). — P. 613-621. — DOI: 10.1016/j.jaci.2020.09.042. PMID: 33551026; PMCID: PMC9169695.

166. McDonnell L. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis / L. McDonnell, A. Gilkes, M. Ashworth, V. Rowland et al // *Gut microbes.* — 2021. — 13(1). — P. 1-18.

167. Metreveli M. Campylobacteriosis, Shigellosis and Salmonellosis in Hospitalized Children with Acute Inflammatory Diarrhea in Georgia / M. Metreveli, S. Bulia, I. Shalamberidze, L. Tevzadze et al // *Pathogens.* — 2022. — 11(2). — 232 p. — DOI: 10.3390/pathogens11020232.

168. Mukhopadhyay B. Typhoid fever: Control & challenges in India / B. Mukhopadhyay, D. Sur, S. Sen Gupta & N.K. Ganguly // *Indian Journal of Medical Research.* — 2019. — 150(5). — P. 437-474.

169. Munita J.M. Mechanisms of antibiotic resistance / J.M. Munita, C.A. Arias // *Microbiol. Spectr.* — 2016. — Vol. 4. — № 2.

170. Munyaka P.M. External Influence of Early Childhood Establishment of Gut Microbiota and Subsequent Health Implications / P.M. Munyaka, E. Khafipour, J. Ghia // *Front Pediatr.* — 2014. — Vol. 2. — P. 109-117.

171. Nagao-Kitamoto H. Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease / H. Nagao-Kitamoto, N. Kamada // *Immune Netw.* — 2017. — №17(1). — P.1-12. — doi: 10.4110/in.2017.17.1.1.

172. Neut C. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? / C. Neut, S. Mahieux, L.J. Dubreuil // *Médecine et maladies infectieuses.* — 2017. — 47. — P. 477-483. — DOI: 10.1016/j.medmal.2017.07.001.

173. Nigusu Y. Campylobacter Gastroenteritis Among Under-Five Children in Southwest Ethiopia / Y. Nigusu, A. Abdissa, G. Tesfaw // *Infection and Drug Resistance*. — 2022. — P. 2969-2979.

174. Noreen Z. Transmission of multidrug-resistant *Campylobacter jejuni* to children from different sources in Pakistan / Transmission of multidrug-resistant *Campylobacter jejuni* to children from different sources in Pakistan // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. — 2020. — №20. — P.219-224. — doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.018.

175. Pais P. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? / P. Pais, V. Almeida et al. // *J Fungi*. — 2020. — 6(2). — 78 p. — DOI: doi: 10.3390/jof6020078

176. Pérez-Ortín R. Rotavirus symptomatic infection among unvaccinated and vaccinated children in Valencia, Spain. / R. Pérez-Ortín, Cr. Santiso-Bellón, S. Vila-Vicent, N. Carmona-Vicente, J. Rodríguez-Díaz, J. Buesa // *BMC Infectious Diseases*. — 2019. — №19(1): 998.

177. Posovszky C. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood / C. Posovszky, S. Buderus, M. Classen, B. Lawrenz, K-M. Keller, S. Koletzko // *Continuing Medical Education*. — 2020. — №117. — P. 615-624.

178. Ramirez J. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota / J. Ramirez, F. Guarner, L. Fernandez, A. Maruy et al // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2020. — 10:572912. — DOI: 10.3389/fcimb.2020.572912.

179. Rian M. Norovirus in Latin America: Systematic Review and Meta-analysis / M. O’Ryan, MD*, M. Riera-Montes // *Pediatr Infect Dis J*. Author manuscript. — 2017. — 36(2). — P.127-134.

180. Rodriguez C. Faecal microbiota characterization of horses using 16 rdna barcoded pyrosequencing. And carriage rate of clostridium difficile at hospital admission / C. Rodriguez, B. Taminiau, B. Brevers et al. // *BMC Microbiol*. — 2015. — №15. — P. 181.

181. Rojas J. Distribution of Capsular Types of *Campylobacter jejuni* Isolates from Symptomatic and Asymptomatic Children in Peru / J. Rojas, N. Reynolds, B. Pike,

N. Espinoza et al // *The American journal of Tropical Medicine and Hygiene*. — 2019. — T. — 101. — №3. — P. 541-548. — DOI: 10.4269/ajtmh.18-0994.

182. Ronan V. Childhood Development and the Microbiome: The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development / V. Ronan, R. Yeasin, E.C. Claud // *Gastroenterology*. — 2021. — 160(2). — P.495-506. — DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.065.

183. Rzayev T. Clostridium difficile Colonization Before and After Hospitalization in Children / T. Rzayev, P.Y. Mayda, T. Erkan, B. Kocazeybek, T. Kutlu // *Turkish Archives of Pediatrics*. — 2021. — 56(6). — P. 585-590.

184. Saha S. Antimicrobial Resistance in Typhoidal Salmonella: Around the World in 3 Days / S. Saha, M.S.I. Sajib, D. Garrett and F.N. Qamar // *Clinical Infectious Diseases*. — 2020. — 71(Suppl 2). — P. 91-95. — DOI: 10.1093/cid/ciaa366

185. Sakran W. Campylobacter gastroenteritis in children in north-eastern Israel comparison with other common pathogens / W. Sakran, Z. Hexner-Erlichman, R. Spiegel, H. Batheesh et al // *Scientific Reports*. — 2020. — 10(1):5823. — doi: 10.1038/s41598-020-62744-y.

186. Same R.G. Campylobacter Infections in Children / R.G. Same, P.D. Tamma // *Pediatrics in review*. — 2018. — 39(11). — P. 533-541. — doi:10.1542/pir.2017-0285.

187. Samie A. Epidemiology of Campylobacter infections among children of 0–24 months of age in South Africa / A. Samie, R. Moropeng, N. Tanih, R. Dillingham et al // *Archives of Public Health*. — 2022. — 80:107. — <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00850-1>.

188. Sender R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *PLoS Biol*. — 2016. — №14(8): e1002533.

189. Schwiertz A. Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease. Preface / A. Schwiertz // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2016.

190. Shah. M.P. Norovirus Illnesses in Children and Adolescents / M.P. Shah, A.J. Hall et al // *Infect Dis Clin North Am*. 2018. — T. 32. — №1. — P. 103-118.

191. Shao Y. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonisation in caesarean section birth / Y. Shao, S.C. Forster, E. Tsaliki, K. Vervier et al // *Nature*. — 2019. — 574(7776). — P. 117-121. — DOI: 10.1038/s41586-019-1560-1

192. Shrestha S.K. Etiology of Acute Diarrheal Disease and Antimicrobial Susceptibility Pattern in Children Younger Than 5 Years Old in Nepal / S.K. Shrestha, J. Shrestha, C.J. Mason, S. Sornsakrin et al // *Etiology of diarrheal disease*. — 2023. — 108(1). — P. 174-180.

193. Smedley J.G. The enteric toxins of *Clostridium perfringens* / J.G. Smedley, D.J. Fisher, S. Sayeed, G. Chakrabarti et al. // *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. — 2004. — No 152. — P.183-204.

194. Song W. Clinical profiles and antimicrobial resistance patterns of invasive *Salmonella* infections in children in China / W. Song, Q. Shan, Y. Qiu, X. Lin et al // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. — 2022. — № 41. — P. 1215-1225.

195. Spatz M. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation during and after antibiotic treatment positively influences the bacterial gut microbiota / M. Spatz, Y. Wang et al // *Front Med*. — 2023. — DOI: 10.3389/fmed.2023.1087715.

196. Toczyłowski K. Rotavirus gastroenteritis in children hospitalized in northeastern Poland in 2006-2020: Severity, seasonal trends, and impact of immunization / K. Toczyłowski, K. Jackowska, D. Lewandowski, S. Kuryłonek, M. Waszkiewicz-Stojda, A. Sulik // *International journal of infection diseases*. — 2021. — T. — 108. — P. 550-556.

197. Torun A. Intestinal Microbiota in Common Chronic Inflammatory Disorders Affecting Children / A. Torun, A. Hupalowska, P. Trzonkowski et al. // *Front Immunol*. — 2021 Jun 7. — 12:642166.

198. UN (2016) Political Declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on Antimicrobial Resistance. Resolution A/RES/71/3. UN, New York // Scientific Research An Academic Publisher. — URL: <https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2399516> (дата обращения 18.06.2018).

199. Schnadower D. Association Between Diarrhea Duration and Severity and Probiotic Efficacy in Children with Acute Gastroenteritis / D. Schanadower, K.J. O'Connell, J.M. VanBuren, C. Vance, et al // *Am J Gastroenterol.* — 2021 Jul 1. — 116(7). — P. 1523-1532.
200. Van Boeckel T.P. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data / T.P. Van Boeckel, S. Gandra, A. Ashok [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 14. — № 8. — P. 742-750.
201. Wang L-P. Etiological, epidemiological, and clinical features of acute diarrhea in China / L-P. Wang, S-X. Zhou, X. Wang, Q-B. Lu et al // *Nature communications.* — 2021. — 12: 2464. — DOI: 10.1038/s41467-021-22551-z.
202. Webale M.K. Epidemiological patterns and antimicrobial resistance of bacterial diarrhea among children in Nairobi City, Kenya / M.K. Webale, C. Wanjala, B. Guyah, N. Shaviya et al // *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench.* — 2020. — 13(3). — P. 238-246.
203. White A.E. Characteristics of Campylobacter, Salmonella Infections and Acute Gastroenteritis in Older Adults in Australia, Canada, and the United States / A.E. White, N. Ciampa, Y. Chen, M. Kirk et al // *Clin Infect Dis.* — 2019. — 69(9). — P. 1545-1552.
204. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance // World Health Organization. — 2015. — URL: <https://www.who.int/antimicrobialresistance/publications/global-action-plan/en/> (Accessed 7 February, 2023).
205. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva. — 2018. — 128 p.
206. World Health Organization. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. Available at: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1 (Accessed 15 February, 2023).

207. World Health Organization. Campylobacter. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter> (Accessed 13 September, 2023).

208. www.who.int [Internet]. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017 [cited 12 Feb 2023]. Available from: <https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-supplementary-materials/en/> (Accessed 9 February, 2023).

209. Yang J.J. Epidemiologic Changes in Over 10 Years of Community-Acquired Bacterial Enteritis in Children / J.J. Yang and K. Lee // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutrithion*. — 2022. — 25(1). — P. 41-51.

210. Zengbin Li. Which Probiotic Is the Most Effective for Treating Acute Diarrhea in Children? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / L. Zengbin, Z. Guixian, L. Chao, L. Hao, L. Hin, Z. Lei // *Nutrients*. — 2021. — 13, 4319.

211. Zhao Q. Adaptive immune education by gut microbiota antigens / Q. Zhao, C.O. Elson // *Immunology*. — 2018. — 154(1). — P. 28-37. — DOI: 10.1111/imm.12896.

212. Zhao Z. Shigellosis seasonality and transmission characteristics in different areas of China: A modelling study / Z. Zhao, M. Yang, J. Lv, Q. Hu et al // *Infectious Disease Modelling*. — 2022. — 7(2). — P. 161-178.

213. Zhuang L. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health / L. Zhuang, H. Chen, S. Zhang, J. Zhuang et al // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. — 2019. — 17(1). — P. 13-25.