

Факторы риска формирования гастроэнтерологической патологии после инфекционных гемоколитов у детей

¹О. И. КЛИМОВА, ^{1,2}Н. В. ГОНЧАР, ^{1,2}Ю. В. ЛОБЗИН, ¹С. Г. ГРИГОРЬЕВ

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

lar papers at core.ac.uk

Цель исследования — определение факторов риска формирования гастроэнтерологической патологии у реконвалесцентов инфекционных гемоколитов.

В отделении кишечных инфекций наблюдали 120 детей в возрасте старше 1 месяца, переносивших кишечные инфекции с синдромом гемоколита. Верифицировали этиологию заболевания, выявляли клинико-лабораторные признаки синдромов интоксикации, обезвоживания, местного и системного воспалительного ответа. Диагностировали неспецифические осложнения (респираторные заболевания, инфекцию мочевых путей). В остром периоде заболевания оценивали состав микробиоты кишечника методом ПЦР-РВ. В катамнезе в течение 6 месяцев наблюдали 65 реконвалесцентов. При наличии жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта диагностировали функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР). При появлении «симптомов тревоги» выявляли органические поражения кишечника. При оценке результатов использовали критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, метод корреляции Пирсона, дискриминантный анализ.

Исследования показали, что детей с благоприятным исходом было 43 (66,2%); детей, сформировавших ФГИР — 17 (26,1%), детей с органическими поражениями кишечника — 5 (7,7%). У пациентов, сформировавших органические поражения, чаще отмечали бактериальную этиологию гемоколита. Гастроэнтероколит чаще диагностировали у пациентов, имевших благоприятный исход (41,9%; $p > 0,05$). Неспецифические осложнения чаще отмечали у пациентов, сформировавших ФГИР и органические поражения. Частота ФГИР с возрастом снижалась, была выше у девочек (58,8%), чем у мальчиков (41,2%) ($p > 0,05$). Органические поражения кишечника отмечали только у девочек. У реконвалесцентов с ФГИР, чаще (83,3%), чем у реконвалесцентов с благоприятным исходом (64,3%) выявляли признаки анаэробного дисбаланса кишечника. Установлен комплекс клинико-лабораторных признаков острого периода инфекционных гемоколитов, определяющих риск формирования ФГИР.

Показано, что риск развития ФГИР выше у реконвалесцентов раннего возраста, а риск формирования органических поражений кишечника выше у девочек дошкольного и школьного возраста. Пациенты, демонстрировавшие в остром периоде заболевания более выраженные реакции системного воспалительного ответа, чаще имели благоприятный исход.

Ключевые слова: инфекционные гемоколиты, дети, постинфекционные гастроэнтерологические заболевания, факторы риска

Risk factors for the formation of gastroenterological pathology after infectious hemocolitis in children

¹O. I. Klimova, ^{1,2}N. V. Gonchar, ^{1,2}Yu. V. Lobzin, ¹S. G. Grigoriev

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

The aim of the study was to determine the risk factors for the formation of gastroenterological pathology in convalescents of infectious hemocolitis.

In the Department of intestinal infections, 120 children aged over 1 month who had intestinal infections with hemocolitis syndrome were observed. The etiology of the disease was verified, clinical and laboratory signs of intoxication, dehydration, local and systemic inflammatory response were detected. Non-specific complications (respiratory diseases, urinary tract infection) were diagnosed. In the acute period of the disease, the composition of the intestinal microbiota was evaluated by PCR-RT. During 6 months, 65 convalescents were observed in the catamnesis. If there were complaints from the gastrointestinal tract, functional gastrointestinal disorders (FGID) were diagnosed. When «symptoms of anxiety» appeared, organic intestinal lesions were detected. When «symptoms of anxiety» appeared, organic intestinal lesions were detected. The results were evaluated using the student's test, the Mann-Whitney U-test, the Kruskal-Wallis test, the Pearson correlation method, and discriminant analysis.

Studies have shown that there were 43 children with a favorable outcome (66.2%), 17 children with FGID (26.1%), and 5 children with organic intestinal lesions (7.7%). In patients who formed organic lesions, the bacterial etiology of hemocolitis was more often noted. Gastroenterocolitis was more often diagnosed in patients with a favorable outcome (41.9%; $p > 0,05$). Non-specific complications were more often observed in patients who formed FGID and organic lesions. The frequency of FGID decreased with age and was higher in girls (58.8%) than in boys (41.2%) ($p > 0,05$). Organic intestinal lesions were observed only in girls. In convalescents with FGID, more often (83.3%) than in convalescents with a favorable outcome (64.3%), signs of anaerobic intestinal imbalance were detected. A complex of clinical and laboratory signs of an acute period of infectious hemocolitis that determine the risk of FGID formation has been established.

It was shown that the risk of developing FGID is higher in young convalescents, and the risk of forming organic intestinal lesions is higher in girls of preschool and school age. Patients who showed more pronounced systemic inflammatory responses in the acute period of the disease were more likely to have a favorable outcome.

Keywords: infectious hemocolitis, children, post-infectious gastroenterological diseases, risk factors

Для цитирования: О. И. Климова, Н. В. Гончар, Ю. В. Лобзин, С. Г. Григорьев. Факторы риска формирования гастроэнтерологической патологии после инфекционных гемоколитов у детей. Детские инфекции. 2020; 19(4):5-11. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-5-11

For citation: O. I. Klimova, N. V. Gonchar, Yu. V. Lobzin, S. G. Grigoriev. Risk factors for the formation of gastroenterological pathology after infectious hemocolitis in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(4):5-11. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-5-11

Контактная информация: Гончар Наталья Васильевна (Natalya Gonchar), д.м.н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; профессор кафедры педиатрии и неонатологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; MD, senior researcher of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Professor of Pediatrics and neonatology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; nvgonchar@yandex.ru; orcid.org/0000-0002-5938-2934

Таблица 1. Характеристика этиологии, клинических форм и сведения о наличии неспецифических осложнений при различных вариантах отдаленных исходов инфекционных гемоколитов у детей

Table 1. Characteristics of the etiology, clinical forms and information about the presence of non-specific complications in various variants of long-term outcomes of infectious hemocolitis in children

Изучаемые признаки/ Features under study	Благоприятный исход/ Favorable outcome (n = 43)	Функциональные гастроинтестинальные расстройства/ Functional gastrointestinal disorders (n = 17)	Органические поражения ЖКТ/ Organic lesions of the gastrointestinal tract (n = 5)	Уровень значимости, p/ The level of significance, p
Вирусно-бактериальная/ Viral and bacterial	7 (16,3%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	p = 0,88 [■]
Неуточненная/ Unspecified	9 (20,9%)	4 (23,5%)	1 (20,0%)	
Клинические формы инфекционных гемоколитов/ Clinical forms of infectious hemocolitis				
Гастроэнтероколит/ Gastroenterocolitis	18 (41,9%)	4 (23,5%)	0 (0,0%)	p = 0,1 [■]
Энтероколит/ Enterocolitis	25 (58,1%)	13 (76,5%)	5 (100,0%)	
Наличие неспецифических осложнений / Presence of non-specific complications				
Нет/ No	33 (76,7%)	10 (58,8%)	3 (60%)	p > 0,05 [■]
Есть/ Yes	10 (23,3%)	7 (41,2%)	2 (40%)	

■ — оценка связи по критерию χ^2

■ — differences by χ^2 criterion

Острые кишечные инфекции инвазивного характера разнообразной этиологии у детей, сопровождающиеся клиническим синдромом геморрагического энтероколита (т.н. инфекционные гемоколиты), опасны осложнениями и неблагоприятными исходами, поэтому представляют серьезную проблему здравоохранения [1–3]. В свою очередь, перенесенную кишечную инфекцию многие авторы рассматривают в качестве триггера при формировании гастроэнтерологической патологии функциональной и органической природы [4–6]. Показано, что риск развития патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выше у детей, имеющих отягощенную наследственность, неблагоприятный антенатальный анамнез, перинатальные поражения ЦНС, получавших раннее искусственное вскармливание, часто болеющих респираторными и аллергическими заболеваниями, перенесших повторные кишечные инфекции [7]. Научные наблюдения свидетельствуют о том, что нарушение микробиоценоза кишечника служит ведущим фактором манифестации постинфекционной функциональной патологии органов пищеварения у детей после кишечных инфекций [8]. В то же время хронические воспалительные заболевания кишечника и целиакия в детском возрасте также могут быть спровоцированы выраженными постинфекционными дисбиотическими процессами в кишечнике, однако эти вопросы остаются недостаточно изученными [9].

Целью исследования стало изучение факторов риска формирования гастроэнтерологической патологии после инфекционных гемоколитов (ИГ) у детей.

Материалы и методы исследования

В условиях отделения кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных

болезней ФМБА России в период 2018–2019 гг. наблюдали 120 детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, переносивших ИГ. Диагноз кишечной инфекции устанавливали с учетом клинических рекомендаций МЗ РФ. У всех пациентов определяли клинико-лабораторные признаки гемоколита. В процессе наблюдения пациентов верифицировали этиологию ИГ, выявляли клинико-лабораторные признаки синдромов интоксикации, обезвоживания, местного и системного воспалительного ответа. Тяжесть ИГ определяли по индексу Кларка, тяжесть обезвоживания — по клинической шкале ВОЗ; диагностировали неспецифические осложнения (респираторные заболевания, инфекцию мочевых путей). В остром периоде ИГ оценивали качественный и количественный состав микробиоты кишечника путем исследования фекалий методом ПЦР-РВ, результаты которого сопоставляли с референтными значениями.

В катамнезе в течение 6 месяцев наблюдали 65 реконвалесцентов ИГ, выявляли жалобы на боли в животе, диспепсические явления верхнего и нижнего отделов ЖКТ, изменения общего самочувствия. По результатам обследования реконвалесцентов ИГ, имевших жалобы со стороны ЖКТ, диагностировали функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) с учетом Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). При появлении «симптомов тревоги» (рецидивы диарейного и кишечного геморрагического синдрома, воспалительных изменений в гемограмме и копрограмме, повышении температуры тела и др.), переводили детей в специализированные гастроэнтерологические отделения многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга и выявляли органические поражения ЖКТ с учетом клинических рекомендаций «Язвенный колит у детей» и «Целиакия у детей» Союза педиатров России. На проведение исследова-

Таблица 2. Характеристика возрастной и половой структуры реконвалесцентов инфекционных гемоколитов при различных вариантах исходов

Table 2. Characteristics of the age and gender structure of infectious hemocolitis convalescents in different outcomes

Изучаемые признаки/ Features under study	Благоприятный исход/ Favorable outcome (n = 43)	Функциональные гастроинтестинальные расстройства/ Functional gastrointestinal disorders (n = 17)	Органические поражения ЖКТ/ Organic lesions of the gastrointestinal tract (n = 5)	Уровень значимости, p/ The level of significance, p
Возрастные группы реконвалесцентов ИГ/ Age groups of convalescents of infectious hemocolitis				
Грудной возраст/ Infancy	5 (11,6%)	8 (47,1%)	0 (0,0%)	p = 0,0001 ■◆□
Ранний возраст /Early age	17 (39,5%)	5 (29,4%)	0 (0,0%)	
Дошкольный возраст/ Preschool age	16 (37,2%)	3 (17,6%)	1 (20,0%)	
Школьный возраст /School age	5 (11,6%)	1 (5,9%)	4 (80,0%)	
Половая структура реконвалесцентов ИГ/ The sex structure of patients of the infectious hemocolitis				
Мальчики Boys	23 (53,5%)	7 (41,2%)	0 (0,0%)	p = 0,067 ■◆
Девочки Girls	20 (46,5%)	10 (58,8%)	5 (100,0%)	

* — различия по критерию Краскела-Уоллиса; ■ — различия по критерию χ^2 ; различия по критериям Манна-Уитни и χ^2 : ● — p_{1-2} ($p < 0,05$); ◆ — p_{1-3} ($p < 0,05$); □ — p_{2-3} ($p < 0,05$).

* — differences by the Kruskal-Wallis criterion; ■ — differences by the χ^2 criterion; differences by the Mann-Whitney and χ^2 criterion: ● — p_{1-2} ($p < 0,05$); ◆ — p_{1-3} ($p < 0,05$); □ — p_{2-3} ($p < 0,05$).

дования получено разрешение локального этического комитета.

Статистическую обработку материалов проводили с помощью дистрибутива Anaconda, v.2—2.4.0, 2016 г.; программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для описания полученных данных в группах пациентов вычислены следующие характеристики: частота встречаемости признака (для качественных признаков), среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me) и квантили (Q1—Q3). Для определения достоверности различий в двух сравниваемых выборках использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, а при сравнении 3 и более групп — критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона, для анализа связи между признаками применяли корреляционный анализ (г-критерий Пирсона), математико-статистическая модель прогноза вероятности развития ФГИР разработана с помощью дискриминантного анализа пакета прикладных программ Statistica v.10 для Windows. Достоверными считали результаты, для которых $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от характера отдаленных исходов ИГ, пациенты были разделены на группы: группа 1 — дети с благоприятным исходом (n = 43; 66%), группа 2 — дети, сформировавшие ФГИР (n = 17; 26%), группа 3 — дети с органическими поражениями ЖКТ (n = 5; 8%). Структура ФГИР была представлена функ-

циональной диареей (n = 10; 58%), младенческими коликами (n = 3; 18%), синдромом раздраженного кишечника (n = 3; 18%), функциональными запорами (n = 1; 6%). Органические поражения ЖКТ были представлены язвенным колитом (n = 3; 60%) и целиакией (n = 2; 40%).

Характеристика этиологии, клинических форм и сведения о наличии неспецифических осложнений ИГ у пациентов, наблюдавшихся в катамнезе, приведены в таблице 1.

У пациентов, сформировавших органические поражения ЖКТ, чаще отмечали бактериальную этиологию ИГ и не выявляли вирусно-бактериальную. Гастроэнтероколит чаще диагностировали у пациентов, имевших благоприятный исход (41,9% случаев; $p > 0,05$). Энтероколит доминировал при всех вариантах исходов. Неспецифические осложнения ИГ чаще отмечали у пациентов, сформировавших ФГИР и органические поражения ЖКТ ($p > 0,05$).

Характеристика возрастной и половой структуры пациентов, наблюдавшихся в катамнезе, представлена в таблице 2.

Средний возраст реконвалесцентов в группах значительно отличался ($p = 0,0002$). Как видно из таблицы 2, в группе детей с благоприятным исходом одинаково часто доминировали дети раннего (39,5%) и дошкольного возраста (37,2%), в группе ФГИР — дети грудного (47,1%) и раннего (29,4%) возраста, в группе органических поражений ЖКТ — дети школьного (80%) и дошкольного возраста (20%). Частота развития постинфекционных ФГИР с возрастом снижалась и была несколько выше у девочек (58,8% случаев), чем у мальчиков (41,2%

Таблица 3. Этиологическая структура инфекционных гемоколитов у детей, имевших разные отдаленные исходы
Table 3. Etiological structure of infectious hemocolitis in children with different long-term outcomes

Благоприятный отдаленный исход (n = 43)/ Favorable long-term outcome (n = 43)			
Этиология/ Etiology		Абс. число пациентов/ Abs. the number of patients	Относит. число пациентов/ Refers. number of patients
монобактериальные гемоколиты/ monobacterial hemocolitis			
<i>Campylobacter</i>		9	20,9%
<i>Salmonella</i>		8	18,6%
<i>Shigella</i>		4	9,3%
<i>Escherichia</i>		2	4,7%
<i>Staphylococcus aureus</i>		1	2,3%
<i>Klebsiella</i>		1	2,3%
сочетанные бактериальные гемоколиты/ combined bacterial hemocolitis			
<i>Salmonella</i> + <i>Campylobacter</i>		1	2,3%
<i>Shigella</i> + <i>Campylobacter</i>		1	2,3%
сочетанные бактериально-вирусные гемоколиты/ combined bacterial-viral hemocolitis			
<i>Escherichia</i> + <i>Rotavirus</i>		2	4,7%
<i>Klebsiella</i> + <i>Norovirus</i>		2	4,7%
<i>Salmonella</i> + <i>Enterovirus</i>		1	2,3%
<i>Campylobacter</i> + <i>Rotavirus</i>		1	2,3%
<i>Salmonella</i> + <i>Yersinia</i> + <i>Rotavirus</i> + <i>Enterovirus</i>		1	2,3%
Неуточненные гемоколиты/ unspecified hemocolitis		9	20,9%
Функциональные гастроинтестинальные расстройства в отдаленном исходе (n = 17)/ functional gastrointestinal disorders in the long-term outcome (n = 17)			
монобактериальные гемоколиты / monobacterial hemocolitis			
<i>Salmonella</i>		3	17,6%
<i>Shigella</i>		1	5,9%
<i>Escherichia</i>		1	5,9%
<i>Klebsiella</i>		1	5,9%
<i>Clostridium difficile</i>		2	1,8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	5,9%
сочетанные бактериальные гемоколиты/ combined bacterial hemocolitis			
<i>Klebsiella</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>		2	11,8%
сочетанные бактериально-вирусные гемоколиты/ combined bacterial-viral hemocolitis			
<i>Salmonella</i> + <i>Norovirus</i>		1	5,9%
<i>Klebsiella</i> + <i>Rotavirus</i>		1	5,9%
неуточненные гемоколиты/unspecified hemocolitis		4	23,5%
Органические поражения ЖКТ в отдаленном исходе (n = 5)/ organic gastrointestinal tract lesions in the long-term outcome (n = 5)			
Язвенный колит/ Ulcerative colitis	<i>Shigella</i>	1	20%
	<i>Salmonella</i>	1	20%
	<i>Clostridium difficile</i>	1	20%
Целиакия/ Celiac disease	<i>Campylobacter</i>	1	20%
	Неуточненная этиология/ unspecified etiology	1	20%

случаев) ($p > 0,05$). Органические поражения ЖКТ отмечали только у девочек с ИГ монобактериальной (80%) и неуточненной этиологии (20%). Этиологическая структура ИГ у детей с разными исходами представлена в таблице 3.

Анализ течения острого периода заболевания у реконвалесцентов ИГ показал следующее. Длительность лихорадки не менее 3 дней на догоспитальном этапе чаще отмечалась в группе детей с благоприятным исходом (34,9% случаев), чем в группе детей с ФГИР (23,5%

случаев) и группе детей с органическими заболеваниями ЖКТ (20% случаев) ($p = 0,01$). Отсутствие лихорадки чаще отмечалось в группе детей с ФГИР (41,2% случаев) и в группе детей с органическими заболеваниями ЖКТ (60% случаев), чем в группе детей с благоприятным исходом (18,6% случаев). Однако терапия антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе чаще проводилась в группе детей, сформировавших в катамнезе органические заболевания ЖКТ (40% случаев), чем в группе детей с ФГИР (17,6% случаев) и в группе детей с благоприятным исходом (18,6% случаев) ($p > 0,05$).

При оценке признаков тяжести заболевания оказалось, что жалобы на рвоту чаще отмечали в группе детей с благоприятным исходом (41,9% случаев), чем в группе детей с ФГИР (23,5% случаев) ($p > 0,05$). Нарушение общего самочувствия реже всего страдало в группе детей, сформировавших в катамнезе органические заболевания ЖКТ ($p > 0,05$). Тяжесть заболевания была менее высокой в группе детей, сформировавших органические заболевания ЖКТ ($p > 0,05$). В группе детей с благоприятным исходом средняя степень тяжести ИГ (69,8% случаев) отмечалась чаще, чем легкая (27,9% случаев) ($p < 0,05$) и только в этой группе диагностировали тяжелый ИГ (2,3% случаев).

При оценке признаков тяжести обезвоживания обнаружено, что максимальное количество дефекаций в сутки на догоспитальном этапе заболевания было меньше в группе детей с органическими заболеваниями ЖКТ в катамнезе ($p > 0,05$). Уровень креатинина в сыворотке крови был повышен в 1,5 раза реже в группе детей с благоприятным исходом (27,9% случаев) и в 2 раза реже в группе детей, сформировавших в катамнезе органические заболевания ЖКТ (20% случаев), чем в группе детей, сформировавших ФГИР (41,2% случаев). Тяжесть обезвоживания по шкале ВОЗ была достоверно ниже в группе детей, сформировавших органические заболевания ЖКТ ($p = 0,04$ по критерию Краскела-Уоллиса).

Снижение уровня мочевины в сыворотке крови, свидетельствующее об угнетении дезинтоксикационной функции печени, чаще отмечали в группе детей с ФГИР (64,7% случаев), чем в группе детей с благоприятным исходом (37,2% случаев) ($p = 0,05$).

Степень выраженности местного воспалительного ответа не имела достоверных различий, но выраженность системного воспаления была более высокой в группе детей с благоприятным исходом и менее высокой в группе детей, сформировавших органические заболевания ЖКТ. Так, лейкоцитоз чаще выявляли в группе детей с ФГИР (35,3% случаев), чем в группе детей с благоприятным исходом (11,6% случаев) ($p = 0,08$), уровень относительного и абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов чаще был повышен в группе детей с благоприятным исходом ($p > 0,05$).

Анализ особенностей гемограммы выявил более частое наличие анемии легкой степени в группе детей с ФГИР — в 11,8% случаев против 9,3% в группе детей с благоприятным отдаленным исходом ($p > 0,05$), а также моноцитоза (64,7% случаев против 32,6%) ($p = 0,02$) и

тромбоцитоза (52,9% случаев против 16,3%) ($p = 0,02$), что отражало активацию тромбоцитарного звена системы гемостаза и более высокую напряженность иммунных реакций в группе детей с ФГИР.

Повышение уровня АЛТ отмечалось в группе детей с ФГИР ($n = 2$; 11,8%) несколько чаще, чем в группе детей с благоприятным исходом ($n = 1$; 2,3%) ($p > 0,05$). В группе детей, сформировавших органические заболевания ЖКТ, повышения АЛТ не выявлено.

В остром периоде ИГ у детей с благоприятным исходом ($n = 14$), отмечалось частое снижение количества представителей индигенной микробиоты: *B. thetaiotaomicron* (у 92,9%), *Lactobacillus* spp. (у 71,4%), *F. prausnitzii* (у 50%). Уровень нормальной *E. coli* и *Bifidobacterium* spp. снижался реже (у 35,7% и у 21,4% соответственно). Повышение общей бактериальной массы выявлено у 42,9% детей. Среди УПМ чаще отмечали повышение: *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. (у 50%), *F. nucleatum* и *C. difficile* (у 35,7%), *B. fragilis* group (у 28,6%), *Proteus* spp., *C. perfringens* и *P. micra* (у 21,4%). При этом у 64,3% пациентов отмечалось повышение значения отношения *B. fragilis* group / *F. prausnitzii*.

У детей, сформировавших ФГИР ($n = 6$), повышение общей бактериальной массы выявлено в 16,7% случаев. При этом, наряду с достоверно частым снижением индигенных микробов (*B. thetaiotaomicron* у 83,3%, *F. prausnitzii* у 66,7%, *Lactobacillus* spp. у 66,7%) и повышением количества УПМ (*C. difficile* у 50%, *P. micra* и *Enterobacter* spp. / *Citrobacter* spp. у 33,3%), частота повышенных значений отношения *B. fragilis* group / *F. prausnitzii*, свидетельствующего об уровне анаэробного дисбаланса и отражающего уровень провоспалительного потенциала микробиоты, была выше — 83,3% случаев [10]. Выявленные изменения микробиоты кишечника требуют уточнения на более значительной выборке реконвалесцентов ИГ.

Как показали исследования, пациенты, имевшие благоприятный исход, и пациенты, сформировавшие ФГИР, продемонстрировали однородность по большинству изучаемых показателей. Выявление комплекса взаимосвязанных клинико-лабораторных признаков острого периода ИГ, определяющих риск формирования постинфекционных ФГИР у 60 реконвалесцентов, выполнено с помощью дискриминантного анализа. Решающие правила построения прогноза отдаленного исхода выражали в виде линейных дискриминантных функций (ЛДФ): ЛДФ₁ (отсутствие неблагоприятного исхода, $n = 43$) и ЛДФ₂ (наличие неблагоприятного исхода в виде формирования ФГИР, $n = 17$). Признаки, вошедшие в модель прогноза, представлены в таблице 4.

Модель, рассчитанная на основе комплекса из 15 признаков, продемонстрировала высокие показатели чувствительности (88%) и специфичности (95%). Классификационная способность модели составила 90% (это суммарный процент точных ответов в первой и во второй группе).

Прогноз развития ФГИР у реконвалесцентов ИГ определяли по формулам: ЛДФ₁ = $-19,62 + 0,06X_1 + 0,65X_2 + 4,88X_3 - 1,44X_4 + 9,85X_5 + 17,04X_6 + 6,9X_7 +$

Таблица 4. Признаки модели прогноза развития ФГИР у реконвалесцентов инфекционных гемоколитов, их коэффициенты и уровни значимости

Table 4. Features of the model for predicting the development of convalescents of infectious hemocolitis, their coefficients and significance levels

Наименование признаков и степень их выраженности / Name of features and their severity	Коды признаков/ Feature codes	Коэффициенты модели / The coefficients of the model		Уровень значимости, p/ The level of significance, p
		ЛДФ ₁ LDF ₁	ЛДФ ₂ LDF ₂	
Возраст пациентов (число месяцев)/ Age of patients (number of months)	X ₁	0,06	0,04	0,154
Пол: 0 — женский, 1 — мужской /Gender: 0 — female, 1 — male	X ₂	1,65	0,02	0,155
Этиология инфекционных гемоколитов: 1 — бактериальные, 2 — вирусно-бактериальные, 3 — неуточненные /Etiology of infectious hemocolites: 1 —bacterial, 2 — viral-bacterial, 3 — unspecified	X ₃	4,88	3,50	0,046
Тяжесть обезвоживания (число баллов)/ Severity of dehydration (number of points)	X ₄	-1,44	-0,72	0,058
Наличие рвоты на догоспитальном этапе: 0 — нет; 1 — да / The presence of vomiting in the prehospital setting: 0 — no; 1 — yes	X ₅	9,85	6,07	0,008
Наличие крови в стуле на догоспитальном этапе: 0 — нет; 1 — да/ Presence of blood in the stool at the prehospital stage: 0 — no; 1 — yes	X ₆	17,04	14,45	0,156
Наличие лихорадки на догоспитальном этапе: 0 — нет;/ 1 — да The presence of fever in the prehospital setting: 0 — no; 1 — yes	X ₇	6,90	3,82	0,194
Высота лихорадки на догоспитальном этапе: 0 — не было, 1 — 37, 1 — 38,2°C; 2 — 38,3—38,7°C; 3 — 38,8°C и выше/ Prehospital fever height: 0 — none, 1 — 37, 1—38,2°C 2 — 38,3—38,7°C; 3 — 38,8°C and above	X ₈	1,07	0,55	0,533
Максимальное количество дефекаций в сутки на догоспитальном этапе (в баллах по индексу Кларка)/ Maximum number of defecations per day at the pre-hospital stage (in points according to the Clark index)	X ₉	3,42	2,46	0,210
Оценка уровня гемоглобина в гемограмме: 0 — норма; 1 — ниже нормы; 2 — выше нормы/ Assessment of the hemoglobin level in the hemogram: 0 — normal; 1 — below normal; 2 — above normal	X ₁₀	-3,91	-4,69	0,560
Оценка количества тромбоцитов в гемограмме: 0 — нормальное; 1 — ниже нормы; 2 — выше нормы/ Assessment of the number of platelets in the hemogram: 0 — normal; 1 — below normal; 2 — above normal	X ₁₁	0,02	0,97	0,163
Оценка уровня гематокрита: 0 — норма; 1 — ниже нормы; 2 — выше нормы/ Assessment of the hematocrit level: 0 — normal; 1 — below normal; 2 — above normal	X ₁₂	-2,60	0,61	0,006
Оценка абсолютного количества моноцитов в гемограмме: 0 — нормальное; 1 — ниже нормы; 2 — выше нормы /Assessment of the absolute number of monocytes in the hemogram: 0 — normal; 1 — below normal; 2 — above normal	X ₁₃	-2,50	-0,57	0,002
Оценка уровня аланинаминотрансферазы в сыворотке крови: 0 — норма; 1 — ниже нормы; 2 — выше нормы /Assessment of serum alanine aminotransferase level: 0 — normal; 1 — below normal; 2 — above normal	X ₁₄	-2,80	0,66	0,015
Оценка уровня мочевины в сыворотке крови: 0 — норма; 1 — ниже нормы; 2 — выше нормы/Assessment of serum urea level: 0 — normal; 1 — below normal; 2 — above normal	X ₁₅	1,88	3,15	0,284
Константа/ Constant		-19,62	-15,53	

$$+ 1,07X_8 + 3,42X_9 - 3,91 X_{10} + 0,02X_{11} - 2,6X_{12} - 2,5X_{13} - 2,8 X_{14} + 1,88 X_{15}$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -15,53 + 0,04X_1 + 0,02X_2 + 3,5X_3 - 0,72X_4 + 6,07X_5 + 14,45X_6 + 3,82X_7 + 0,55X_8 + 2,46X_9 - 4,69 X_{10} + 0,97X_{11} + 0,61X_{12} - 0,57X_{13} + 0,66X_{14} + 3,15 X_{15}, \text{ где}$$

значения переменных X₁–X₁₅ соответствуют числовым значениям выраженности признаков (табл. 4).

При ЛДФ₁ > ЛДФ₂ более вероятным считали отсутствие риска развития ФГИР; при ЛДФ₁ < ЛДФ₂ делали альтернативный вывод.

Создание прогноза формирования постинфекционных ФГИР предусматривает оценку возраста детей, гендерной принадлежности, этиологии ИГ, тяжести обезвоживания, оценку выраженности клинико-лабораторных признаков местного и системного воспаления и биохимических маркеров токсического влияния инфекции на печень. Наблюдение реконвалесцентов ИГ с использованием созданной модели прогноза может способствовать повышению эффективности профилактики ФГИР.

Ввиду малочисленности группы детей, сформировавшихся в катамнезе органические заболевания ЖКТ (язвенный колит или целиакию), определить факторы риска их формирования не представлялось возможным. Учитывая, что при тщательном сборе семейного анамнеза нам не удалось выявить родственников с данной патологией, перенесенные ИГ у этих детей можно рассматривать только как триггеры, а не коморбидные состояния. Однако полученные результаты имеют ограничения, поскольку нами не проводились генетические исследования.

Заключение

Проведенными исследованиями установлено, что риск развития ФГИР выше у реконвалесцентов ИГ раннего возраста, а риск формирования органических поражений ЖКТ выше у девочек дошкольного и школьного возраста. Пациенты, в остром периоде ИГ демонстрировавшие более выраженные реакции системного воспалительного ответа, чаще имели благоприятный исход. Создана информативная дискриминантная модель прогноза формирования ФГИР у детей-реконвалесцентов инфекционных гемоколитов, учитывающая особенности течения острого периода заболевания. Исследования роли изменений микробиоты кишечника в генезе неблагоприятных исходов инфекционных гемоколитов должны быть продолжены.

Литература/References:

1. Бехтерева М.К., Тихомирова К.К., Комарова А.М. Диагностика гемоколитов у детей. Медицина: теория и практика. 2018; 3(5):19–23. [Bekhtereva M.K., Tihomirova K.K., Komarova A.M. Diagnosis of hemocolitis in children. *Medicina: Teoriya i Praktika=Medicine: Theory and Practice*. 2018; 3(5):19–23. (in Russ.)]
2. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Шамшева О.В., Соколова Н.В., Сахарова А.А., Крылатова Н.И., Галеева Е.В., Корсунский А.А., Кашченко О.А. Бактериальные диареи у госпитализированных детей. Детские инфекции. 2019; 18(4):12–18. [Molochkova O.V., Kovalev O.B., SHamsheva O.V., Sokolova N.V., Saharova A.A., Krylatova N.I., Galeeva E.V., Korsunskiy A.A., Kashchenko O.A. Bacterial diarrhea in hospitalized children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(4):12–18. (in Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-12-18]
3. Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*. 2012. 106:395–399.
4. Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А. Междисциплинарный взгляд на инфекционные болезни у детей. Эффективная фармакотерапия. 2018; 1(15):4–12. [Mazankova L.N., Cheburkin A.A. An interdisciplinary view of infectious diseases in children. *Effektivnaya Farmakoterapiya=Effective Pharmacotherapy*. 2018; 1(15):4–12. (in Russ.)]

5. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: postinfectious functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41(2):177–188.
6. Bona M, Medeiros PH, Santos AK, Freitas T, Prata M, Veras H, Amaral M, Oliveira D, Havt A, Lima AA. 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. *Int J Med Microbiol*. 2019; 309(2):151–158.
7. Григорович М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3: 56–59. [Grigorovich M.S. Functional state of the gastrointestinal tract and features of outcomes in acute intestinal infections. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012; 3:56–59. (in Russ.)]
8. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Ермоленко Е.И., Лобзин Ю.В. Нарушения микробиоценоза кишечника как фактор формирования функциональной патологии органов пищеварения у детей после вирусных кишечных инфекций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 137(1): 53–57. [Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Ermolenko E.I., Lobzin YU.V. Violations of intestinal microbiocenosis as a factor in the formation of functional pathology of the digestive system in children after viral intestinal infections. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya=Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 137(1):53–57. (in Russ.)]
9. Корниенко Е.А. Значение кишечной микробиоты и пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2015; 1–2:6–9. [Kornienko E.A. The value of intestinal microbiota and probiotics in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga=Gastroenterology of Saint Petersburg*. 2015; 1–2:6–9. (in Russ.)]
10. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Комличенко Э.В. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 1(137):8–30. [Sitkin S.I., Vahitov T.YA., Tkachenko E.I., Oreshko L.S., ZHigalova T.N., Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Avalueva E.B., Suvorova M.A., Komlichenko E.V. Intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya=Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 1(137):8–30. (in Russ.)]

Информация об авторах:

Климова Ольга Ивановна (Olga Klimova), очный аспирант отдела кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, г. Санкт-Петербург; full-time post-graduate student of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg; oliaklimova@gmail.com; orcid.org/0000-0001-7936-0399

Лобзин Юрий Владимирович (Yurij Lobzin), президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; President of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg; Head of the Department of infectious diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, MD, Professor, academican of the Russian Academy of Sciences, niidi@niidi.ru; orcid.org/0000-0002-6934-2223

Григорьев Степан Григорьевич (Grigor'ev Stepan), д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург; MD, Professor, senior researcher of the Department of medical care organization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg; gsg_rj@mail.ru; orcid.org/0000-0003-1095-1216

Статья поступила 11.11.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.