

На правах рукописи

КЛИМОВА
Ольга Ивановна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ
ГЕМОКОЛИТОВ У ДЕТЕЙ**

14.01.09 – инфекционные болезни

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Научные руководители:

Лобзин Юрий Владимирович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Гончар Наталья Васильевна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мазанкова Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней.

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» февраля 2021 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.01 на базе федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации по адресу: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан « ____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Пономаренко Геннадий Николаевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблема инфекционных гемоколитов (ИГ) у детей сохраняет научный и практический интерес во всем мире [World Gastroenterology Organisation, 2012], что объясняется высокой частотой sporadic заболееваемости и эпидемических вспышек во многих странах, сложностью этиологической расшифровки, дифференциальной диагностики, высоким риском развития осложнений и неблагоприятных исходов в виде постинфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и отставания в развитии [Карцев Н.Н., Светоч Э.А., 2018; Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., 2017; Лобзин Ю.В. и др., 2017; Гончар Н.В. и др., 2015; Мескина Е.Р., Русанова Е.В., 2015; Yang S.C., et al., 2017; Soon J.M., et al., 2014].

В настоящее время повышается актуальность изучения клинических проявлений инвазивных форм острых кишечных инфекций (ОКИ) в зависимости от этиологии заболевания и возраста детей, но число подобных исследований недостаточно [Халиулина С.В., Анохин В.А., 2015; Смолянкин Н.Н. и др., 2015; Иванова Л.А., 2015]. Наряду с этим заслуживают внимания нарушения нутритивного статуса детей с ИГ, поскольку они во многом определяют активность воспалительного процесса, особенности иммунного реагирования и тяжесть заболевания [Новокшенов А.А., Мазанкова Л.Н., 2014; Dewey KG, Mayers DR., 2011].

В современных условиях цитокины, как информативные маркеры и медиаторы воспаления и иммунитета, имеют клиническое и прогностическое значение, однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения [Тагирова З.Г. и др., 2016; Лиознов Д.А. и др., 2012].

Существующие представления о нарушениях микробиоценоза кишечника у детей с ОКИ, играющих ключевую роль в формировании постинфекционных поражений ЖКТ, требуют уточнения на основе молекулярно-генетических подходов оценки микробиоты [Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А., 2018; Корниенко Е.А., 2017; Bellavia M. et al., 2013].

Инфекционные гемоколиты опасны специфическими осложнениями, в частности, гемолитико-уремическим синдромом [Печкуров Д.В. и др., 2017; Humphries R.M., Linscott A.J., 2015]. Неспецифические осложнения ИГ у детей могут способствовать увеличению длительности лечения, поэтому прогнозирование данных осложнений имеет практическое значение [Сергеева К.М., Смирнова Н.Н., 2002].

В последние годы определены факторы риска развития функциональных гастроинтестинальных заболеваний (ФГИР) у взрослых пациентов после ОКИ, но в педиатрической практике эти вопросы остаются в центре внимания [Ермоленко К.Д., 2017; Григорович М.С., 2012; Plotnikova E.Y., 2018; Oświęćimska J. et al., 2017; Spiller R., Garsed K., 2009].

Таким образом, изучение клинико-лабораторных особенностей ИГ у детей, нутритивного статуса, баланса цитокинов и нарушений микробиоты кишечника, определяющих течение и отдаленные исходы заболевания, следует признать актуальным и своевременным.

Степень разработанности темы исследования. Основанием для проведения диссертационного исследования послужили достижения в области изучения этиологии, эпидемиологии, диагностики [Светоч Э.А. и др., 2019; Иванов И.В. и др., 2017; Онищенко Г.Г. и др., 2015; Humphries R.M., Linscott A.J., 2015], патогенеза воспалительных заболеваний кишечника инфекционной и неинфекционной природы [Мазанкова Л.Н., Чебуркин А.А., 2018; Корниенко Е.А., 2017; Kalliomaki M., et al., 2012] и постинфекционных ФГИР [Пиманов С.И., 2017; Григорович М.С., 2012; Drossman D.A., et al., 2015; Futagami S., et al., 2015]. Показана роль изменений состава и функций микробиоты кишечника в формировании патологии кишечника у взрослых [Орешко Л.С., Семенова Е.А., 2019; Ситкин С.И. и др., 2018; Levine A, Turner D., 2011].

В то же время у детей мало изучены особенности клинико-лабораторных показателей ИГ, состояние питания пациентов, изменения цитокинового статуса и содержание маркерных симбиотических микробов в составе микробиоты кишечника, возможно, предопределяющих течение и отдаленный исход заболевания.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторную характеристику инфекционных гемоколитов у детей и определить прогностические критерии течения и отдаленного исхода.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинико-лабораторные показатели инфекционных гемоколитов у детей в зависимости от этиологии, степени тяжести, возраста пациентов, характера течения заболевания и при различных отдаленных исходах.
2. Оценить состояние питания при инфекционных гемоколитах у детей разного возраста.
3. Исследовать содержание цитокинов в сыворотке крови при инфекционных гемоколитах у детей в зависимости от степени тяжести, возраста и характера течения заболевания.
4. Выявить изменения микробиоты кишечника при инфекционных гемоколитах в зависимости от возраста детей и установить их связь с отдаленными исходами.
5. Разработать прогностические критерии течения и отдаленного исхода инфекционных гемоколитов у детей.

Гипотеза исследования. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного гемоколита у детей зависит от возраста, этиологии и тяжести заболевания, отличается изменениями состояния питания, цитокинового статуса и микробиоты кишечника, которые могут стать информативными предикторами особенностей течения и отдаленного исхода при их систематизации и статистической оценке на ранних стадиях заболевания.

Научная новизна исследования. Этиология верифицированных ИГ в 82,3% обусловлена бактериальными возбудителями, в 17,7% – вирусно-бактериальными. ИГ неуточненной этиологии сопоставимы с бактериальными ИГ по выраженности гематологических признаков системного воспалительного ответа, но отличались активностью тромбоцитарного звена системы гемостаза. ИГ у детей раннего и дошкольного возраста отличались более высокой тяжестью

по индексу Кларка и обезвоживания по шкале CDS. При неспецифических осложнениях ИГ установлена корреляция уровня лейкоцитов с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r=0,55$; $p<0,05$), отражающая токсическое воздействие на печень. У детей с менее выраженными реакциями системного воспаления в остром периоде ИГ чаще отмечали неблагоприятный отдаленный исход.

В периоде ранней реконвалесценции ИГ отрицательная динамика массы тела относительно исходных значений чаще отмечалась у детей дошкольного (62% случаев) и младшего школьного возраста (75%) по сравнению с детьми грудного возраста (44,5%; $p<0,05$), что коррелировало с тяжестью заболевания и исходом.

Показана связь уровня цитокина ФНО- α в крови с тяжестью ИГ по индексу Кларка. Уровни цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 достоверно отличались при ИГ средней и легкой степени тяжести. Максимальные значения ИЛ-6 отмечали у детей раннего возраста, а ИЛ-10 – у детей грудного. Выявлены отрицательные корреляции ФНО- α и ИЛ-10 с уровнем мочевины.

Обнаружено частое снижение маркерных индигенных микробов *B. thetaiotaomicron* (в 93,3% случаев) и *F. prausnitzii* (в 60%), а также *Lactobacillus* spp. (в 66,7%) в микробиоте кишечника в остром периоде ИГ. У детей, сформировавших в катамнезе ФГИР, чаще выявляли повышенные значения отношения *B. fragilis group/F. prausnitzii* (83,3%), отражающего уровень анаэробного дисбаланса микробиоты, чем у детей с благоприятным исходом (64,3%).

Разработана дискриминантная модель прогноза течения ИГ, учитывающая эпидемические данные, перинатальный анамнез, тяжесть заболевания, гематокрит, количества палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов. Определена частота развития постинфекционных ФГИР (26,2%), язвенного колита (4,6%) и целиакии (3,1%). Комплекс факторов, влияющих на манифестацию ФГИР: особенности пола и возраста, этиологии ИГ, выраженность местного и системного воспаления, наличие признаков токсического влияния инфекции на печень.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установлено, что ИГ неуточненной этиологии по клинической картине заболевания и большинству лабораторных показателей, в том числе, по гематологическим признакам системного воспалительного ответа, сопоставимы с ИГ бактериальной этиологии, что подтверждает инфекционный генез гемоколита.

Клиническая картина гемоколита у детей раннего и дошкольного возраста отличалась более высокой тяжестью по индексу Кларка и более тяжелым обезвоживанием по шкале CDS по сравнению с детьми грудного возраста, что необходимо учитывать при назначении терапии.

Установлена связь уровня цитокинов провоспалительного действия ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке крови с тяжестью ИГ, что имеет диагностическое и прогностическое значение при угрозе нарастания тяжести заболевания.

В остром периоде ИГ у детей, сформировавших в катамнезе ФГИР, обнаружено более частое, чем при благоприятном исходе, повышение уровня

анаэробного дисбаланса микробиоты кишечника, что необходимо учитывать при определении тактики пробиотической терапии.

Показано, что функциональные гастроинтестинальные расстройства после перенесенного ИГ чаще развивались у детей грудного и раннего возраста, поэтому эти дети нуждаются в диспансерном наблюдении не менее 6 месяцев.

Разработаны прогностические критерии течения и отдаленного исхода ИГ, способствующие совершенствованию тактики и стратегии ведения пациентов.

Методология и методы исследования. В работе использована методология научного познания с последовательными доказательствами. Применен аналитический (анализ литературы по исследуемому вопросу), эмпирический (анализ, сравнение и наблюдение), и прикладной метод научного познания. Представленное исследование является проспективным, динамическим (по временным параметрам), наблюдательным.

Положения, выносимые на защиту:

1. Инфекционные гемоколиты у детей раннего и дошкольного возраста отличаются более высокой тяжестью по индексу Кларка, чем у детей грудного возраста, что обусловлено особенностями этиологии, состоянием питания и уровнем провоспалительного цитокина ИЛ-6.

2. В остром периоде инфекционного гемоколита у пациентов с неблагоприятными отдаленными исходами выявлены менее выраженные реакции системного воспалительного ответа и более частые признаки анаэробного дисбаланса микробиоты кишечника, чем у детей с благоприятным исходом заболевания.

3. Прогноз течения инфекционного гемоколита определяется значениями линейных дискриминантных функций и учитывает данные эпиданамнеза, перинатального анамнеза, тяжесть заболевания, уровень гематокрита, абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов в гемограмме. У 26,2% детей, перенесших ИГ, происходит формирование ФГИР. Комплекс взаимосвязанных факторов развития постинфекционных ФГИР включает: возраст, пол пациента, этиологию ИГ, тяжесть обезвоживания, клинико-лабораторные признаки местного и системного воспаления и биохимические маркеры токсического влияния инфекции на печень.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным количеством обследованных пациентов в остром периоде ИГ и в катамнезе, применением современных методов диагностики и статистической обработки. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы результатами исследований и их статистической обработкой. Результаты доложены на научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (СПб, 2018, 2019, 2020 г.); VIII научно-практической конференции «Современные проблемы детской гастроэнтерологии» (СПб, 2018 г.); XXIV Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2018 г.); Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (СПб, 2019 г.); Российском форуме «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (СПб, 2019 г.); 21-м Юбилейном

международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург–Гастро-2019» России (СПб, 2019 г.); XVI и XVII научно-практических конференциях «Современные проблемы педиатрии» (СПб, 2018, 2019 гг.); заседаниях Санкт-Петербургского отделения «Союза педиатров России» (май и октябрь 2019 г.).

Основные результаты внедрены в лечебно-диагностическую работу отделения кишечных инфекций клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, инфекционно-хирургического отделения СПб ГБУЗ «Детская городская больница №1», инфекционно-боксового отделения СПб ГБУЗ «Детская городская больница №22». Основные положения диссертации используются в лекциях, семинарах и практических занятиях на кафедре педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» и кафедре детских болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации».

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент РФ №2704132 от 24.10.2019 .

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично участвовал в составлении плана диссертационного исследования, разработке компьютерной базы данных, сборе и обработке медицинской информации, статистической обработке и анализе полученных результатов; принимала участие в обследовании и лечении пациентов в остром периоде заболевания и наблюдении их в катамнезе.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, включает: введение, обзор литературы, описание пациентов, методов и дизайна исследования, 5 глав собственных результатов исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации; иллюстрирована 28 таблицами и 22 рисунками. Список цитируемой литературы включает 242 источника, из них 154 отечественных и 88 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты, методы, дизайн исследования. В выборку вошли 120 детей от 1 мес. до 17 лет, поступивших на лечение в отделение кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в период 2017-2019 гг. Диагностику и лечение пациентов с ИГ проводили согласно клиническим рекомендациям (протоколам лечения) и стандартам Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 1 месяца до 17 лет; 2) клинический диагноз: «Инфекционный гемоколит»; 3) информированное согласие родителей на участие ребенка в исследовании. Критерии исключения: 1) специфические осложнения ИГ (гемолитико-уремический синдром, инфекционно-токсический шок, кишечное кровотечение и др.); 2) тяжелая сопутствующая патология; 3) неблагоприятная наследственность по воспалительным заболеваниям кишечника; 4) функциональная и органическая патология ЖКТ в анамнезе.

Пациенты были разделены на группы: 1) по этиологическому признаку: бактериальные, вирусно-бактериальные, неуточненные; 2) по тяжести заболевания: легкая, средняя, тяжелая; 3) по возрасту: грудной (1-12 мес.); ранний (1-3 года); дошкольный (3-7 лет), школьный (старше 7 лет) [Шабалов Н.П., 2019]; 4) по течению заболевания: неосложненное, осложненное; 5) по отдаленным исходам: с благоприятным исходом; с развитием ФГИР; с развитием органических заболеваний ЖКТ. Группы пациентов, разделенных по этиологии и тяжести ИГ, были сопоставимы по полу и возрасту.

Этиологию ИГ устанавливали при помощи бактериологического метода, ПЦР с реагентами «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», серологических и иммунологических методов.

Тяжесть ИГ определяли по индексу Кларка, тяжесть обезвоживания – по шкале Clinical Dehydration Scale (CDS) ВОЗ. Неспецифическими осложнениями (НО) ИГ считали развитие заболеваний респираторного тракта (ЗРТ) и инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

Оценивали динамику состояния питания по данным сравнения на 1-й и 6-й день госпитализации следующих показателей: масса тела (кг), рост (см), индекс массы тела (ИМТ), масса тела по росту (в баллах), отклонение массы тела по росту от нормы (в %), соответствие массы росту по центильным таблицам (в баллах), Z-score массы тела, Z-score ИМТ (с помощью программы AnthroPlus ВОЗ). Оценивали уровень физического развития детей.

Состав микробиоты кишечника изучали методом ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «Колонофлор-16». Результаты сопоставляли с референсными значениями к набору реагентов.

Исследование концентрации цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) в сыворотке крови проводили в острый период ИГ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе Infinite F-50 (фирма ТЕКАН, Австрия).

В катамнезе 6 месяцев наблюдали 65 детей, выявляли жалобы гастроэнтерологического характера и диагностировали постинфекционные ФГИР с учетом Римских критериев IV. При появлении «симптомов тревоги» переводили детей на обследование в гастроэнтерологические отделения стационаров Санкт-Петербурга и выявляли органические поражения ЖКТ.

Сбор данных, хранение, первичную группировку выполняли с помощью средств MS Office, статистическую обработку – с помощью дистрибутива Anaconda, v.2-2.4.0, 2016 г., программы Statistica for Windows, v. 10. Для качественных признаков вычисляли частоту встречаемости, для количественных – среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку (m), медиану (Me) и квартили (Q1-Q3). При определении достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни; критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ данных таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона; проводили корреляционный анализ, определяли r-критерий Пирсона. При создании математико-статистических моделей использовали дискриминантный анализ. Достоверными считали результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования.

Третья глава «Клинико-лабораторные особенности инфекционных гемоколитов у детей». Бактериальная этиология ИГ выявлена у 74 (61,7%) детей, вирусно-бактериальная у 17 (14,2%), неуточненная у 24 (20%). При бактериальных ИГ средняя степень тяжести заболевания отмечалась чаще (73,4%), чем при вирусно-бактериальных (58,8%) и неуточненных (66,7%) ($p>0,05$). Тяжелая степень – только при бактериальных (1,3%) и вирусно-бактериальных ИГ (5,9%; $p>0,05$). Максимальное количество дефекаций в сутки было больше при бактериальных ИГ, чем при неуточненных ($p=0,03$). Лейкоцитоз ($p=0,07$) и тромбоцитоз ($p=0,03$) чаще выявляли при неуточненных ИГ. Высота лихорадки при бактериальных ИГ коррелировала с уровнем палочкоядерных нейтрофилов ($r=0,50$), СОЭ ($r=0,44$), тромбоцитов ($r= - 0,41$; $p<0,05$). При вирусно-бактериальных ИГ установлена связь тяжести заболевания с длительностью антибактериальной терапии на догоспитальном этапе ($r=0,6$; $p<0,05$). Выявлена отрицательная корреляция тяжести заболевания с уровнем лейкоцитов ($r= - 0,67$; $p<0,05$). При ИГ неуточненной этиологии выявлена связь длительности догоспитального этапа с уровнем сегментоядерных нейтрофилов ($r= - 0,68$; $p<0,05$) при активации тромбоцитарного звена системы гемостаза ($r=0,63$; $p<0,05$).

При легкой степени тяжести ($n=34$; 28,3%) среди монобактериальных ИГ доминировали кампилобактериозы (20%), сальмонеллезы (15%), клебсиеллезы (15%) (рисунок 1). Энтероколитическая форма ИГ отмечалась чаще (88,2%; $p<0,05$). Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе была непродолжительной ($0,61\pm 2,6$ дней; $p<0,05$). Длительность лихорадки отрицательно коррелировала с уровнем лейкоцитов ($r= - 0,50$; $p<0,01$). При ИГ средней степени тяжести ($n=84$; 70%) чаще выделяли сальмонеллы (48,3%), кампилобактерии (31%), шигеллы (6,9%). Энтероколитическая форма заболевания отмечалась чаще (60,7%; $p>0,05$). Антибактериальная терапия на догоспитальном этапе была более длительной, чем при ИГ легкой степени тяжести ($0,93\pm 2,1$ дней; $p<0,05$). Отмечена связь длительности заболевания с уровнем тромбоцитов ($r=0,51$), длительности лихорадки с уровнем СОЭ ($r=0,37$), высоты лихорадки с уровнем палочкоядерных нейтрофилов ($r=0,36$).

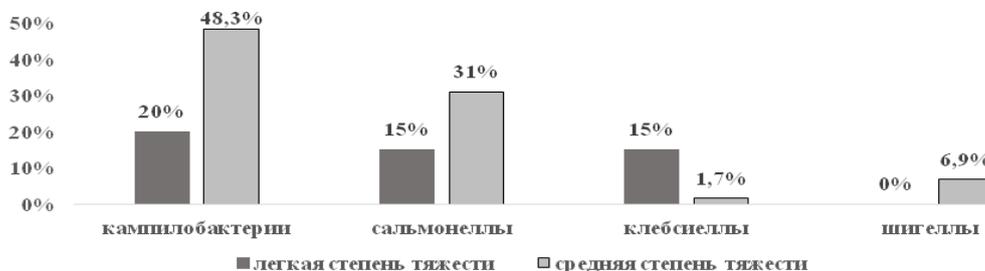


Рисунок 1. Частота выделения доминирующих возбудителей при монобактериальных инфекционных гемоколитах легкой и средней степени тяжести

ИГ средней степени тяжести чаще наблюдали у детей раннего возраста ($n=36$; 42,9%), а тяжелой – только у детей дошкольного возраста ($n=2$; 100%). В

этиологической структуре ИГ у детей грудного возраста преобладали кампилобактерии (18,2%), сальмонеллы и условно-патогенные микробы (УПМ) (по 13,6%); у детей раннего возраста сальмонеллы и кампилобактерии выявляли одинаково часто (27,3% и 25%); у детей дошкольного и школьного возраста сальмонеллы выделяли чаще, чем кампилобактерии, – в 2,8 и 1,7 раза соответственно. Энтероколит у детей грудного, раннего и школьного возраста выявляли чаще, чем гастроэнтероколит ($p < 0,05$). Длительность лихорадки более 3 дней на догоспитальном этапе реже отмечали у детей грудного возраста (9,1%), чем у детей других возрастных групп (40,9%; 48,6%; 31,6%; $p = 0,03$). Дети грудного возраста реже и менее длительно получали антибактериальную терапию на догоспитальном этапе ($p < 0,05$). Тяжесть заболевания ($p = 0,07$) и тяжесть обезвоживания ($p = 0,03$) были минимальными у детей грудного возраста. Анемия отмечалась у детей грудного (27,3%) и раннего (11,4%) возраста ($p < 0,001$); тромбоцитоз чаще отмечали у детей грудного возраста (50%; $p > 0,05$). У детей раннего и дошкольного возраста отмечены отрицательные корреляции тяжести ИГ с уровнем мочевины ($r = -0,43$; $r = -0,57$).

НО диагностированы у 28 (23,3%) детей; ЗРТ – в 75% случаев, ИМВП – в 25%. Пациенты с НО были чаще раннего и дошкольного возраста. При отсутствии НО тяжесть обезвоживания коррелировала с тяжестью заболевания ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и с уровнем палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Длительность догоспитального этапа коррелировала с уровнем тромбоцитов ($r = 0,53$; $p < 0,05$). При наличии НО выявлены отрицательные корреляции уровня мочевины с тяжестью заболевания ($r = -0,44$; $p < 0,05$), а также с длительностью догоспитального этапа ($r = -0,45$; $p < 0,05$). Уровень АЛТ достоверно коррелировал с уровнем лейкоцитов ($r = 0,55$), абсолютным количеством нейтрофилов ($r = 0,46$) и уровнем СОЭ ($r = 0,43$).

По результатам наблюдения 65 реконвалесцентов ИГ у 17 (26,1%) диагностированы ФГИР, у 5 (7,7%) – органические поражения ЖКТ: язвенный колит у 3 (4,6%) девочек, целиакия у 2 (3,1%) девочек. Структура ФГИР: функциональная диарея ($n = 10$; 58,8%), младенческие колики ($n = 3$; 17,6%), синдром раздраженного кишечника ($n = 3$; 17,6%), функциональные запоры ($n = 1$; 5,9%). Среди детей с благоприятным отдаленным исходом доминировали дети раннего (39,5%) и дошкольного возраста (37,2%), среди детей с ФГИР – грудного (47,1%) и раннего (29,4%), среди детей с органическими поражениями ЖКТ – школьного (80%) и дошкольного (20%) ($p < 0,01$) (рисунок 2).

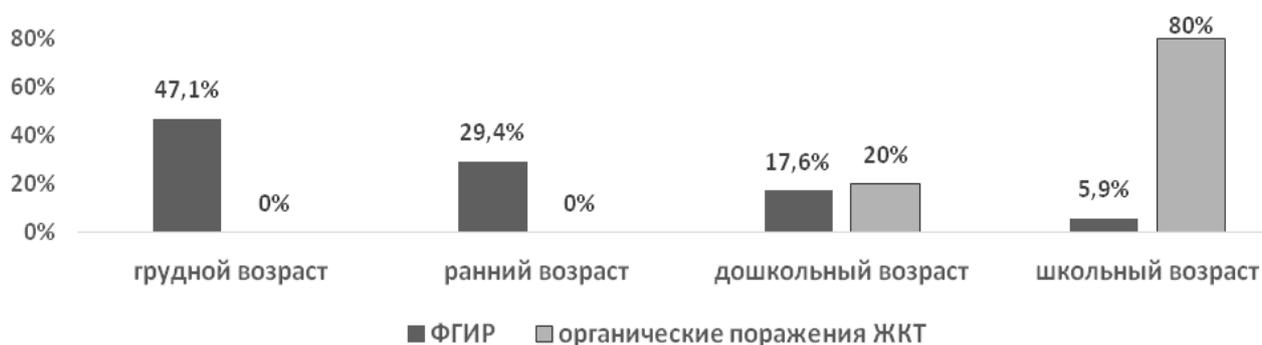


Рисунок 2. Возрастная структура детей с неблагоприятными отдаленными исходами

У детей с благоприятным исходом ИГ лихорадка более 3 дней на догоспитальном этапе отмечалась чаще (34,9%), чем у детей с ФГИР и органической патологией ЖКТ (23,5% и 20%; $p=0,01$). Тяжесть обезвоживания была ниже у детей, сформировавших органические поражения ЖКТ ($p=0,04$). Снижение уровня мочевины чаще отмечали у детей, сформировавших ФГИР (64,7%), чем у детей с благоприятным исходом (37,2%; $p=0,05$). У детей с благоприятным исходом по сравнению с детьми, сформировавшими ФГИР, выявлена более высокая частота тромбоцитоза (52,9% против 16,3%; $p=0,02$) и моноцитоза (64,7% против 32,6%; $p=0,02$). У детей, сформировавших в катамнезе ФГИР, выявлена корреляция количества дефекаций в сутки с длительностью антибактериальной терапии на догоспитальном этапе ($r=0,58$; $p<0,05$).

Четвертая глава «Состояние питания и его динамика при инфекционных гемоколитах у детей». Z-score ИМТ был минимальным у детей раннего возраста ($-0,65\pm 1,6$), а максимальным у детей младшего школьного возраста ($-0,06\pm 1,07$). Минимальные значения «отклонения массы тела по росту от нормы в %» также отмечали у детей раннего возраста ($-5,9\pm 10,1\%$), что совпадало с низкими значениями «массы тела по росту» ($3,0\pm 1,6$ баллов). Низкие значения показателей состояния питания у детей раннего возраста коррелировали с большей тяжестью заболевания, обезвоживанием, длительностью антибактериальной терапии на догоспитальном этапе.

В периоде ранней реконвалесценции ИГ положительная динамика Z-score ИМТ, массы тела, «отклонения массы тела по росту в %» отмечены у детей грудного, раннего и младшего школьного возраста; ИМТ – у детей грудного и раннего; Z-score массы тела – у детей раннего и младшего школьного. Суммарная частота отсутствия прибавок массы тела и ее снижения относительно исходных значений оказалась выше у детей дошкольного (62%) и младшего школьного возраста (75%), чем у детей грудного (44,5%; $p<0,05$) (рисунок 3).

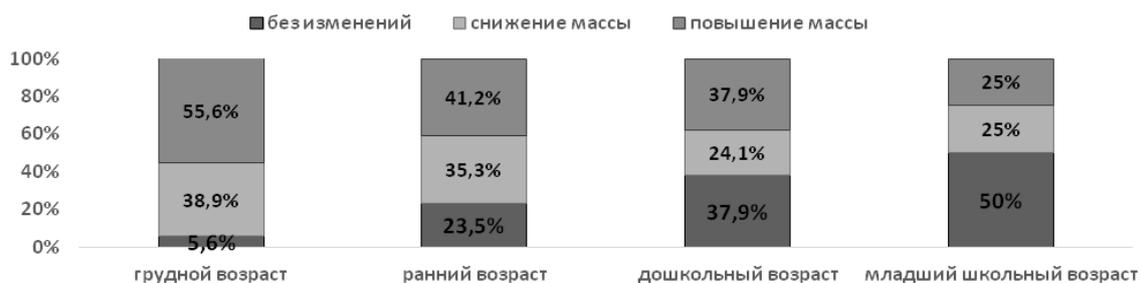


Рисунок 3. Особенности динамики массы тела у детей с ИГ в разных возрастных группах

Пятая глава «Особенности баланса сывороточных цитокинов и их влияния на клиничко-лабораторные показатели у детей с инфекционными гемоколитами». Изучение цитокинов проведено у 28 детей. При ИГ средней тяжести выявлены более высокие концентрации ФНО- α и ИЛ-6, чем при ИГ легкой степени тяжести. Максимальные значения ИЛ-6 наблюдали у детей в возрасте от 1 до 3 лет, а ИЛ-10 – у детей до 1 года. Минимальные значения ИЛ-6 отмечали у детей в возрасте до 1 года, а ИЛ-10 – у детей старше 3 лет. Отмечено снижение ИЛ-10 с увеличением возраста.

При ИГ средней степени тяжести выявлены корреляции ИЛ-4 с уровнем лейкоцитов ($r = -0,46$; $p = 0,05$) и тромбоцитов ($r = -0,48$; $p < 0,05$). При ИГ легкой степени тяжести выявлены отрицательные корреляции ФНО- α ($r = -0,76$; $p < 0,05$) и ИЛ-10 ($r = -0,67$; $p = 0,05$) с уровнем мочевины. У детей в возрасте от 1 до 3 лет обнаружены корреляции ФНО- α с количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r = 0,62$; $p < 0,01$), ИЛ-4 с количеством сегментоядерных нейтрофилов ($r = 0,49$; $p < 0,05$), ИЛ-6 с уровнем АЛТ ($r = 0,60$; $p < 0,05$). ФНО- α коррелировал с тяжестью заболевания ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Шестая глава «Состояние микробиоты кишечника при инфекционных гемоколитах». Исследование микробиоты в остром периоде ИГ выполнено у 30 детей. У детей младше 3 лет ($n = 20$) имело место более частое, чем у детей старше 3 лет ($n = 10$), снижение маркерных индигенных бактерий *F. prausnitzii* (65% и 50%; $p > 0,05$), но более редкое снижение *Bifidobacterium* spp. (25% и 50%; $p > 0,05$) и нормальной *E.coli* (35% и 70%; $p > 0,05$). Отношение *B. fragilis* group/*F. prausnitzii* было повышено в обеих возрастных группах (75% и 70%).

В остром периоде ИГ у детей, сформировавших в катамнезе ФГИР ($n = 6$), наряду со снижением индигенных микробов (*F. prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp., нормальной *E.coli*) и повышением УПМ (*C. difficile*, *P. micra* и др.), частота повышенных значений отношения *B. fragilis* group/*F. prausnitzii*, была выше (83,3%), чем у детей с благоприятным отдаленным исходом ($n = 14$) (63,3%; $p > 0,05$).

Седьмая глава «Прогностические критерии течения и отдаленных исходов инфекционных гемоколитов у детей». Прогноз течения ИГ создан по данным обследования 57 детей в возрасте от 3 мес. до 16 лет. Выделили две группы пациентов: группа 1 – без НО ($n = 46$) и группа 2 – с НО ($n = 11$), нозологическая структура которых была представлена ЗРТ у 6 детей и ИМВП у 5. Решающие правила прогноза выражали в виде линейных дискриминантных функций (ЛДФ): ЛДФ₁ (отсутствие НО) и ЛДФ₂ (наличие НО). Проведено

пошаговое выделение информативных признаков развития НО и создана модель прогноза (таблица 1).

Таблица 1 – Признаки модели прогноза течения ИГ у детей

Наименование признаков	Коды признаков	Уровень значимости
Число дней болезни до госпитализации	X ₁	p=0,087
Длительность лечения антибактериальными препаратами до госпитализации (число дней)	X ₂	p=0,409
Особенности эпиданамнеза: 0 – благоприятный; 1 – пищевой путь заражения; 2 – контактный путь заражения; 3 – диарея путешественников	X ₃	p=0,042
Особенности перинатального анамнеза: 0 – неотягощенный; 1 – отягощенный	X ₄	p=0,006
Особенности преморбидного фона: 0 – благоприятный; 1 – неблагоприятный	X ₅	p=0,875
Тяжесть ИГ по индексу Кларка (число баллов)	X ₆	p=0,0006
Уровень гематокрита: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₇	p=0,050
Количество лейкоцитов: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₈	p=0,144
Абс. количество палочкоядерных лейкоцитов: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₉	p=0,017
Абс. количество сегментоядерных лейкоцитов: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₀	p=0,007
Количество тромбоцитов: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₁	p=0,066
Уровень АЛТ в крови: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₂	p=0,245

Прогноз течения ИГ определяли по формулам:

$$\text{ЛДФ}_1 = -10,35 - 0,13X_1 + 0,01X_2 - 0,22X_3 + 5,5X_4 + 3,06X_5 + 1,6X_6 - 0,27X_7 + 0,46X_8 - 0,18X_9 - 0,73X_{10} - 2,2X_{11} + 0,48X_{12},$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -10,2 + 0,36X_1 + 0,21X_2 + 1,17X_3 + 1,88X_4 + 3,28X_5 + 0,77X_6 + 1,96X_7 - 1,67X_8 + 1,59X_9 + 3,14X_{10} - 0,5X_{11} - 0,81X_{12},$$

где X₁–X₁₂ соответствуют числовым значениям признаков.

Комплекс клинико-лабораторных признаков, отобранных методом дискриминантного анализа, имеет высокие показатели чувствительности (82%), специфичности (98%), положительной (90%) и отрицательной (96%) прогностической значимости. Классификационная способность модели прогноза течения ИГ составила 94,7%.

В катамнезе благоприятный отдаленный исход отмечен у 43 (66,2%) детей, неблагоприятный исход в виде постинфекционных ФГИР – у 17 (26,2%). Выявление комплекса факторов, определяющего отдаленный исход ИГ, выполнено методом дискриминантного анализа. Решающие правила построения прогноза выражали в виде ЛДФ: ЛДФ₁ (отсутствие неблагоприятного отдаленного исхода) и ЛДФ₂ (наличие неблагоприятного исхода в виде развития ФГИР).

Таблица 2 - Признаки модели прогноза отдаленных исходов ИГ у детей

Наименование признаков	Коды признаков	Уровень значимости
Возраст пациентов (число месяцев)	X ₁	p=0,154
Пол: 0 – женский, 1 - мужской	X ₂	p=0,155
Этиология инфекционных гемоколитов: 1 – бактериальные, 2 – вирусно-бактериальные, 3 – неуточненные	X ₃	p=0,046
Тяжесть обезвоживания по шкале CDS (число баллов)	X ₄	p=0,058
Наличие рвоты на догоспитальном этапе: 0 – нет; 1 – да	X ₅	p=0,008
Наличие крови в стуле на догоспитальном этапе: 0 – нет; 1 – да	X ₆	p=0,156
Наличие лихорадки на догоспитальном этапе: 0 – нет; 1 – да	X ₇	p=0,194
Высота лихорадки на догоспитальном этапе: 0 – не было, 1 – не более 38,2°C; 2 – от 38,3 °C до 38,7°C; 3– не менее 38,8°C	X ₈	p=0,533
Максимальное количество дефекаций в сутки на догоспитальном этапе (число баллов)	X ₉	p=0,210
Уровень гемоглобина: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₀	p=0,560
Количество тромбоцитов: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₁	p=0,163
Уровень гематокрита: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₂	p=0,006
Абс. количество моноцитов: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₃	p=0,002
Уровень АЛТ: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₄	p=0,015
Уровень мочевины: 0 – норма; 1 – ниже нормы; 2 – выше нормы	X ₁₅	p=0,284

Прогноз отдаленного исхода ИГ определяли по формулам:

$$\text{ЛДФ}_1 = -19,62 + 0,06X_1 + 1,65X_2 + 4,88X_3 - 1,44X_4 + 9,85X_5 + 17,04X_6 + 6,9X_7 + 1,07X_8 + 3,42X_9 - 3,91X_{10} + 0,02X_{11} - 2,6X_{12} - 2,5X_{13} - 2,8X_{14} + 1,88X_{15},$$

$\text{ЛДФ}_2 = -15,53 + 0,04X_1 + 0,02X_2 + 3,5X_3 - 0,72X_4 + 6,07X_5 + 14,45X_6 + 3,82X_7 + 0,55X_8 + 2,46X_9 - 4,69X_{10} + 0,97X_{11} + 0,61X_{12} - 0,57X_{13} + 0,66X_{14} + 3,15X_{15}$, где значения X₁–X₁₅ соответствуют числовым значениям признаков.

Комплекс клинико-лабораторных признаков, отобранных методом дискриминантного анализа, позволил создать модель, имеющую высокие показатели чувствительности (88%), специфичности (95%), положительной (88%) и отрицательной (95%) прогностической значимости. Классификационная способность модели прогноза отдаленных исходов ИГ у детей составила 95%.

ВЫВОДЫ

1. ИГ неуточненной этиологии сопоставимы с бактериальным ИГ по выраженности признаков воспалительного ответа. Тяжесть заболевания по индексу Кларка и тяжесть обезвоживания по шкале CDS у детей раннего, дошкольного и школьного возраста были выше, чем у детей грудного возраста. У детей с неспецифическими осложнениями ИГ (23,3% случаев) выявлены отрицательные корреляции уровня мочевины с тяжестью заболевания по индексу Кларка ($r = -0,44$; $p < 0,05$) и с длительностью догоспитального этапа ($r = -0,45$; $p < 0,05$); корреляции уровня АЛТ с уровнем лейкоцитов ($r = 0,55$; $p < 0,05$), с абсолютным количеством нейтрофилов ($r = 0,46$; $p < 0,05$) и с уровнем СОЭ ($r = 0,43$;

$p < 0,05$), что отражало негативные воздействия на функции печени. Пациенты с менее выраженными реакциями системного воспалительного ответа чаще имели неблагоприятные отдаленные исходы, в генезе которых можно предположить нарушения микробиоты кишечника.

2. В острый период ИГ минимальные значения Z-score ИМТ отмечены у детей раннего возраста ($-0,65 \pm 1,6$), максимальные – у детей младшего школьного возраста ($-0,06 \pm 1,07$). Низкие значения «отклонения массы тела по росту от нормы» ($-5,9 \pm 10,1\%$) и «массы тела по росту» ($3,0 \pm 1,6$ баллов) также отмечали у детей раннего возраста. В периоде ранней реконвалесценции ИГ отрицательная динамика массы тела относительно исходных значений чаще отмечалась у детей дошкольного (62,0% случаев) и младшего школьного возраста (75,0%) по сравнению с детьми грудного возраста (44,5%; $p < 0,05$), что свидетельствовало об относительной компенсации нарушений состояния питания у детей раннего возраста, ухудшении его у детей дошкольного и младшего школьного возраста и могло отрицательно повлиять на отдаленные исходы.

3. Концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в крови соответствовали степени тяжести ИГ. Максимальные значения ИЛ-6 наблюдались у детей раннего возраста ($Me = 1,6$ пг/мл), а ИЛ-10 – у детей грудного ($Me = 1,8$ пг/мл) и раннего возраста ($Me = 1,3$ пг/мл). Выявлена положительная корреляция ФНО- α с тяжестью ИГ по индексу Кларка ($r = 0,42$; $p < 0,05$) и отрицательные корреляции ФНО- α ($r = -0,76$; $p < 0,05$) и ИЛ-10 ($r = -0,67$; $p = 0,05$) с уровнем мочевины в крови, а также корреляции ИЛ-6 с уровнем АЛТ ($r = 0,60$; $p < 0,05$) что косвенно свидетельствовало об угнетении дезинтоксикационной функции печени на фоне реактивных изменений.

4. Изменения микробиоты кишечника в остром периоде ИГ у детей младше 3 лет характеризовались более частым, чем у детей старше 3 лет, снижением количества маркерных индигенных бактерий *F. prausnitzii* (65% и 50% случаев соответственно; $p > 0,05$), но более редким снижением количества *Bifidobacterium* spp. (25% и 50%; $p > 0,05$) и нормальной *E. coli* (35% и 70%; $p > 0,05$). У детей, сформировавших постинфекционные ФГИР, частота повышенных значений отношения *B. fragilis group/F. prausnitzii*, отражающего уровень анаэробного дисбаланса микробиоты кишечника, была выше (83,3%), чем у детей с благоприятным отдаленным исходом (64,3%; $p > 0,05$).

5. Разработана информативная математико-статистическая модель прогноза течения ИГ, основанная на комплексной оценке эпиданамнеза, перинатального анамнеза, тяжести заболевания, уровня гематокрита, абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов в гемограмме. Классификационная способность модели составила 94,7%. В катамнезе после перенесенных ИГ у 26,2% детей происходит формирование ФГИР. Значимые взаимосвязанные факторы риска формирования ФГИР у реконвалесцентов ИГ определены методом дискриминантного анализа (возраст, гендерная принадлежность, этиология ИГ, тяжесть обезвоживания, клинико-лабораторные признаки местного и системного воспаления, биохимические маркеры токсического влияния инфекции на печень), что позволяет с точностью до 95% прогнозировать отдаленные исходы.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В остром периоде ИГ для прогнозирования неспецифических осложнений в виде интеркуррентных заболеваний и решения вопроса о необходимости дополнительного обследования целесообразно применение математико-статистической модели, учитывающей сведения эпиданамнеза, перинатального анамнеза, тяжесть заболевания, гематокрит, абсолютное количества палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов в гемограмме.

2. Реконвалесценты ИГ, имевшие невысокую тяжесть заболевания по индексу Кларка, тем не менее, имеют риск формирования функциональной и органической гастроэнтерологической патологии и нуждаются в диспансерном наблюдении.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение клинико-лабораторной характеристики ИГ у детей дошкольного и школьного возраста для определения прогностических факторов развития постинфекционной органической патологии ЖКТ.

Изучение связи изменений цитокинового баланса с нарушениями состава и функции микробиоты кишечника при ИГ у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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, Ю.В. Лобзин // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – Вып. 2. – С. 13 – 20.

2. Климова, О.И. Особенности цитокинового баланса при инфекционных геморрагических колитах у детей. / О.И. Климова, Н.В. Гончар, Ю.В. Лобзин, Л.А. Алексеева, Н.Е. Монахова // Детские инфекции. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 11 – 16.

3. Климова, О.И. Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций с синдромом гемоколита у детей. / О.И. Климова, Н.В. Гончар, Л.А. Алексеева, Ю.В. Лобзин // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 54 – 60.

4. Климова, О.И. Современные подходы к прогнозу и профилактике неспецифических осложнений инфекционных гемоколитов у детей. / О.И. Климова, Н.В. Гончар, Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, С.Г. Григорьев // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – Т. 11. – № 3 (72). – С. 60 – 66.

5. Гончар, Н.В. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика. / Н.В. Гончар, К.Д. Ермоленко, О.И. Климова, Е.И. Ермоленко, В.В. Гостев, Ю.В. Лобзин // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – № 1. – С. 90 – 104.

6. Способ прогнозирования развития неспецифических осложнений острых кишечных инфекций с синдромом гемоколита у детей: Патент RU 2704 132 от 24.10.2019. / Климова О.И., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г.; заявитель и патентообладатель .ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; заявл. 31.05.2019; опубл. 24.10.2019, Бюл. № 30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В АВТОРЕФЕРАТЕ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРТ – заболевания респираторного тракта

ИГ – инфекционный гемоколит

ИЛ – интерлейкин

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛДФ – линейная дискриминантная функция

ОКИ – острая кишечная инфекция

НО – неспецифические осложнения

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УПМ – условно-патогенные микробы

ФГИР – функциональные гастроинтестинальные расстройства

ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа

CDS – Clinical Dehydration Scale (клиническая шкала дегидратации)