

МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ
КЫРГЫЗКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И.К. АХУНБАЕВА
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

Диссертационный совет Д 14.22.654

На правах рукописи
УДК 616.9 - 053.2 - 085.7

Беделбаев Марлен Каныбекович

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ
СЕКРЕТОРНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек 2023

Работа выполнена на кафедре детских инфекционных болезней Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Научный руководитель: **Джолбунова Зуура Кримбековна**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой детских
инфекционных болезней Кыргызской
государственной медицинской академии
им. И.К. Ахунбаева.

Официальные оппоненты: **Батырханов Шайхслам Килибаевич**
доктор медицинских наук, профессор
кафедры пропедевтики детских болезней
Казахского национального медицинского
университета им. С.Дж. Асфендиярова.

Халматова Барно Турдиходжаевна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой «Детские болезни
№1» Ташкентской медицинской академии

Ведущая организация: Кыргызско -Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина г. Бишкек, кафедра педиатрии (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44).

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д. 14.22.654 по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при Международной высшей школе медицины и Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Национальном центре охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720054, г. Бишкек, ул. Итергельпо, 1ф, в конференц - зале. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/d>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Международной высшей школы медицины (720054, г. Бишкек, ул. Итергельпо, 1 ф), Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева (720020, г.Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720038, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 190) и на сайте [http:// www.vak.kg](http://www.vak.kg).

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Атыканов А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Острые кишечные инфекции (ОКИ) у детей остаются актуальной проблемой педиатрии, которые занимают второе место после острых респираторных инфекций [О. В. Молочкова, 2017]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [ВОЗ, 2017], в развивающихся странах острые диарейные заболевания, как бактериальной, так и вирусной этиологии, регистрируются у 1 млрд детей (в среднем – 3-4 эпизода диареи в год на одного ребенка) в возрасте до 5 лет, среди которых большой удельный вес занимают инфекционные секреторные диареи [J.P. Nataro, 2013]. Известно, что частой причиной секреторных острых кишечных инфекций у детей раннего возраста являются как условно-патогенные бактерии (ЭПКП, ЭТКП, стафилококк, протей, синегнойная палочка, клебсиелла, клостридии диффицилле), так и вирусы (ротавирус, норовирус, астровирус, энтеровирус, коронавирус), которые поражают преимущественно верхние отделы желудочно-кишечного тракта [В.Ф. Учайкин, 2021]. В последние годы отмечается рост ОКИ у детей раннего возраста, вызванные антибиотико-резистентными штаммами энтеробактерий, изменилась этиологическая структура, так как менее вирулентные штаммы возбудителей ОКИ сменились на более патогенные, что привело к снижению этиологической расшифровки ОКИ лабораторными методами диагностики [Н. И. Хохлова соавтр., 2018].

Полиэтиологичность секреторных ОКИ, частота развития тяжелых форм болезни и высокий уровень летальности у детей до 5 лет, низкие возможности традиционных методов лабораторной диагностики диктует необходимость поиска современных методов ранней этиологической расшифровки инфекционных секреторных диарей для предупреждения внутрибольничного инфицирования, развития микст-инфекций и осложнений [О. Б. Ковалев, 2013]. Ранняя этиологическая расшифровка инфекционной секреторной диареи, в свою очередь, способствует оптимизации этиотропной и патогенетической терапии ОКИ с учетом изменения свойств возбудителей, особенно у детей раннего возраста [З. М. Кулиева, 2018].

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями: тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования. Представить сведения о клинико-лабораторных особенностях инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста для проведения своевременной дифференциальной диагностики и разработки алгоритма ведения больных.

Задачи исследования:

1. Определить этио-эпидемиологические особенности развития инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста.
2. Провести сравнительную клинικο-лабораторную характеристику инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста и определить факторы риска развития тяжелых форм болезни и неблагоприятного исхода.
3. Изучить изменение уровня маркеров острой фазы воспаления: прокальцитонин, кальпротектин и лактоферрина у детей раннего возраста с инфекционными секреторными диареями для дифференциальной диагностики вирусно-бактериальной диареи и исключения генерализованных форм болезни.
4. Разработать алгоритм ведения инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста.

Научная новизна полученных результатов:

1. Определены этио-эпидемиологические особенности инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста. Применение иммунохроматографического экспресс метода в комплексе с традиционным исследованием позволило установить, что в этиологической структуре инфекционной секреторной диареи у детей 161 (51,8%) раннего возраста преобладают вирусы: ротавирусы (31,0%), коронавирусы (27,3%), норовирусы (19,3%), микст - вирусы (18,0%), реже астро, адено и энтеровирусы у (4,4%). У 75 (24,1%) детей раннего возраста причиной диареи были условно-патогенные энтеробактерии, среди которых доминировали E. Coli I категории (81,3%), реже вирусно-бактериальной этиологии – 10 (3,2%). В то же время у 65 (20,9%) пациентов этиология диареи не уточнена.
2. Определено, что тяжелые формы заболевания диагностированы у 97,0% детей первого года жизни, больных ОКИ, вызванной E. Coli I категории, осложненными обезвоживанием и пневмонией. Ротавирусная инфекция протекала преимущественно у 71,0% детей первого года жизни в виде энтерита тяжелой формы с неблагоприятным исходом в 2,3% случаев, а у детей от 1 до 3 лет (96,7%) в виде острого гастроэнтерита (ОГЭ), который при норовирусной инфекции протекал в среднетяжелой форме у 51,6% больных, при коронавирусной инфекции у большинства (79,6%) детей заболевание протекало в среднетяжелой форме, реже в тяжелой (9,1%), обусловленной частым сочетанием с пневмонией (59,0%) вирусно-бактериальной этиологии.
3. Определены клинико – лабораторные критерии тяжести инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста для прогнозирования вероятности развития осложненных форм болезни с использованием современных методов статистического анализа.
4. Определена практическая значимость маркеров воспаления

(прокальцитонин крови, фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин) для отличия секреторной вирусной диареи от бактериальной, что способствовало лечению без применения антибиотиков у 31,5% больных.

5. Разработан алгоритм ведения инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста после ранней этиологической расшифровки диареи вирусной и бактериальной этиологии, для решения вопроса обоснованного использования антибактериальной терапии.

Практическая значимость полученных результатов

Для практического здравоохранения усовершенствована этиологическая расшифровка секреторной диареи вирусной этиологии с использованием современных методов экспресс диагностики, которые позволили диагностировать вирусные диареи в ранние сроки болезни и позволяют лечить без применения антибактериальных препаратов.

Полученные новые сведения об этиологической структуре инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста и определение значимости маркеров воспаления (прокальцитонин крови, фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин) следует использовать для дифференцирования секреторной диареи вирусной этиологии от бактериальной и обоснованного применения антибиотиков. Разработан алгоритм ведения детей с инфекционной секреторной диареей.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Инфекционные секреторные диареи у детей раннего возраста полиэтиологичны, протекают в тяжелой и осложненной форме, их недостаточная этиологическая расшифровка обусловлена низкой доступностью современных высокочувствительных методов экспресс диагностики на ранних этапах заболевания, поздней госпитализацией и нерациональным использованием антибактериальной терапии.

2. Определение маркеров острого воспаления (прокальцитонин крови, фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин) способствует усовершенствованию дифференциальной диагностики секреторной диареи вирусной и бактериальной этиологии, определению тактики лечения у детей раннего возраста.

3. Выявление факторов риска развития тяжелых форм болезни у детей раннего возраста способствуют снижению частоты осложнений, неблагоприятных исходов болезни.

Личный вклад соискателя. Клиническое наблюдение в динамике за детьми, больными инфекционными секреторными диареями, сбор анамнеза, экспресс расшифровка этиологии секреторных бактериальных и вирусных ОКИ, определение кальпротектина и лактоферрина иммунохроматографическим методом, статистическая обработка,

анализ и обобщение полученных данных выполнены лично автором.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции молодых ученых, (г. Бишкек, 2017 - 2018 гг.), научно-практической конференции врачей РКИБ (г. Бишкек, 2019 г.), научно-практической конференции с международным участием «Вопросы клинической иммунологии и актуальные вопросы иммунодефицитных состояний в педиатрии» (г. Бишкек, 2020 г.), на международной научно-практической конференции посвященной памяти и достижениям великих деятелей науки Кыргызстана в области медицины, КГМА, г. Бишкек, 2022 г., на международном научном форуме НАК ПКР

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 8 статей в научных изданиях, из них 5 - в изданиях, рекомендуемых НАК ПКР, и 3 – в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах и состоит из введения, обзора литературы и глав, освещающих результаты собственных исследований, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 21 таблицами и 41 рисунками. Список литературы включает 171 источников, из них 72 - зарубежные. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлены актуальность темы исследования, обоснование необходимости его выполнения, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. Проведен анализ литературных обзоров и публикаций, освещающих основные причины и современное состояние проблемы острых инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста в мире и в Кыргызской Республике. Представлены научные направления для дальнейшего изучения.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Наблюдения за больными детьми с инфекционными секреторными диареями проводились в специализированных отделениях Республиканской клинической инфекционной больницы (РКИБ) г. Бишкека в 2016-2021 годах. Использовано два методологических подхода: проспективный и ретроспективный.

Проспективное исследование проводилось в РКИБ, в профильных отделениях с 2017 по 2021 годы (n=191). Ретроспективное исследование проводилось сплошным методом путем изучения историй болезни пациентов

с инфекционной секреторной диареей из архивного материала РКИБ за 2016 год (n=120).

Объект исследования: 311 детей раннего возраста с секреторной диареей вирусной и бактериальной этиологии.

Предмет исследования: этио-эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста, взаимосвязь между развитием тяжелых форм болезни и таких факторов риска, как возраст и отягощенный преморбидный фон, значимость этиологической расшифровки инфекционной секреторной диареи для выбора тактики лечения.

Критерии включения: дети до 3 лет с инфекционными секреторными диареями. Критерии исключения: дети с инвазивными острыми кишечными инфекциями и дети с инфекционными секреторными диареями старше 3 лет.

Для сбора данных использована специально разработанная анкета, которая применялась для каждого пациента индивидуально и состояла из 142 вопросов, разделенных на несколько категорий.

Все проводимые исследования пациентов осуществлялись в лабораториях РКИБ (клинико-биохимическая, бактериологическая). Для этиологической расшифровки вирусной секреторной диареи использовался иммунохроматографический метод экспресс диагностики кала, а также определяли маркеры воспаления (прокальцитонин крови, фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин) для дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной, а также инвазивной и неинвазивной секреторной диареи. Для постановки диагноза COVID-19 использовали метод полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка базы данных осуществлялась с помощью компьютерной программы SPSS 20, MS Excel, Epi-INFO 7.

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1. Этио-эпидемиологическая характеристика инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста. По данным ДГСЭН КР в течение 8 лет, с 2013 до 2021 г., в Республике ежегодно регистрировалось более 20 тыс. случаев ОКИ. Наибольшее количество пациентов с ОКИ зарегистрировано в южных регионах Республики (Джалал – Абадская и Баткенская области), а также в Чуйской области и в г. Бишкек. Пик заболеваемости ОКИ в г. Бишкек отмечался в 2018 и 2019 годы, с интенсивными показателями 476,2 и 501 на 100000 населения.

Нами обследовано 311 детей в возрасте от 0 до 3 лет, пациентов с инфекционной секреторной диареей для определения этиологического фактора и эпидемиологических особенностей болезни. Этиологическая структура инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста, поступивших в РКИБ, была следующей: вирусы – 161 (51,8%), бактерии – 75

(24,1%), неуточненной этиологии – 65 (20,9%), вирусно-бактериальной этиологии – 10 (3,2%).

Для определения этиологии бактериальных секреторных диарей у детей раннего возраста был проведен бактериологический анализ кала, у 82 (26,3%) пациентов, где доминировала *E. coli* (85,3%), из них абсолютное большинство представлено ЭПКП - 87,1%, которая является причиной водянистой диареи у детей первого года жизни. А в 12,9% случаев выявлена ЭТКП, которая вызывает секреторную диарею у детей старше года. Другие условно-патогенные бактерии: *Citrobacter diversus* - 7,3%, *Proteus vulgaris* - 3,6%, *Klebsiella* - 2,4% и *Staphylococcus aureus* - 1,4% встречались реже, возможно это связано с низкой этиологической расшифровкой и отсутствием современных лабораторных методов исследования. С помощью иммунохроматографического анализа (ИХА) кала выделена *Clostridium difficile* в 3,0% случаях, которая по данным литературы [А. С Кветная, 2019] активно пролиферирует в просвете толстой кишки и начинает продуцировать токсины А (энтеротоксин) и В (цитотоксин), приводящий к развитию антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) у детей раннего возраста.

С помощью ИХА экспресс теста кала у 127 (40,8%) больных детей инфекционной секреторной диареей установлена этиология вирусных диарей. В общей структуре вирусных диарей, выявленных ИХА экспресс тестом кала преобладали ротавирусы (44,9%), реже норовирус в 24,4% случаев, микст инфекция ротавирус-аденовирус - 20,5%, астровирус - 4,0%, микст инфекция ротавирус - астровирус - 2,3%, аденовирус - 2,3%, , энтеровирус - 1,6% случаях. Секреторная диарея коронавирусной этиологии (COVID-19) установлена методом ПЦР диагностики у 44 (14,1%) детей раннего возраста.

Подъем заболеваемости вирусными секреторными диареями начинался с ноября месяца и достигал пика в зимнее время года.

Анализ возрастной структуры наблюдаемых нами детей с инфекционными секреторными диареями, госпитализированных в РКИБ, показал, что, в основном, это были дети первого года жизни - 181 (58,2%), старше 1 года - 130 (41,8%), среди которых преобладали дети от 3 до 6 мес. - 51 (28,0%) и от 6 до 9 мес. - 55 (30,0%), что вероятно связано с анатомо-физиологическими особенностями строения ЖКТ и незрелостью иммунной системы ребенка. Реже инфекционной секреторной диареей болели дети от 9 до 12 месяцев - 41 (23,0%) и в возрасте от 0 до 3 мес. 34 (19,0%), которые болели реже, что вероятно связано с большей эпидемической изолированностью данной возрастной категории.

При изучении эпидемиологического анамнеза у 311 детей с инфекционными секреторными диареями источники инфекции не были установлены в 82,0% случаев, лишь в 18,0% - в анамнезе был контакт

с больными ОКИ. На искусственном и смешанном вскармливании находились (72,9%) детей, на естественном - 27,1%.

Структура направительных диагнозов в основном (34,4%) была представлена гастроэнтеритами, энтероколитами и энтеритами неуточненной этиологии, а также дети были направлены в РКИБ с коронавирусной инфекцией (27,3%), ОРВИ (17,2%), ОРВИ с ОКИ (7,1%), с дизентерией (7,1%) и 3 (0,5%) ребенка направлены с диагнозом корь.

В структуре клинических диагнозов, установленных при поступлении в РКИБ, инфекционные секреторные диареи были вызваны преимущественно ротавирусом (27,6%), и ЭПКП (21,2%), реже встречались коронавирусная (14,1%) и норовирусная (9,9%) диареи. Также, в 6,3% случаев причиной диареи были астровирус, аденовирус, энтеровирус, клостридии и ЭТКП. Причина диареи не установлена в 20,9% случаев. Все дети госпитализированы на $3,5 \pm 1,1$ -й день болезни. Абсолютное большинство (89,7%) больных с инфекционными секреторными диареями госпитализированы в профильные отделения РКИБ. По тяжести состояния, сразу в отделение РИТ поступило 7,4% детей, были переведены 2,3% - в отделение реанимации из профильных отделений на $1,0 \pm 1,8$ день госпитализации из-за развития симптомов обезвоживания, а также пневмонии с дыхательной недостаточностью (ДН). Длительность пребывания в РИТ составила $1,5 \pm 0,5$ дней.

3.2. Клинико-лабораторная характеристика инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста

3.2.1 Характеристика клиническая ротавирусной инфекции (РВИ) у детей раннего возраста

Из общего количества (311) больных у 86 (27,6%) детей причиной секреторных диарей был ротавирус, из них дети первого года жизни составили (58,1%), старше 1 года (41,9%). Диагноз РВИ подтверждался с помощью ИХА экспресс теста. Детальный анализ возрастной структуры больных РВИ показал, что среди детей первого года жизни большинство пациентов было в возрасте от 6 до 9 месяцев (36,0%), от 0 до 3 мес. составили - 18,0%, от 3 до 6 мес. - 26,0%, от 9 до 12 мес. - 20,0% соответственно. Анализ заболеваемости РВИ по полу показал статистически значимые ($P < 0,001$) различия: чаще 47 (60,5%) болели мальчики, реже 34 (39,5%) девочки.

При изучении анамнеза жизни отягощенный преморбидный фон выявлен у 36 (41,8%) детей и представлен: анемией (66,7%), ГИЭ (13,8%), рахитом (11,1%), ЭКД (2,8%), ВПС (2,8%), атопическим дерматитом (2,8%). Большинство детей первого года жизни находились на смешанном - 33,7% и искусственном - 15,1% вскармливании, что являлось способствующим фактором для развития РВИ. На естественном вскармливании находились 24,4% детей. Пациенты старше года (26,8%) питались с общего стола.

У каждого второго (54,7%) ребенка РВИ протекала в виде моноинфекции, микст инфекция с аденовирусной регистрировалась у 30,2% детей, корью - 11,6% и с астровирусной - 3,5% инфекциями. У всех детей диагноз РВИ был подтвержден с помощью ИХА экспресс теста.

Нами получены статистически значимые ($p < 0,001$) отличия по срокам поступления детей, больных РВИ в инфекционный стационар. Дети первого года жизни поступали в стационар в более поздние сроки на 3 (2,0; 4,0) день болезни и находились на лечении в РКИБ дольше ($7 \pm 2,1$ дней), тогда как больные РВИ старше года поступали на 2 (1,0; 3,0) день болезни, и пребывали $4,4 \pm 1,1$ дней. Позднее поступление детей первого года жизни связано с тем, что у них заболевание начиналось с симптомов энтерита, тогда как у детей старше года заболевание начиналось с повторной и многократной рвоты. Получены статистически значимые ($P < 0,01$) отличия по частоте и продолжительности рвоты в сравниваемых группах. Многократная рвота чаще (79,2%; 96,7%) отмечалась у детей старше года и сохранялась дольше 2 (1,0; 2,0); 3 (2,0; 5,0), чем у детей первого года жизни. Выявлена положительная корреляционная связь $r = +1,0$ между возрастом ребенка и частотой рвоты и отрицательная корреляционная $r = -1,0$ связь между возрастом и частотой стула. Чем старше был ребенок, тем чаще была рвота. Чем младше был ребенок, тем больше частота стула. Вздутие живота статистически значимо ($P < 0,01$) чаще определялось у детей первого года жизни (31,3%; 13,3%), вероятно, за счет больших потерь калия, тогда как снижение диуреза статистически значимо ($P < 0,01$) отмечалось (18,8%; 53,3%;) у детей старше года из-за больших потерь жидкости с рвотой и водянистым стулом.

У детей первого года жизни РВИ протекала преимущественно (71,0%) в тяжелой форме, $P < 0,01$. У детей старше года соотношение среднетяжелых (50,0%) и тяжелых форм (47,0%) было практически одинаковым, а в 3,0% случаев заболевание протекало в легкой форме. Выявлена отрицательная корреляционная связь $r = -1,0$ между возрастом ребенка и тяжестью заболевания. Чем младше был ребенок, тем тяжелее протекала РВИ.

Анализ уровня ПКТ крови показал у 31,4% детей наличие вирусной (0,1 – 0,25 нг/мл) инфекции, а у остальных обследованных детей без отклонений от нормы (0,05-0,1 нг/мл).

У детей первого года жизни РВИ протекала в виде энтерита, преимущественно в тяжелой (71,0%) форме с частым развитием вздутия (31,3%) живота, эксикоза у 12,0% больных и неблагоприятного исхода болезни в 4,0% случаев.

У детей старше года РВИ протекала в виде гастроэнтерита (96,7%), с практически одинаковым соотношением среднетяжелых и тяжелых форм болезни (50,0%; 47,0%), развитием олигурии (53,3%), азотемии (40,0%)

у каждого второго ребенка, что свидетельствует о вероятности развития ОПП.

3.2.2 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика секреторной диареи, вызванной энтеропатогенной группой эшерихиозов и ротавирусной инфекцией

В связи с тем, что ЭПКП занимает второе место в структуре инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста, был проведен сравнительный анализ клинических особенностей течения диареи данной этиологии - 2 группа (66 детей) с ротавирусной диареей -1 группа (86 детей).

Были получены статистически значимые ($P<0,01$) отличия в возрастной структуре детей из сравниваемых групп: в 1 группе (РВИ) преимущественно были дети первого года жизни (58,1%; 43,9%), тогда как во 2 группе преобладали дети от 1 до 3 лет (41,9%; 56,1%). Детальный анализ возрастной структуры детей первого года жизни в сравниваемых группах показал, что большинство детей было в возрасте от 6 до 9 месяцев (36,0%; 45,0%), тогда как дети от 0 до 3 мес. составили (18,0%; 10,3%), от 3 до 6 мес. - (26,0%; 27,5%), от 9 до 12 мес. - (20,0%; 17,2%) соответственно.

Отягощенный преморбидный фон выявлен у (41,8%; 38,0%) больных в сравниваемых группах и в большинстве случаев (66,7%; 72,0%) был представлен анемией.

Все дети 2 группы и абсолютное большинство (96,5%) детей 1 группы госпитализированы в специализированные отделения инфекционного стационара на 3,0 (2,0; 3,0) - 3,3 (2,4; 3,3) день болезни. В отделение РИТ поступило 3,5% детей 1 группы из-за развития тяжелого обезвоживания, где находились в течение $1,2\pm 0,5$ дней. С признаками умеренного обезвоживания статистически значимо ($P<0,01$) чаще (8,4%; 3,0%) поступали дети с ротавирусной диареей.

Начало заболевания в сравниваемых группах было преимущественно острым. Статистически значимо ($P<0,01$) выраженные симптомы интоксикации чаще (50,0%; 98,5%) отмечались у детей 2 группы. Лихорадка сохранялась в течение 2 (2,6; 3,0) - 3,0 (1,5; 3,0) дней. Во 2 группе выявлена отрицательная корреляционная связь $r=-1,0$ между возрастом ребенка, выраженностью и длительностью интоксикации. Чем младше был ребенок, тем более выражены симптомы интоксикации, которые сохранялись дольше в отличие от детей старшего возраста. Гемодинамические нарушения статистически значимо ($P<0,05$) чаще (14,5%; 29,0%) выявляли у детей с эшерихиозами (2 группа). Рвота отмечалась у абсолютного большинства (85,5%; 85,0%) детей с инфекционными секреторными диареями. Статистически значимо ($P<0,001$) чаще многократная (62,5%; 24,4%) рвота отмечалась у детей с ротавирусной инфекцией, а у детей 2 группы рвота была (23,0%; 60,6%) повторной. Длительность рвоты в среднем

составила 3,4 (1,5; 5,0) - 3,0 (2,0; 4,0) дней. В (14,5%; 15,0%) случаев, у наблюдаемых нами детей, в сравниваемых группах инфекционная секреторная диарея протекала в виде энтерита.

Нами не было получено статистически значимых различий по частоте 7 (5,0; 10,0) – 5 (4,0; 8,0) и длительности диареи 3 (3,0; 3,0) – 3 (2,0; 3,0) в сравниваемых группах. Из-за частого жидкого стула и повторной рвоты снижение диуреза отмечалось у (31,3%; 38,0%) детей в сравниваемых группах, что свидетельствовало о развитии обезвоживания и повышало риск развития ОПП.

Статистически значимо ($P < 0,0001$) у абсолютного большинства (47,0%; 97,0%) детей с эшерихиозами заболевание протекало в тяжелой форме, обусловленное развитием кишечного токсикоза, а у каждого второго (50,0%; 3,0%) ребенка с РВИ (1 группа) - в среднетяжелой форме. Тяжесть заболевания у больных в сравниваемых группах обусловлена развитием пареза кишечника (25,6%; 40,0%), пневмонии (29,0%; 13,6%) и обезвоживания (11,9; 3,0%). Выявлена отрицательная $r = -1,0$ корреляционная связь между возрастом ребенка и тяжестью. Чем младше был ребенок, тем тяжелее протекало заболевание.

В ОАК лейкоцитоз ($12,0 \pm 3,0 \times 10^9$) с нейтрофиллезом выявлен у (32,5%; 28,0%) детей в обеих группах, у остальных (52,4%; 72,0%) анализ был в пределах нормы, что возможно связано с иммуносупрессией детей раннего возраста. ПКТ у больных с эшерихиозами в 97,0% случаев подтвердил бактериальную этиологию ($> 0,25$ нг/мл) заболевания. Окончательный диагноз эшерихиозов был подтвержден бактериологическим анализом кала.

Все дети 2 группы и абсолютное большинство (96,0%) детей 1 группы были выписаны из стационара с улучшением. У детей 1 группы в 4,0% случаев исход был летальным из-за наложения ВБИ. Статистически значимо ($P < 0,01$) дольше в стационаре находились дети с РВИ 6,0 (2,0; 6,0) - 3,5 (1,0; 3,5) дней. Более ранняя выписка детей 2 группы связана с ранним получением антибиотиков из-за изменения показателей ОАК, положительного бактериологического посева кала и маркера воспаления (ПКТ).

3.2.3. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика секреторной диареи, вызванной норовирусом и ротавирусом

Проведен сравнительный анализ клинико – лабораторных данных детей (31 ребенок) – 3 группа, больных норовирусной диареей с ротавирусной (1 группа - 86 больных). Анализ возрастной структуры больных в сравниваемых группах показал статистически значимые ($P < 0,01$) отличия, так в первой группе преобладали дети первого года жизни (58,1%; 38,7%), тогда как в 3 группе дети старше 1 года (41,9%; 61,3%).

Инфекционные секреторные диареи в сравниваемых группах регистрировали преимущественно в зимние месяцы года (88,5%; 67,8%). Отягощенный преморбидный фон статистически значимо ($P<0,001$) выявлен у большинства (41,8%; 64,5%) больных с норовирусом и был представлен рахитом, гипотрофией (11,1%; 25,0%), а также ГИЭ, ВУИ (22,2%; 35,0%). Анемию чаще (66,7%; 40,0%) регистрировали у детей с РВИ.

Заболевание в сравниваемых группах начиналось остро. Выраженные симптомы интоксикации выявляли у каждого второго (50,0%; 48,4%) ребенка из сравниваемых групп. Тогда как, умеренно выраженный интоксикационный синдром статистически значимо ($P<0,001$) чаще (50,0%; 38,7%) отмечался у детей 1 группы. Интересно отметить, что у 12,9% детей с норовирусной диареей (3 группа) симптомы интоксикации отсутствовали, что является особенностью данной инфекции [И. В. Шестакова, 2013]. Гемодинамические нарушения чаще выявляли у (14,5%; 32,3%) детей 3 группы, которые состояли (22,2%; 35,0%) на учете у невролога.

Рвота отмечалась у большинства (86,0%) больных ротавирусной диареей и у всех пациентов с норовирусной инфекцией (3 группа). Получены статистически значимые ($P<0,001$) отличия по частоте рвоты, которая была многократной чаще (62,5%; 90,3%) у больных норовирусной диареей, повторной (23,0%; 6,5%) – у пациентов с РВИ. Лишь у 3,2% детей с норовирусной инфекцией рвота была однократной.

У наблюдаемых нами детей в сравниваемых группах из-за частого водянистого стула статистически значимо ($P<0,01$) вздутие живота развивалось чаще (44,6%; 12,9%) у детей 1 группы. Однако, симптомы умеренного обезвоживания (3,0%; 16,1%) и снижение диуреза (31,3%; 48,4%) выявляли преимущественно у детей 3 группы, что является риском развития ОПП.

Получены статистически значимые ($P<0,01$) различия по степени тяжести течения инфекционной секреторной диареи у детей в сравниваемых группах. В группе детей (1 группа) с РВИ заболевание преимущественно (61,4%; 45,2%) протекало в тяжелой форме, тогда как у детей с норовирусной инфекцией в среднетяжелой (38,6%; 51,6%), и в 3,2% случаев легкой форме. В сравниваемых группах выявлена отрицательная корреляционная связь $r=-1,0$ между возрастом ребенка и тяжестью заболевания. Чем старше был ребенок с норовирусной инфекцией, тем легче протекала болезнь, чем младше был ребенок с ротавирусной диареей, тем тяжелее протекала инфекция.

Лейкоцитоз ($13,0 \pm 3,0 \times 10^9$) с нейтрофиллезом в ОАК выявлен в обеих группах (31,3%; 28,0%), что связано с присоединением вторичной инфекции, у остальных (68,7%; 72,0%) лейкоформула оставался в пределах нормы.

Получены статистически значимые ($P<0,01$) отличия при анализе результатов биохимического исследования крови: повышение уровня креатинина и остаточного азота отмечалось у абсолютного (96,7%; 3,2%) большинства детей с ротавирусной диареей, что не исключает развитие ОПП. В обеих группах выявлена отрицательная корреляционная связь $r=-1,0$ между возрастом ребенка и уровнем повышения креатинина. Чем младше был ребенок, тем выше были показатели креатинина крови. Среднее значение креатинина - $72,81\pm 16,69$; $51,47\pm 17,1$ мкмоль/л. Биохимический анализ крови на количественное определение ПКТ (95,5%; 93,5%) подтвердил наличие вирусной инфекции у большинства (64,7%; 65,5%) детей, а у остальных (35,3%; 34,5%) пациентов уровень ПКТ крови был в пределах нормы.

Большинство (96,0%) детей с РВИ и все дети с норовирусной диареей были выписаны с улучшением. Однако, у 4,0% детей 1 группы исход был летальным.

3.2.4. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика секреторной диареи, вызванной коронавирусом и ротавирусом

Для выявления особенностей течения коронавирусной диареи у детей раннего возраста был проведен сравнительный анализ 2-х групп: 1 группа - дети с ротавирусной диареей (86 больных), 4 группа – дети с коронавирусной диареей (44 больных). Диагноз COVID-19 был подтвержден у каждого второго ребенка методом.

При детальном анализе возрастной структуры детей первого года жизни получены статистически значимые ($P<0,001$) отличия в исследуемых группах, так в 1 группе больше детей в возрасте от 6 до 9 мес. (36,0%; 22,2%), а в 4 группе - от 9 до 12 мес. (20,0%; 44,4%). Дети до 3 мес. составили (18,0%; 16,7%); от 3 до 6 мес. (26,0%; 16,7%). Каждый второй (41,9%; 59,1%) ребенок 4-группы был старше 1 года. Анализ заболеваемости по полу показал, что РВИ чаще болели мальчики (60,5%; 52,2%), а COVID-19 практически с одинаковой частотой болели как мальчики, так и девочки (39,5%; 47,8%).

Большинство (67,4%; 18,2%) детей с РВИ обратились за медицинской помощью в РКИБ без направления педиатра из-за развития синдрома гастроэнтерита, на 2 (1,0; 3,0) день болезни. Тогда как, из других детских стационаров в РКИБ чаще (4,7%; 56,8%) переводились дети с коронавирусной диареей на 5 (3,0; 7,0) день после получения положительного результата ПЦР. СМП было доставлено (12,8%; 25,0%) детей, и в 15,1% случаев дети с РВИ направлены в РКИБ участковыми врачами.

При изучении анамнеза жизни отягощенный преморбидный фон был выявлен у (41,8%; 34,2%) детей и был представлен анемией (66,7%; 80,0%), ГИЭ (13,8%; 13,3%). В 1 группе так же преморбидный фон был представлен

рахитом (11,1%), ЭКД (2,8%), ВПС (2,8%) и атопическим дерматитом (2,8%), а у 6,7% детей с COVID-19 в анамнезе бронхиальная астма. У большинства (59,0%) детей с коронавирусной инфекцией диарея сочеталась с пневмонией.

COVID-19 начиналась с повышения температуры тела и других симптомов интоксикации, кашля и диареи. Анализ степени выраженности симптомов интоксикации в наблюдаемых группах позволил получить статистически значимые ($P < 0,01$) показатели, так выраженный интоксикационный синдром чаще (50,0%; 18,2%) отмечался у детей с РВИ, умеренно выраженный преимущественно у (50,0%; 75,0%) детей с COVID-19. В 6,8% случаев COVID-19 интоксикационный синдром отсутствовал. У большинства (45,3%; 79,5%) детей 4 группы отмечалась субфебрильная лихорадка, которая статистически значимо ($P < 0,01$) сохранялась дольше 2,4 (2,0; 3,0) – 3,25 (5,0; 6,0) дней. Также, в этой группе выявлена положительная корреляционная связь $r = \pm 1,0$ между возрастом ребенка и длительностью лихорадки. Чем старше был ребенок, тем дольше сохранялась лихорадка.

При детальном анализе симптомов заболевания в сравниваемых группах выявлено, что у большинства (83,7%) больных РВИ и у всех детей с коронавирусной инфекцией был сухой кашель. Пневмония с ДН статистически значимо ($P < 0,001$) чаще (29,9%; 59,0%) регистрировали у пациентов 4 группы, что типично для течения коронавирусной инфекции.

Гастроинтестинальный синдром при коронавирусной инфекции ($P < 0,001$) в большинстве (14,5%; 72,7%) случаев протекал в виде энтерита. Рвота отмечалась у абсолютного большинства (85,5%) детей с РВИ и в (27,3%) случаев коронавирусной инфекции. Нами получены статистически значимые ($P < 0,001$) отличия по частоте рвоты в сравниваемых группах. Так, у детей с РВИ при поступлении в стационар в первые два дня рвота была многократной (62,5%; 41,6%), реже (23,0%; 41,6%) повторной и однократной (14,5%; 16,8%). Длительность рвоты 3,4 (1,5; 5,0) – 3,26 (2,0; 5,0) дней.

У каждого второго (50,0%; 9,1%) ребенка с РВИ заболевание протекало в тяжелой форме, тогда как у большинства (50,0%; 79,6%) детей с COVID-19 в среднетяжелой форме, у 3,0%; 11,3% - в легкой форме.

В ОАК статистически значимо ($P < 0,001$) лейкоцитоз с нейтрофилезом чаще (32,5%; 45,5%) определяли у детей с коронавирусной диареей, что вероятно связано с развитием пневмонии, в 34,1% случаев выявили лейкоцитоз с лимфоцитозом. Показатели ОАК в пределах нормы регистрировали чаще у (52,4%; 13,6%) детей с РВИ, лейкопению у - 15,1%; 6,8% детей в сравниваемых группах. У детей с коронавирусной диареей статистически значимо ($P < 0,001$) чаще (22,1%; 40,9%) выявляли анемию ($Hb\ 111,2 \pm 12,1$ г/л), по сравнению с больными РВИ. В этой же группе выявлена отрицательная

корреляционная связь $r=-1,0$ между возрастом ребенка и степенью выраженности анемии. Чем младше был ребенок, тем ниже были показатели гемоглобина, что, возможно, связано с наличием сопутствующей анемии у детей первого года жизни до поступления в стационар.

Из-за частой инфекционной секреторной диареи и рвоты у (96,7%; 86,4%) детей отмечалось повышение остаточного азота и креатинина крови, которое при COVID-19 вероятно связано с влиянием вируса на сосудистую систему организма. При определении ПКТ крови у (95,5%; 79,5%) детей в сравниваемых группах, течение вирусной инфекции (меньше 0,05 нг/мл) выявили у (93,5%; 25,0%) больных. О наложении бактериальной инфекции (пневмония) свидетельствовал повышенный уровень ПКТ ($0,75 \pm 0,10$ нг/мл) крови, статистически значимо ($P < 0,001$), у (6,5%; 27,3%) детей с коронавирусной инфекцией.

3.2.5 Факторы риска развития тяжелых форм и осложнений инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста

В ходе нашего исследования методами статистического анализа данных проведен расчет шансов и рисков развития тяжелых форм инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста, независимо от этиологического фактора. Предположено, что ранний возраст ребенка, его преморбидный фон являются факторами риска развития тяжелых форм болезни. В результате статистического анализа материала получены четырёхпольные таблицы сопряженности Chi-square (критерий χ^2 Пирсона) с определением силы связи сопряженности с помощью критерия ϕ и V Крамера, по которым рассчитаны шансы в сравниваемых группах, где возраст до 1 года, преморбидный фон отобраны как основные факторы риска развития тяжелых форм болезни: относительный риск ($RR \pm S$) и его 95,0% доверительный интервал (confidence interval), отношение шансов ($OR \pm S$) и его 95% ДИ (95% CI), а также индекс потенциального вреда (NNH) для исследуемого фактора риска.

Анализ статистических данных двух возрастных групп, 1 группа - дети до 1 года (181); 2 группа – дети старше 1 года (130), показал, что при уровне значимости Chi-square = 0,001 выявлена взаимосвязь между возрастом ребенка и тяжестью заболевания. Так, показатель RR свидетельствует о наличии прямой связи между возрастом ребенка и вероятностью развития тяжелых форм, которые в 1,5 раза чаще будут у детей первого года жизни, чем у детей старшей возрастной группы. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% CI не включает в себя единицу (1,212 – 1,727). Шансы развития тяжелой формы болезни у детей с инфекционными секреторными диареями до 1 года в 3 раза выше, чем у пациентов старше 1 года 95% CI (1,847 – 4,942), $p < 0,05$.

Критерий оценки силы связи ϕ и V Крамера = 0,254 (средняя) между фактором риска (дети до 1 года) и тяжестью заболевания. Показатель NNH свидетельствует о том, что по крайней мере у каждого 4-ого ребёнка первого года жизни будет наблюдаться тяжёлая форма инфекционной секреторной диареи (табл. 3.11).

Таблица 3.11 – Шансы и риски развития тяжелых форм инфекционной секреторной диареи у детей в сравниваемых группах

Возраст, как фактор риска	Частота тяжелой формы
Дети до 1 года 95% CI	77,9%±3,1% 71,8 - 83,9
Дети старше 1 года 95% CI	53,8%±4,4% 45,2 – 62,4
Хи – квадрат (Chi-square), $p=0,001$	
Шанс найти фактор риска в группе детей до 1 года	2,014
Шансы найти фактор риска в группе детей старше 1 года	0,667
OR ± S 95% CI	3,021 ± 0,251 1,847 – 4,942 ($p<0,05$)
RR ± S 95% CI	1,447 ± 0,090 1,212 – 1,727 ($p<0,05$)
NNH (индекс потенциального вреда)	4,157
Критерий ϕ и V Крамера	0,254 (средняя)

При анализе влияния такого фактора риска, как возраст ребенка, на частоту развития осложнений, не было получено статистически значимых различий, Chi-square = 0,279. Так, RR развития осложнений составил 1,2 случая инфекционной секреторной диареи независимо от возраста ребенка, уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p>0,05$. Шансы развития осложнений инфекционной секреторной диареи у детей в сравниваемых группах 1,3 ($p>0,05$). Критерий оценки силы связи ϕ и V Крамера = 0,061 (несущественная) между фактором риска и частотой развития осложнений. Показатель NNH- 19,75 свидетельствует о том, что у каждого 20 го ребенка с инфекционной секреторной диареей, независимо от возраста, может развиваться осложнение.

Изучено влияние отягощенного преморбидного фона на развитие тяжелых форм инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста. Анализ статистических данных показал, что дети с отягощенным

преморбидным фоном, больных инфекционной секреторной диареей составили $73,15\% \pm 3,0\%$; дети безотягощенного преморбидного фона - $55,8\% \pm 5,1\%$, уровень значимости Chi-square, $p=0,003$. У детей с отягощенным преморбидным фоном ($p<0,05$) вероятность (RR) развития тяжелой формы инфекционной секреторной диареи в 1,3 раза чаще, чем у детей без отягощенного преморбидного фона с доверительным интервалом (1,1 – 1,6), соответственно шанс OR развития тяжелой формы составил 2,2:1 (1,3 – 3,6). Показатель NNH свидетельствует о том, что по крайней мере у каждого 5,8 ребёнка раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном будет наблюдаться тяжёлая форма инфекционной секреторной диареи.

3.3 Лечение и алгоритм ведения детей раннего возраста, больных инфекционной секреторной диареей. АБТ получили в 69,5% случаев бактериальной и вирусной секреторной диареи с момента поступления в стационар, в 31,5% случаев инфекционная секреторная диарея пролечена без применения антибиотиков.

Проведен сравнительный анализ терапии в двух группах больных с инфекционной секреторной диареей: 1 группа (107 больных) – с установленной этиологией секреторной вирусной диареи, 2 группа (65 детей) – с неуточненной инфекционной секреторной диареей. В группу детей с уточненной инфекционной секреторной диареей не включили пациентов с коронавирусной инфекцией и эшерихиозами, так как все больные из этих групп получили антибактериальную терапию.

Причиной уточненной инфекционной секреторной диареи у каждого третьего ребенка (39,3%) был ротавирус, норовирус у 29,0% детей, энтеровирус - 23,4%, аденовирус - 2,8% и микст инфекция рота с астровирусом - 2,8%, рота и аденовирус - 1,4% и астровирус - 1,3% случаев. В группе детей с неуточненной причиной инфекционной секреторной диареи в 67,7% случаев выставлен диагноз «гастроэнтероколит», а в 32,3% случаев – «энтерит».

Проведено исследование кала на фекальный кальпротектин и лактоферрин у детей 74 (69,0%) с уточненной вирусной секреторной диареей. Показатель фекального кальпротектина (50-200 мкг/г) у 66 (89,0%) детей свидетельствовал о вирусной диарее, у 8 (11,0%) больных этот тест был отрицательным (0-50 мкг/г.), что свидетельствует об отсутствии инвазивного поражения ЖКТ. Фекальный лактоферрин у всех обследованных детей был отрицательным соответственно.

Как показано в таблице 3.16, статистически значимо ($p<0,05$) частота развития тяжелых форм ($54,2\% \pm 4,8\%$; $95,4\% \pm 1,6\%$) была выше у детей с неуточненной диареей, уровень значимости Chi-square, $p = 0,001$. Вероятность (RR) развития тяжелой формы у этих детей в 1,8 раз выше, чем у детей 1 группы, доверительный интервал (1,5 – 2,2), соответственно шанс (OR)

развития тяжелой формы составил (7,2 – 404,1). Критерий оценки силы связи ϕ и V Крамера =0,5 (сильная) между фактором риска у детей с неуточненной инфекционной секреторной диареей (2 группа) и тяжестью заболевания. Показатель NNH свидетельствует о том, что в 2,3 случае неуточненной инфекционной секреторной диареи будет наблюдаться тяжёлая форма заболевания.

Таблица 3.16. – Шансы и риски развития тяжелых форм болезни у детей раннего возраста больных инфекционной секреторной диареей неуточненной и уточненной (вирусной) этиологией

влияние расшифровки этиологии диареи в развитии тяжелых форм болезни	Частота тяжелой формы
Дети с инфекционной секреторной диареей неуточненной этиологии 95% CI	95,4 % \pm 1,6 % 93,3 – 99,0
Дети с инфекционной секреторной диареей уточненной (вирусной) этиологии 95% CI	54,2% \pm 4,8% 44,8 – 63,6
Хи – квадрат (Chi-square), $p= 0,001$	
Шанс найти фактор риска у детей диареей неуточненной этиологии	1,1
Шансы найти фактор риска у детей диареей уточненной (вирусной) этиологии	0,02
OR \pm S 95% CI	54,1 \pm 1,0 7,2 – 404,1 ($p < 0.05$)
RR \pm S 95% CI	1,8 \pm 0,1 1,5 – 2,2 ($p < 0.05$)
NNH (индекс потенциального вреда)	2,3
Критерий ϕ и V Крамера	0,5 (сильная)

АБТ получили большинство (54,0%; 78,5%), детей с неуточненной инфекционной диареей (ДИ 44,8 – 63,6; 68,5 – 88,5). Антибактериальную монотерапию получили (93,1%; 80,3%) больных в сравниваемых группах, последовательную - (5,6%; 4,1%), комбинированную (1,8%; 15,6%) детей. Длительность АБТ 5,0 (3,0-6,0) - 5,0 (3,0-6,0) дней. Следует подчеркнуть, что 49 (45,8%) детей с уточненной вирусной и 14 (21,5%) больных с неуточненной инфекционной секреторной диареей пролечены без применения АБТ ($P < 0,001$). Сравнительный анализ в двух группах детей с уточненной вирусной диареей: 1 группа (58 больных) – дети, получавшие АБТ, 2 группа (49 больных) – дети, не получавшие АБТ. Получены статистически значимые ($p < 0,005$)

отличия по длительности лихорадки и частоте стула. Так, в 1 группе детей, несмотря на АБТ лихорадка сохранялась дольше 3 (2,0; 3,0) – 2 (1,0; 3,0) и не менялась частота стула 7 (5,0; 10,0) – 6 (3,7; 7,0), что подтверждает вирусную этиологию заболевания. Также вероятность (RR 0,845±1,4 (ДИ: 0,05 – 13,1) и шансы (1,0; 1,2) развития неблагоприятного исхода болезни у детей, получавших и не получавших АБТ, не имеют статистически значимых ($p>0,05$) отличий, коэффициент ϕ и V Крамера = 0,013 (несущественная).

Анализ лабораторных данных в сравниваемых группах не показал статистически значимых отличий. Так, уровень ПКТ 0,13 (0,08; 0,16) - 0,12 (0,08; 0,17) крови у обследованных больных в сравниваемых группах подтвердил вирусную этиологию секреторной диареи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Определено, что в этиологической структуре инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста доминировали вирусы 161 (51,8%), где ротавирусы составили (53,4%), коронавирусы (27,3%), норовирусы (19,2%). Бактерии составили 75 (24,1%), из них преобладали *E. coli* I категории (81,3%), реже вирусно-бактериальной этиологии – 10 (3,2%) и неуточненной этиологии – 65 (20,9%). Пик заболеваемости ОКИ отмечался в 2018 и 2019 годы, с интенсивными показателями 476,2 и 501 на 100000 населения.

2. Выявлено, что возрастную структуру больных инфекционной секреторной диареей составили дети первого года жизни (58,2%), от года до 3х лет (41,8%). У детей первого года жизни чаще регистрировалась ротавирусная диарея (58,1%), у детей старше года (1-3 лет) - норовирусная инфекция (61,3%) и коронавирусная диарея (59,1%). Секреторные диареи, вызванные энтеропатогенными эшерихиозами чаще выявлялась у детей от 1 до 3 лет (56,1%), а у больных от 6 до 9 месяцев жизни (45,0%).

3. Определено, что тяжелые формы заболевания диагностированы у 97,0% детей первого года жизни, больных ОКИ, вызванной *E. Coli* I категории, осложненными обезвоживанием и пневмонией. Ротавирусная инфекция протекала преимущественно у (71,0%) детей первого года жизни в виде энтерита тяжелой формы с неблагоприятным исходом в 2,3% случаев, а у детей от 1 до 3 лет (96,7%) в виде гастроэнтерита (ОГЭ), который при норовирусной инфекции протекал в среднетяжелой форме у (51,6%) больных, при коронавирусной инфекции у большинства (79,6%) детей заболевание протекало в среднетяжелой форме, реже в тяжелой (9,1%), обусловленной частым сочетанием с пневмонией (59,0%) вирусно-бактериальной этиологии.

4. Факторами риска развития тяжелых форм (67,8%) и неблагоприятного исхода болезни явились: отягощенный преморбидный фон,

возраст, позднее поступление, внутрибольничные инфекции. Шанс и риск развития тяжелых форм инфекционной секреторной диареи независимо от этиологического фактора напрямую зависит от возраста ребенка. Так, шансы развития тяжелой формы инфекционной секреторной диареи у детей первого года жизни в 3 раза выше, чем у детей старше 1 года, $\chi^2 = 0,001$. У детей ($73,15 \pm 3,0\%$) с отягощенным преморбидным фоном ($p < 0,05$) вероятность (RR) развития тяжелой формы инфекционной секреторной диареи в 1,3 раза выше, чем у детей без отягощенного преморбидного фона, χ^2 , $p = 0,003$. Индекс потенциального вреда (NNH) свидетельствует, что у каждого 6 ребёнка раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном будет наблюдаться тяжёлая форма инфекционной секреторной диареи.

5. Установлено, что применение иммунохроматографического метода у (42,1%) больных инфекционной секреторной диареей детей раннего возраста позволило выявить этиологию вирусной диареи в ранние сроки болезни. Определена практическая значимость маркеров воспаления (прокальцитонин крови, фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин) для дифференциации инфекционной секреторной от инфекционной инвазивной диареи. Прокальцитонин (ПКТ) подтвердил наличие вирусной инфекции у (50,5%) детей, экспресс тест фекалий на кальпротектин у (88,0%) детей и лактоферрин у (94,6%) больных подтвердил отсутствие инвазивной ОКИ, что способствовало лечению инфекционной секреторной диареи без применения антибиотиков у 31,5% больных.

6. Проведение антибактериальной терапии не показано детям с вирусной секреторной диареей, подтвержденной с помощью экспресс тестов диагностики. Так, вероятность (RR $0,845 \pm 1,4$ (ДИ: 0,05 – 13,1) и шансы (1,0; 1,2) развития неблагоприятного исхода болезни у детей, получавших и не получавших АБТ, не имеют статистически значимых ($p > 0,05$) отличий, коэффициент ϕ и V Крамера = 0,013 (несущественная). Разработан алгоритм ведения инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста, который предполагает: сортировку детей в зависимости от тяжести и наличия неотложных синдромов ОКИ, госпитализацию в стационар, проведение экспресс диагностики для расшифровки этиологии инфекционной секреторной диареи, решение вопроса о рациональном использовании антибактериальной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение иммунохроматографического метода исследования фекалий у детей раннего возраста, больных инфекционной секреторной диареей:
 - 1.1. Позволит ранней этиологической расшифровке инфекционной

секреторной диареи;

1.2. Улучшит дифференциальную диагностику инфекционных секреторных ОКИ

1.3. Рационально использовать антибиотики

1.4. Профилактику внутрибольничной инфекции

2. Использование маркеров острого воспаления (прокальцитонин, фекальный калъпротектин и лактоферрин) позволит:

2.1. исключить инвазивное поражение слизистой кишечника

2.1. улучшить дифференциальную диагностику инфекционной секреторной диареи от инвазивных и неинфекционных заболеваний кишечника у детей раннего возраста

3. Алгоритм ведения инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста необходим для:

3.1. своевременной клинико-лабораторной диагностике инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста

3.2. мониторинга диагностики, лечения и предупреждения осложнений

3.3. рационально использовать антибиотики

3.4. вакцинопрофилактики РВИ у детей первого года жизни

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Беделбаев М.К.** Острое почечное повреждение как осложнение кишечной инфекции у детей [Текст] / М.К. Беделбаев, Б. Матиев, Ж. Байтокова, М.К. Мамбетова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – Бишкек, 2017. – № 2. – С. 127-130; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://library.kgma.kg/jirbis2/images/vestnik-kgma/vestnik-2017/vestnik-2-2017.pdf>
2. **Беделбаев М.К.** Эшерихиозы 1 категории у детей раннего возраста [Текст] / М.К. Беделбаев, А.М. Муратбекова, З.Б. Аршай, А.Р. Рысбекова и др. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – Бишкек, 2017 – № 1. – С. 165-168; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://library.kgma.kg/jirbis2/images/vestnik-kgma/vestnik-2017/vestnik-1-2017.pdf>
3. **Беделбаев М.К.** Эффективность применения препарата «лактиале малыш» для лечения секреторной диареи у детей [Текст] / М.К. Беделбаев, У. Сулайманов, Д.С. Ерушкевич, Г.А. Карамурзаева и др. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – Бишкек, 2018. – № 1. – С. 149-152; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/267>

4. **Беделбаев М.К.** Сравнительная характеристика секреторной диареи, вызванной энтеропатогенной группой эшерихиозов и ротавирусом, у детей раннего возраста [Текст] / М.К. Беделбаев, З.К. Джолбунова, Е.А. Халупко // Бюллетень науки и практики. – РФ, 2020. – Т. 6. – № 6. – С. 103-107; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43040918>
5. **Беделбаев М.К.** Практическая значимость маркеров воспаления при инфекционных секреторных диареях у детей [Текст] / М.К. Беделбаев, З.К. Джолбунова, Е.А. Халупко, А.И. Мамбетова // Бюллетень науки и практики. – РФ, 2020. – Т. 6. – № 12. – С. 211-217; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44398115>
6. **Беделбаев М.К.** Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей раннего возраста [Текст] / М.К. Беделбаев, З.К. Джолбунова, Е.А. Халупко // Бюллетень науки и практики. – РФ, 2020. – Т. 6. – № 4. – С. 135-146; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42802818>
7. **Беделбаев М.К.** Коронавирусная диарея (COVID - 19) у детей раннего возраста [Текст] / М.К. Беделбаев, З.К. Джолбунова, Е.А. Халупко и др. // Вестник КГМА. – Бишкек, 2022. – № 1. – С. 95-102 – Режим доступа: <https://vestnik.kgma.kg/index.php/vestnik/article/view/230/362>
8. **Беделбаев М.К.** Клинико-эпидемиологические особенности секреторных диарей у детей раннего возраста [Текст] / М.К. Беделбаев, З.К. Джолбунова, Е.А. Халупко и др.// Здравоохранение Кыргызстана. – Бишкек, 2022. – № 1. – С. 59-64; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48225513>

Беделбаев Марлен Каныбековичтин «Жаш балдарда жугуштуу секретордук ич өткөгүнүн клиника-лабораториялык өзгөчөлүгү» деген темадагы 14.01.08 - педиатрия адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: балдар, жугуштуу секретордук ич өткөгү, ротавирус, эшерихиоз, норовирус, коронавирус, антибиотиктер, дарылоо, тобокел факторлору, диагностика.

Изилдөө объектиси: 0 жаштан 3 жашка чейинки 311 бала, вирустук жана бактериялык этиологиядагы курч секретордук ич өткөк менен ооруган бейтаптар.

Изилдөөнүн предмети: жаш балдардагы жугуштуу секретордук ич өткөктүн жүрүшүнүн этио-эпидемиологиялык жана клиника-лабораториялык өзгөчөлүктөрү, оорунун оор формаларынын өнүгүшү менен жаш курагы жана оор преморбиддик фон сыяктуу тобокелдик факторлорунун ортосундагы

байланыш, дарылоо тактикасын тандоо үчүн жугуштуу секретордук ич өткөктү этиологиялык чечмелөө.

Изилдөөнүн максаты. Жаш балдардагы жугуштуу секретордук ич өткөктүн клиника-лабораториялык өзгөчөлүктөрүн өз убагында дифференциалдык диагностикалоо жана бейтапты кароо алгоритмин иштеп чыгуу.

Изилдөө ыкмалары: жалпы клиникалык, биохимиялык, бактериологиялык, ПЦР диагностикасы, кандагы прокальцитониндин деңгээлин аныктоо, экспресс-методдор (зандын иммунохроматографиялык анализи), заңдагы кальпротектинди жана лактоферринди аныктоо.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы:

Жаш балдардагы жугуштуу секретордук ич өткөктүн этио-эпидемиологиялык өзгөчөлүктөрү аныкталган. Иммунохроматографиялык экспресс методду салттуу изилдөө менен айкалыштырып колдонуу 161 (51,8%) жаш балада жугуштуу секретордук ич өткөктүн этиологиялык түзүмүндө вирустар: ротавирустар (31,0%), коронавирустар (27,3%) басымдуулук кылаарын аныктоого мүмкүндүк берди, норовирустар (19,3%), аралаш вирустар (18,0%), азыраак астро, адено жана энтеровирустар (4,4%). Ич өткөк менен ооруган 75 (24,1%) жаш балдарда шарттуу энтеробактериялар болгон, алардын арасында *E. Coli* I категориясы басымдуулук кылган (81,3%), азыраак вирустук-бактериалдык этиологиясы - 10 (3,2%). Ошол эле учурда 65инде (20,9%) ич өткөктүн этиологиясы такталбаган.

Өмүрүнүн биринчи жылындагы балдардын 97,0%ында оорунун оор формалары аныкталган, *E. Coli* I категориясы менен шартталган курч ичеги жугуштуу оорусу менен ооруган, суусуздануу жана пневмония менен татаалданган. Ротавирус жугуштуу оорусу негизинен 71,0% балдардын жашоосунун биринчи жылында оор энтерит түрүндө 2,3% жагымсыз жыйынтык менен, ал эми 1 жаштан 3 жашка чейинки балдарда (96,7%) гастроэнтерит (КГЭ) түрүндө кездешкен, норовирустук жугуштуу оорусу менен ооругандардын 51,6%ында оору орточо оор формада, коронавирус жугуштуу оорусу менен балдардын көпчүлүгүндө (79,6%) оору орточо, вирустук-бактериалдык этиологиядагы пневмония (59,0%) менен көп айкалышкандыктан азыраак оор түрүндө кездешкен (9,1%).

Статистикалык анализдин заманбап ыкмаларын колдонуу менен оорунун татаал формаларынын өнүгүү ыктымалдыгын болжолдоо үчүн жаш балдардагы жугуштуу секретордук ич өткөктүн оордугунун клиникалык жана лабораториялык критерийлери аныкталган.

Секретордук вирустук ич өткөктү бактериялык ич өткөктөн айырмалоо үчүн сезгенүү маркерлеринин (кандагы прокальцитонин, заңдагы кальпротектин жана лактоферрин) практикалык мааниси аныкталган, бул бейтаптардын 31,5% антибиотиктерди колдонбостон дарылоого өбөлгө түзгөн.

Антибактериалдык терапияны негиздүү пайдалануу маселесин чечүү үчүн вирустук жана бактериялык этиологиядагы ич өткөктү эрте этиологиялык

чечмелөөдөн кийин жаш балдардагы жугуштуу секретордук ич өткөктү кароо алгоритми иштелип чыккан.

Колдонуу боюнча сунуштар: изилдөөлөрдүн натыйжалары Республикалык клиникалык жугуштуу оорулар ооруканасынын ишине киргизилди. Диссертациялык материалдар И.К. Ахунбаева атындагы КММАнын окуу программаларында колдонулат.

Колдонуу чөйрөсү: алгачкы медициналык-санитардык жардам, балдар ооруканалары.

РЕЗЮМЕ

диссертации Беделбаева Марлена Каныбековича на тему «Клинико-лабораторные особенности инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Ключевые слова: дети, инфекционные секреторные диареи, ротавирус, эшерихиоз, норовирус, коронавирус, антибиотики, лечение, факторы риска, диагностика

Объект исследования: 311 детей в возрасте от 0 до 3-х лет, больные острыми секреторными диареей вирусной и бактериальной этиологии.

Предмет исследования: этио-эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения инфекционной секреторной диареи у детей раннего возраста, взаимосвязь между развитием тяжелых форм болезни и таких факторов риска, как возраст и отягощенный преморбидный фон, значимость этиологической расшифровки инфекционной секреторной диареи для выбора тактики лечения.

Цель исследования. Представить сведения о клинико-лабораторных особенностях инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста для проведения своевременной дифференциальной диагностики и разработки алгоритма ведения больных.

Методы исследования: общеклинические, биохимические, бактериологические, ПЦР диагностика, определение уровня прокальцитонина крови, экспресс-методы (иммунохроматографический анализ кала), определение фекального кальпротектина и фекального лактоферрина.

Полученные результаты и их новизна:

Определены этио-эпидемиологические особенности инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста. Применение иммунохроматографического экспресс метода в комплексе с традиционным исследованием позволило установить, что в этиологической структуре инфекционной секреторной диареи у 161 (51,8%) детей раннего возраста преобладают вирусы: ротавирусы (31,0%), коронавирусы (27,3%), норовирусы (19,3%), микст - вирусами (18,0%), реже астро, адено и энтеровирусы (4,4%). У 75 (24,1%) детей раннего возраста причиной диареи были условно-патогенные энтеробактерии, среди которых доминировали E. Coli I категории

(81,3%), реже вирусно-бактериальной этиологии – 10 (3,2%). В то же время у 65 (20,9%) этиология диареи не уточнена.

Определено, что тяжелые формы заболевания диагностированы у 97,0% детей первого года жизни, больных ОКИ, вызванной E.Coli I категории, осложненными обезвоживанием и пневмонией. Ротавирусная инфекция протекала преимущественно у 71,0% детей первого года жизни в виде энтерита тяжелой формы с неблагоприятным исходом в 2,3% случаев, а у детей от 1 до 3 лет (96,7%) в виде гастроэнтерита (ОГЭ), который при норовирусной инфекции протекал в среднетяжелой форме у 51,6% больных, при короновирусной инфекции у большинства (79,6%) детей заболевание протекало в среднетяжелой форме, реже в тяжелой (9,1%), обусловленной частым сочетанием с пневмонией (59,0%) вирусно-бактериальной этиологии.

Определены клиничко – лабораторные критерии тяжести инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста для прогнозирования вероятности развития осложненных форм болезни с использованием современных методов статистического анализа.

Определена практическая значимость маркеров воспаления (прокальцитонин крови, фекальный кальпротектин, фекальный лактоферрин) для отличия секреторной вирусной диареи от бактериальной, что способствовало лечению без применения антибиотиков у 31,5% больных.

Разработан алгоритм ведения инфекционных секреторных диарей у детей раннего возраста после ранней этиологической расшифровки диареи вирусной и бактериальной этиологии, для решения вопроса обоснованного использования антибактериальной терапии.

Рекомендации по использованию: результаты исследований внедрены в работу Республиканской клинической инфекционной больницы. Материалы диссертации используются в учебных программах КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Область применения: первичная медико-санитарная помощь, детские стационары.

RESUME

of Bedelbaev Marlen Kanybekovich's dissertation on «Clinical and laboratory features of infectious secretory diarrhea in young children» for the degree of candidate of medical sciences on specialty 14.01.08 – pediatrics

Keywords: children, infectious secretory diarrhea, rotavirus, escherichiosis, norovirus, coronavirus, antibiotics, treatment, risk factors, diagnosis

The object of study: 311 children aged 0 to 3 years, patients with acute secretory diarrhea of viral and bacterial etiology.

The subject of the study: etio-epidemiological and clinical and laboratory features of the course of infectious secretory diarrhea in young children, the relationship between the development of severe forms of the disease and risk factors such as age and burdened premorbid background, the significance of the etiological interpretation of infectious secretory diarrhea for the choice of treatment tactics.

Objective of the study: To provide information on the clinical and laboratory features of infectious secretory diarrhea in young children for timely differential diagnosis and development of an algorithm for patient management.

Research methods: general clinical, biochemical, bacteriological, PCR diagnostics, determination of blood procalcitonin levels, express methods (immunochromatographic analysis of feces), determination of fecal calprotectin and fecal lactoferrin.

The results obtained and their novelty:

The etio-epidemiological features of infectious secretory diarrhea in young children have been determined. The use of an immunochromatographic express method in combination with a traditional study made it possible to establish that the etiological structure of infectious secretory diarrhea in 161 (51.8%) young children was dominated by viruses: rotaviruses (31.0%), coronaviruses (27.3%), noroviruses (19.3%), mixed - viruses (18.0%), less often astro-, adeno- and enteroviruses (4.4%). 75 (24.1%) young children with diarrhea had opportunistic enterobacteria, among which E. Coli category I dominated (81.3%), less often viral-bacterial etiology - 10 (3.2%). At the same time, in 65 (20.9%) the etiology of diarrhea is unspecified.

It was determined that severe forms of the disease were diagnosed in 97.0% of children in the first year of life, patients with ACI caused by E. Coli category I, complicated by dehydration and pneumonia. Rotavirus infection occurred predominantly in 71.0% of children in the first year of life in the form of severe enteritis with an unfavorable outcome in 2.3% of cases, and in children from 1 to 3 years of age (96.7%) in the form of gastroenteritis (OGE), which with norovirus infection, the disease occurred in a moderate form in 51.6% of patients; with coronavirus infection, in the majority (79.6%) of children, the disease occurred in a moderate form, less often in a severe form (9.1%), due to a frequent combination with pneumonia (59, 0%) of viral-bacterial etiology.

Clinical and laboratory criteria for the severity of infectious secretory diarrhea in young children were determined to predict the likelihood of developing complicated forms of the disease using modern methods of statistical analysis.

The practical significance of inflammatory markers (blood procalcitonin, fecal calprotectin, fecal lactoferrin) for distinguishing secretory viral diarrhea from bacterial ones was determined, which contributed to treatment without the use of antibiotics in 31.5% of patients.

An algorithm for the management of infectious secretory diarrhea in young children after early etiological deciphering of diarrhea of viral and bacterial etiology has been developed to resolve the issue of justified use of antibacterial therapy.

Recommendations for use: research results have been introduced into the work of the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital. The dissertation materials are used in the educational programs of I.K. Akhunbaev KSMA.

Scope of use: primary medical and sanitary care, pediatric hospitals.