

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Шевцова Екатерина Андреевна

**Совершенствование методов диагностики и прогнозирования острых  
кишечных инфекций у жителей Алтайского края**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

Никонорова Марина Анатольевна

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Этиология и эпидемиология острых кишечных инфекций .....	12
1.2 Клиническая характеристика острых кишечных инфекций .....	21
1.3 Диагностика острых кишечных инфекций .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Общая характеристика исследования .....	39
2.2 Методы исследования.....	43
2.2.1 Бактериологический метод исследования.....	46
2.2.2 Серологический метод исследования.....	46
2.2.3 Молекулярно-генетический метод исследования.....	47
2.3 Статистическая обработка результатов .....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	
ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	50
3.1 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций.....	50
3.2 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций, вызванных вирусами.....	51
3.3 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций бактериальной этиологии .....	55
3.4 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций, вызванных микст-инфекцией.....	58
3.5 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций неустановленной этиологии .....	61
3.6 Клинико-лабораторные проявления острой кишечной инфекции, вызванной бактериями из рода <i>Campylobacter</i> .....	64

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭТИОЛОГИИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ .....	70
4.1 Сравнительная характеристика острых кишечных инфекций в группах исследования.....	70
4.2 Разработка математической модели прогнозирования этиологии острых кишечных инфекций (вирусные или бактериальные).....	87
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	126

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Острые кишечные инфекции (ОКИ) сохраняют тенденцию к широкому распространению и высокой частоте обращения пациентов за медицинской помощью по поводу данной патологии. В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 780 497 случаев ОКИ (507,6 на 100 тыс. нас.), из них только 37,1 % составили ОКИ установленной этиологии. Высокий удельный вес ОКИ неустановленной этиологии в 2019 г. (333,8 на 100 тыс. нас.) отражает недостаточный уровень внедрения современных методов лабораторных исследований [53, 54]. В 2020 и 2021 годах по сравнению с 2019 годом отмечено снижение заболеваемости ОКИ, что обусловлено введением комплекса ограничительных мероприятий, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и снижением интенсивности формирования очагов инфекционных болезней. Однако уже в 2021 году в Российской Федерации наметилась тенденция роста ОКИ неустановленной и установленной этиологии на 17,1 % и 27,9 % соответственно (ОКИ неустановленной этиологии на уровне 333,8, 193,5 и 226,6 на 100 тыс. нас. соответственно (2019, 2020, 2021) и ОКИ установленной этиологии на уровне 168,6, 78,8 и 100,8 на 100 тыс. нас. соответственно (2019, 2020, 2021)). В Алтайском крае заболеваемость ОКИ неустановленной этиологии на уровне 290,2, 145,6 и 214,3 на 100 тыс. нас. (в 2019, 2020, 2021 соответственно) и ОКИ установленной этиологии на уровне 84,9, 56,4 и 41,3 на 100 тыс. нас. (в 2019, 2020, 2021 соответственно), что значительно отличается от показателей по России (в 2021 – рост на 47,2 % ОКИ неустановленной этиологии и снижение на 26,8% ОКИ установленной этиологии (Ежемесячная информация по показателям инфекционной заболеваемости в субъектах РФ, федеральных округах и Российской Федерации, <https://www.iminfin.ru/areas-of-analysis/health>, дата обращения 25.04.2022)).

Современные молекулярно-генетические методы обладают высокой

чувствительностью и специфичностью в диагностике вирусных инфекций и демонстрируют увеличение удельного веса этих патогенов в структуре ОКИ. В настоящее время в России случаи заболевания только ротавирусным гастроэнтеритом составляют от 7 до 35 % всех случаев ОКИ, а среди детей до 3 лет – более 60 % [66]. Кроме ротавирусов (заболеваемость ротавирусной инфекцией (РВИ) в 2020 г. и 2019 г. составила 33,9 и 70,3 соответственно на 100 тыс. нас.), в структуре инфекций желудочно-кишечного тракта стали доминировать норовирусы (в 2019 г. в России показатель заболеваемости норовирусной инфекцией составил 37,9 на 100 тыс. нас., в 2020 – 17,6 на 100 тыс. нас.), *Campylobacter* spp. (в 2020 г. в Российской Федерации составил 1,4 на 100 тыс.), *Clostridium difficile* и другие редкие микроорганизмы [2, 29, 61, 80].

### **Степень разработанности темы диссертации**

На сегодняшний день ОКИ по-прежнему остаются серьезной проблемой современной медицины [53, 54, 153, 160, 164]. Эпидемиологическая обстановка в России и в зарубежных странах характеризуется стабилизацией и снижением заболеваемости по отдельным нозологиям ОКИ: бактериальной дизентерией – в 2,3 раза (до 1,9 на 100 тыс. нас. в 2020), сальмонеллезом в 1,6 раза (до 14,7 на 100 тыс. нас. в 2020), и сохранением большей доли инфекций вирусной этиологии и сохраняющимся высоким удельным весом ОКИ неустановленной природы [42, 53]. В структуре очагов групповой заболеваемости превалирует НВИ как по количеству очагов, так и по числу пострадавших (в 2020 г. в РФ зарегистрировано 103 очага, в 2019 г. – 215), РВИ занимает 2-е место (в 2020 г. – 27 очагов, в 2019 г. – 83), сальмонеллез сохраняет свою актуальность и занимает третье место (за 2020 г. было зарегистрировано 20, в 2019 г. – 70 очагов).

В Алтайском крае заболеваемость ОКИ установленной этиологии в 2020 г. по сравнению с 2019 г. снизилась на 34,1 %, показатель на 100 тыс. нас. составил 56,6 (в 2019 г. – 85,9), в этиологической структуре ОКИ установленной этиологии в 2019 и 2020 г. отмечается рост удельного веса инфекций, вызванных вирусами

(2020 г. – 63,2 %, 2019 г. – 65 %). В структуре ОКИ установленной этиологии в 2020 году преобладают РВИ и НВИ (35,2 % и 28 % соответственно), кампилобактер составил 0,1 % (Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2020 году», 2021). При этом проблема ранней этиологической диагностики острых кишечных инфекций, зачастую определяющая терапевтическую тактику, до настоящего времени остается нерешенной во многих регионах РФ, в том числе в Алтайском крае, что и явилось основанием для данного научного исследования и определило его цель и задачи.

### **Цель исследования**

Изучение этиологической структуры острых кишечных инфекций в Алтайском крае и повышение эффективности их верификации для оптимизации лечебной тактики.

### **Задачи исследования**

1. Определить этиологическую структуру ОКИ у взрослых жителей Алтайского края с использованием бактериологического, серологического и молекулярно-биологического (ПЦР) методов;

2. Выявить клинико-лабораторные особенности ОКИ вирусной и бактериальной этиологии, в том числе кампилобактериоза и ОКИ смешанной этиологии (микстинфекций).

3. Определить диагностические критерии ОКИ (вирусные или бактериальные) на основе установленных клинико-лабораторных особенностей ОКИ вирусной и бактериальной этиологии на примере взрослых жителей Алтайского края.

4. На основании полученных данных разработать математическую модель прогнозирования этиологии ОКИ (вирусные или бактериальные) у пациентов для выбора лечебной тактики до получения результатов верифицирующих методов диагностики.

## **Научная новизна**

Впервые на территории Алтайского края в период с 2018 г. по март 2020 г. на стационарном этапе оказания медицинской помощи определена этиологическая структура кишечных инфекций у взрослых пациентов городской больницы г. Барнаула.

Впервые выявлены и описаны моно- и микст-ОКИ вирусной и бактериальной этиологии у жителей Алтайского края.

На основе установленных клинико-лабораторных данных ОКИ вирусной и бактериальной этиологии определены диагностические критерии, такие как - температура тела, частота диареи, синдром гастроэнтерита и степень тяжести при поступлении, и лабораторные признаки – наличие лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) и палочкоядерных лейкоцитов (%) в клиническом анализе крови, наличие / отсутствие эритроцитов и других патологических примесей в кале и его реакции (кислая/ щелочная) в результатах копрограммы, являются значимыми для определения вероятной этиологии ОКИ (вирусной или бактериальной).

Разработана математическая модель прогнозирования этиологии ОКИ (вирусные или бактериальные), которая поможет предварительно определить вирусную или бактериальную кишечную инфекцию, что необходимо прежде всего для рационального назначения этиотропной терапии.

## **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, выбраны объекты и методы исследования, разработана «Карта клинико-лабораторного обследования больного острой кишечной инфекцией». Автором самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов, разработан и внедрён алгоритм обследования больных ОКИ. Лично сформирована база данных и проведена статистическая обработка материала с обобщением полученных результатов.

Доля личного участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составила 100 %.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На клиническом материале (177 больной) в ходе данного исследования на территории Алтайского края у взрослых пациентов, находившихся на стационарном лечении в городской больнице с помощью ограниченного набора лабораторных методов исследования, включающего метод ПЦР с приведенным перечнем патогенов определена этиологическая структура кишечных инфекций только у 61 %, что позволило повысить расшифровку ОКИ у жителей Алтайского края на 37,2 %. Среди ОКИ бактериальной этиологии отмечено преобладание *Сampylobacter spp.* (до 46,4 %). Выявлены клинико-лабораторные особенности моно- и микст- ОКИ вирусной и бактериальной этиологии, определены диагностические критерии ОКИ. Разработана математическая модель прогнозирования этиологии ОКИ (вирусные или бактериальные), диагностические критерии которой могут учитываться при определении оптимальной лечебной тактики ведения пациентов с острыми кишечными инфекциями, что существенно облегчит работу врача при выборе этиотропной терапии.

### **Методология и методы исследования**

В исследовании использованы общепринятые в клинической практике методы: клинический, эпидемиологический, неспецифические (общеклинические) и специфические (верифицирующий) лабораторные методы исследования: бактериологический, серологический, молекулярно-генетический. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики.

## Положения, выносимые на защиту

1. В Алтайском края в период с 2018 по март 2020 г. этиология ОКИ установлена у 61,0 % пациентов, из них у 49 % взрослых подтверждены ОКИ вирусной этиологии, в том числе в виде моноинфекции (у 88,5 %) и микст инфекций (у 11,5 %), среди которых доминирует норовирусная инфекция (у 64,7 % пациентов). Доля верифицированных бактериальных ОКИ составила 39,4 %, среди которых преобладает кампилобактериоз (46,4 %) и у 11,5 % пациентов от общего числа случаев установлены микст формы с сочетанной вирусно-бактериальной кишечной инфекцией. У 73 пациентов (41,2 %) в результате использованного комплекса специфических лабораторных методов этиология ОКИ не установлена.

2. С помощью многомерного регрессионного анализа результатов в группах пациентов с верифицированными ОКИ из 65 предикторов выделены 19 наиболее значимых факторов, коррелирующих с этиологией ОКИ и оказывающих значимое воздействие на предсказание возможной этиологии ОКИ (вирусной или бактериальной). Такие признаки как температура тела, частота диареи, синдром гастроэнтерита и степень тяжести при поступлении, и лабораторные признаки – наличие лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) и палочкоядерных лейкоцитов (%) в клиническом анализе крови, наличие / отсутствие эритроцитов и других патологических примесей в кале и его реакции (кислая/ щелочная) в результатах копрограммы, являются значимыми для определения вероятной этиологии ОКИ (вирусной или бактериальной).

3. Математическая модель прогнозирования вероятной этиологии ОКИ (вирусные или бактериальные) у пациентов позволяет проводить предварительную клиническую верификацию диагноза ОКИ с целью выбора тактики терапии до получения верифицирующих методов диагностики с специфичностью вероятности диагноза ОКИ вирусной этиологии 90,8 и 89,7 %.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований: пунктам 2, 3, 4 и 5 паспорта специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов, полученных в ходе выполнения работы, определяется анализом репрезентативной выборки взрослых больных острыми кишечными инфекциями (177 человек) инфекционного отделения. Все этапы обследования больных и динамическое наблюдение отражены в разработанной соискателем «Карте клинико-лабораторного обследования больного острой кишечной инфекцией». В работе использованы статистические методы, адекватные поставленным цели и задачам исследования. Сформулированные выводы логически вытекают из анализа полученных результатов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2018, 2019, 2021); Конгрессе Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2020, 2022); научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2019, 2020, 2021); конференциях АГМУ, посвященных Дню Российской науки АГМУ (Барнаул, 2018, 2019, 2020, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании экспертного научного совета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2023).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский

университет» Минздрава России по теме: «Совершенствование методов диагностики и прогнозирования острых кишечных инфекций у жителей Алтайского края», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Результаты исследования включены в клиническую практику при оказании медицинской помощи инфекционным больным в КГБУЗ «Городская поликлиника № 5, г. Барнаул», в образовательный процесс подготовки по программам специалитета, ординатуры, аспирантуры и дополнительного последиplomного образования кафедры инфекционных болезней с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработана программа ЭВМ «Верификация этиологии кишечных инфекций (вирусные/бактериальные)» (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2021616311 от 20.04.2021).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 14 работ, в том числе: 1 статья в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus, 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 7 иных публикаций.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 205 источниками, из которых 80 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 20 таблиц и 6 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Этиология и эпидемиология острых кишечных инфекций

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Медико-социальная значимость ОКИ обусловлена их широким распространением, охватом всех возрастных групп, полиэтиологичностью, серьезными последствиями для здоровья и значимым экономическим ущербом для страны [153]. ОКИ включают инфекционные заболевания, вызываемые различными микроорганизмами (бактериями, вирусами, простейшими), имеющими преимущественно фекально-оральный механизм передачи и клинически проявляющиеся поражением желудочно-кишечного тракта [159]. ОКИ являются серьезной проблемой в развивающихся странах, однако и для промышленно развитых государств не теряют своей значимости. Согласно Всемирной организации здравоохранения, в развивающихся странах мира фиксируется более 1 млрд. случаев ОКИ в год [164]. Ежегодно до 30 % населения экономически развитых стран переносят заболевания пищевого происхождения. В рейтинге значимости глобального бремени заболеваний ОКИ занимают 4 место [164].

В Российской Федерации (РФ) в 2021 г. зарегистрировано 343,85 случаев на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость ОКИ неустановленной этиологии в 2021 г. увеличилась на 17,5 % по сравнению с 2020 г. и составила 227,43 на 100 тыс. населения, не превышая при этом СМП (336,11) [53]. Даже при использовании современных лабораторных диагностических методов не всегда удается определить этиологию кишечных инфекций. В некоторых регионах страны соотношение ОКИ с установленной и неустановленной этиологией определяется как 1:4-1:10 [40]. В последние годы в нашей стране прослеживается тенденция к снижению заболеваемости по ряду нозологий, тогда как встречаемость других ОКИ увеличивается. Так, в 2019 г. по сравнению с 2018 г. на 12,9 % снизилась заболеваемость бактериальной дизентерией, на 13,6 % – ротавирусной инфекцией,

однако отмечен рост заболеваемости энтеровирусной (неполио) инфекцией с поражением кишечника на 28,5 %.

За последние десятилетия произошли изменения в отношении этиологии и распространенности ОКИ в России [26]. На характер эпидемического процесса повлияли многие факторы, среди которых можно выделить глобализацию и интенсификацию производства продуктов питания, усовершенствование пищевых технологий, естественные природные факторы, успехи в лечении и профилактике некоторых ОКИ [91]. Не последнюю роль играет эволюция самих микроорганизмов, в том числе, приобретенная устойчивость к лекарственным средствам и дезинфектантам [166].

Во всем мире в этиологической структуре ОКИ стали преобладать вирусы. В европейских странах среди ОКИ установленной этиологии вирусную природу имеют от 50 до 80 % инфекций [41, 76, 127, 129, 183]. В то же время, заболеваемость одной из самых распространенных ОКИ бактериальной природы – сальмонеллезом в странах Европейского региона с 2007 по 2011 гг. снизилась с 34,3 до 20,7 случаев на 100 тыс. населения [193]. В США бактериальную и протозойную этиологию имеют 1,5-15 % ОКИ [202]. Однако, в развивающихся странах, наряду с вирусными кишечными инфекциями, часто регистрируют заболевания бактериальной этиологии [172].

Определение этиологии ОКИ важно для выбора лечебной тактики.

В этиологии вирусных ОКИ преобладают ротавирусы, норовирусы и астровирусы [40, 41, 42]. В исследовании Chansaenroj J. et al. (2017) приведены данные о структуре вирусных кишечных инфекций при обследовании 2692 больных ОКИ: ротавирус был выявлен в 22,7 % случаев, норовирус – в 11,4 %, аденовирус – в 9,3 %, энтеровирус – у 6,2 % пациентов [161].

Ротавирусы относятся к роду Rotavirus семейства Reoviridae. Генотипы ротавируса G1P [9], G2P [4], G3P [9], G4P [9] и G9P [9] являются преобладающими во всем мире, тогда как G12 [P6] и G12 [P8] – новые генотипы [186, 188]. Тяжелое течение ротавирусной инфекции отмечается преимущественно у детей, а также у лиц пожилого и старческого возраста, при иммунодефицитах [177, 186]. Инфекция,

вызванная ротавирусом, протекает как в виде спорадических случаев, так и в виде вспышек. Заболеваемость ротавирусной инфекцией фиксируется в течение всего года с пиком в зимне-весенний период. Наиболее выраженные сезонные колебания прослеживаются в развитых регионах [130], тогда как в развивающихся - сезонные подъемы заболеваемости не так выражены. В то же время в государствах Европы обращает на себя внимание неоднородность заболеваемости РВИ. Так, доля РВИ в структуре ОКИ в Дании составляет 19,1 %, а в Испании – 55,2 % [20]. В РФ заболеваемость ротавирусной инфекцией по данным на 2019 г. составила 70,3 на 100 тыс. населения, а по сумме экономического ущерба среди всех инфекционных заболеваний известной этиологии заняла шестое ранговое место [53].

Основная часть норовирусов как причины ОКИ представлены геногруппами GI и GII [156]. В развивающихся странах удельный вес норовирусов в этиологии ОКИ составляет около 17 % с преобладанием варианта GII в 15 % случаев [120]. Общемировая тенденция к росту заболеваемости НВИ прослеживается и в РФ. В 2021 г. в структуре ОКИ норовирусная инфекция оказалась самой распространенной и составила 37,9 случай на 100 тыс. населения [53]. Данный показатель на 13 % выше аналогичного показателя 2020 г. и в 4 раза превышает среднеголетние данные за предыдущие 10 лет.

Рядом зарубежных авторов обозначены сложности, связанные с заболеваемостью НВИ. Отмечается увеличение числа НВИ у лиц с ослабленным иммунитетом, фиксируется значимая контаминация продуктов питания норовирусом, отмечена высокая скорость генетической и антигенной эволюции циркулирующих штаммов норовируса [140, 141, 201]. Перечисленные факторы не только обуславливают высокую распространенность НВИ, но и затрудняют разработку вакцин и методов лечения.

Астровирусы выделены в 1975 г., имеют 2 рода: Mamastrovirus и Avastrovirus [150]. В настоящее время астровирусы остаются менее изученными по сравнению с другими вирусными патогенами [131, 175]. Определенную роль астровирусы играют в развитии микст-инфекций при сочетании с РВИ и НВИ и началом сезонного подъема в октябре и окончанием в мае [40, 132, 151].

Среди ОКИ особое значение играет большое количество серотипов энтеровирусов [183]. Важной характеристикой энтеровирусной инфекции является их высокая изменчивость, которая проявляется в быстрой смене серотипов, изменении географической локализации вспышек и клинических симптомов [205]. С одной стороны, один и тот же серотип энтеровирусов может сопровождаться разными клиническими проявлениями, с другой стороны – различные серотипы могут иметь схожую симптоматику [148].

В настоящее время высказываются предположения, что, наряду с известными возбудителями вирусных кишечных инфекций, существуют и другие изученные кишечные вирусы [103].

Случаи ОКИ бактериальной этиологии во всем мире наиболее часто обусловлены шигеллами, сальмонеллами, эшерихиями (энтеротоксигенной и энтеропатогенной кишечной палочкой) и кампилобактером [135].

Дизентерийные палочки из рода шигелл, которые включают *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*, являются возбудителями дизентерии. На сегодняшний день наибольшую эпидемическую и клиническую значимость в мире имеют *S. flexneri* и *S. sonnei*. Заболеваемость шигеллезом в экономически развитых странах невысокая, в последние десятилетия снижается и составляет от 1 до 7 случаев на 100 тыс. населения [195]. Вместе с тем в развивающихся странах шигеллез вносит значительный вклад в инфекционную заболеваемость [194]. В РФ в 2019 г. заболеваемость шигеллезом составила 4,59 на 100 тыс. населения, *S. flexneri* была выявлена в 60,8 % случаев бактериальной подтвержденной инфекции, *S. sonnei* – в 39,2 % [53]. В 2013-2017 гг. в Польше зарегистрировано 140 случаев шигеллеза, средняя заболеваемость составила 0,05 на 100 тыс. населения, четко прослеживалась тенденция к снижению заболеваемости в период с 2013 г. по 2017 г. [168].

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости дизентерией в последние годы, в структуре причин вспышечной заболеваемости шигеллы по-прежнему сохраняют свои позиции. Ежегодно от шигеллеза умирает около 164 тыс. человек [196]. По данным Taneja N., Mewara A. (2016), шигеллез является одной из

ведущих причин диареи в Индии [200]. Анализ сезонности вспышек шигеллеза в Тайване в период 2001-2016 гг. выявил четкую корреляцию частоты заболевания с повышением температуры и относительной влажности, большинство вспышек зафиксировано в летнее время [134].

В экономически развитых странах основная часть нетифоидных сальмонелл относятся к серотипам *Enteritidis*, *Typhimurium* и *Newport* [165]. В РФ в последние десятилетия отмечается снижение заболеваемости сальмонеллезом. Так, в 2010 г данный показатель был на уровне 35,8 случаев на 100 тыс. населения, а в 2021 составил 13,61 на 100 тыс. населения, что ниже СМП (29,10) в 2 раза [53]. На территории РФ на долю трех основных серотипов – *Enteritidis*, *Typhimurium* и *Infantis* приходилось 97,2 % общего числа изолятов сальмонелл [53, 94]. Сальмонеллез сохраняет свою актуальность в структуре вспышечной инфекционной заболеваемости. Вспышки сальмонеллеза регулярно регистрируются в США [190, 198]. Например, в Вирджинии в 2017 г. зарегистрирована вспышка сальмонеллеза с участием 171 человека [189]. В 2019 г в Нью-Йорке у 15 человек определялся сальмонеллез [191]. В 2017 г в Польше зарегистрировано 9 710 случаев заражения кишечным сальмонеллезом – 26,0 на 100 тыс. населения [189].

Возбудителями эшерихиозов являются энтеропатогенные кишечные палочки [144]. Периодически регистрируются вспышки эшерихиозов. К примеру, в 2011 г. в Германии произошла крупномасштабная вспышка ОКИ, вызванной высокопатогенным штаммом O104:H4 *E. coli*, затронувшая 3842 человека во всех 16 округах страны, включая 54 смертельных случая [104, 149]. Возникновение данной вспышки связывают с употреблением в пищу пророщенных бобовых культур.

В США и Европе заболеваемость кампилобактериозом в последние годы умеренно возросла, что во многом связано с внедрением точных методов лабораторной диагностики заболевания [192]. В странах европейского региона кампилобактериоз с 2005 г. является наиболее частым заболеванием пищевого происхождения, а в США по частоте уступает только сальмонеллезу [133]. С

2007 г. в Чешской Республике кампилобактериоз является наиболее частым заболеванием, передаваемым через пищу и воду [199]. В России сохраняется общемировая тенденция к росту заболеваемости кампилобактериозом. Наиболее распространенными видами кампилобактерий являются *C. jejuni* и *C. coli*, реже встречаются *C. fetus*, *C. lari*, *C. concisus*, *C. doylei* и *C. hyointestinalis* [152].

В последнее время в возникновении ОКИ увеличивается роль условно-патогенной флоры. Как известно, необходимыми условиями активизации условно-патогенных возбудителей кишечных инфекций является снижение резистентности организма и изменения защитных свойств нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта [44].

Стафилококковая кишечная инфекция чаще всего связана с золотистым стафилококком (*S. Aureus*). Помимо фекально-орального механизма инфицирования золотистым стафилококком существует вероятность аутоинфицирования при снижении естественных защитных сил организма. В исследовании Azimirad M. et al. (2017, Иран) из 345 пациентов с признаками ОКИ у 18,6 % был выделен *S. Aureus* [163].

Распределение и частота различных ОКИ установленной и не установленной этиологии несколько отличается в различных регионах РФ. Данное обстоятельство, вероятнее всего, обусловлено регионарными особенностями проведения эпидемиологического надзора, доступностью и, прежде всего, качеством лабораторной диагностики, климатогеографическими отличиями на территории РФ.

В настоящее время в Москве заболеваемость ОКИ находится на достаточно высоком уровне – 300-500 случаев на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости ОКИ преобладают ОКИ неясной этиологии (83 %), среди больных ОКИ установленной этиологии большинство случаев представлены вирусными заболеваниями (89,3 %) [64]. В период с 2004 г. по 2016 г. отмечено резкое снижение заболеваемости ОКИ бактериальной природы и рост вирусных инфекций. Так, обращает на себя внимание выраженное снижение заболеваемости

шигеллезом – с 35 до 3 на 100 тыс. населения, а также увеличение случаев ротавирусной инфекции с 11,7 до 48,7 на 100 тыс. населения [74].

В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии в 2011 г. оказался в 1,5 раза выше среднего по стране (548,6 против 350,2 на 100 тыс. населения) и в общей структуре инфекций составил 69-71 % [56]. Регистрировались летальные исходы ОКИ неустановленной этиологии. По данным Кожуховой Е.А. и соавт. (2015), в нозологическом спектре ОКИ у взрослых пациентов, госпитализированных в стационар и впоследствии умерших, в период эпидемиологического неблагополучия по дизентерии (2002-2004 гг.) превалировал шигеллез, вызванный *S. flexneri*. В период эпидемиологического благополучия по дизентерии (2008-2010 гг.) в структуре ОКИ с летальным исходом ведущее место занимали сальмонеллез и инфекции неустановленной этиологии [71].

Нестабильная эпидемиологическая ситуация в отношении ОКИ сохраняется в Ивановской области. В данном регионе также чаще всего встречаются ОКИ неустановленной этиологии, заболеваемость которыми выросла с 378 случаев на 100 тыс. населения в 2007 г. до 400 случаев на 100 тыс. населения в 2009 г и превысила общероссийские показатели [68]. Доля ОКИ верифицированной этиологии составляет 13-15 %. Наиболее частыми возбудителями ОКИ в данном регионе являются энтеропатогенные кишечные палочки и ротавирусы.

В Псковской области прослеживается общероссийская тенденция к росту числа ОКИ вирусной этиологии и снижению бактериальными ОКИ. За период 2012 – 2016 гг. из 1789 случаев ОКИ вирусные патогены определены в 62 % случаев с абсолютным преобладанием РВИ (95,3 %), на долю бактериальных ОКИ пришлось 38 % заболеваний, главную роль среди которых имела *E. coli* [1].

В Омской области в период 2006-2010 гг. заболеваемость ОКИ увеличилась и достигла уровня 698,5 на 100 тыс. населения [105]. Удельный вес инфекций известной этиологии в структуре всех ОКИ составил  $54,5 \pm 0,47$  %, неустановленной этиологии –  $45,5 \pm 0,47$  %. В 10,4 раза уменьшилась доля дизентерии, в 1,2 раза возросла доля сальмонеллез и РВИ, увеличилось число случаев НВИ.

Сходная картина по заболеваемости ОКИ фиксируется в Пермском крае. За 2009-2014 гг. на территории Пермского края отмечено 20 вспышек ОКИ, заболели 884 человека, наиболее частой причиной были сальмонеллез, норо- и ротавирусная инфекции с водным механизмом передачи [100].

В Новосибирской области среди госпитализированных пациентов с инфекционной диареей вирусные и бактериальные возбудители определялись примерно одинаково часто – в 23-24 % случаев [122]. В то же время в Кировской области среди 1335 госпитализированных пациентов с ОКИ преобладали сальмонеллез и кишечные инфекции преимущественно стафилококковой этиологии [107].

В Республике Дагестан в 2015 г. заболеваемость ОКИ оказалась в 4,6 раза выше аналогичных показателей по стране [57]. Обращает на себя внимание высокая частота шигеллезной инфекции (45,0-67,8 %), что связано с климатическими особенностями местности, неудовлетворительным качеством водоснабжения, недостаточным эпидемиологическим контролем.

В Казани с января 2018 г. по март 2019 г. среди 6733 госпитализированных в стационар возбудитель ОКИ установлен в 58 % случаев, что в целом оказалось выше общероссийских показателей [123]. Основной вклад в заболеваемость ОКИ вносят ротавирусы (32,4 %). Также следует отметить небольшую частоту шигеллезов и эшерихиозов (0,6 % и 0,2 %, соответственно), что отличается от показателей других стационаров РФ [54].

В разных регионах РФ первостепенное значение в развитии вспышечной инфекционной заболеваемости имеет водный путь передачи и, соответственно, состояние систем водоснабжения и очистки воды [5, 18, 42, 59, 109, 119].

В Хабаровском крае в 2011 г. заболеваемость ОКИ установленной этиологии снизилась на 14,2 %, что оказалось значительно ниже среднего показателя по стране [83]. Вирусные кишечные инфекции в структуре ОКИ составили 77,5 %, из них ротавирус выявлен в 26,5 % случаев с четкой зимней сезонностью, норовирус – в 23,8 % без явной сезонности, астровирус определен всего в 2,2 % случаев. Остается высоким уровень заболеваемости дизентерией, увеличение случаев

которой зарегистрировано в 2012 г [81]. В 2013 г. в регионе произошло крупномасштабное наводнение, возникла угроза вспышки дизентерии, были приняты экстренные меры по профилактике этой инфекции [12].

В Алтайском крае за период 2004-2013 гг. среднегодовой темп прироста заболеваемости ОКИ оказался на уровне 2,6 %, доминировали инфекции неverified этиологии (44 %), заболеваемость которыми увеличилась с 230,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> до 285,2<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> [82]. В отношении кишечных инфекций установленной этиологии среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 5,9 %, заболеваемость выросла с 128,1<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> до 215,0<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. В структуре заболеваемости ОКИ доля инфекций с установленным возбудителем составила 43 %, при этом наметилась тенденция к уменьшению случаев дизентерии, сальмонеллеза, эшерихиоза и увеличению заболеваемости ротавирусной и норовирусной инфекциями. В 2014 г. паводок в Алтайском крае охватил 107 населенных пунктов, повышая тем самым риск распространения возбудителей кишечных инфекций. Проведенные санитарно-эпидемиологические мероприятия, включая дезинфекцию источников водоснабжения и фагирование населения, позволили предотвратить вспышку ОКИ [55, 58].

По данным Роспотребнадзора, в 2018 году в Республике Алтай зафиксировано 1372 случая ОКИ, в основном у детей раннего возраста. Показатель заболеваемости ОКИ составил 632,2 на 100 тыс. населения и оказался ниже показателя за 2017 г. на 9,8 %. Каждую неделю регистрировалось в среднем 28 случаев ОКИ. В 2019 г определено 943 случая ОКИ. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 432,4, что в 1,1 раза выше уровня заболеваемости 2018 г. Среди ОКИ установленной этиологии 84,6 % случаев составляют кишечные инфекции вирусной природы, среди которых в 78 % определены ротавирусы, в 21,4 % – норовирусы. На долю бактериальной микрофлоры приходится 9,8 %.

Хотелось бы отметить, что во всех регионах вспышки ОКИ связаны с водным фактором, в том числе с наводнениями [162, 174].

Таким образом, на сегодняшний день ОКИ по-прежнему остаются значимой проблемой медицины. Эпидемиологическая обстановка в России характеризуется

стабилизацией и снижением заболеваемости по отдельным нозологиям ОКИ, достаточно высоким уровнем «вспышечной» инфекционной заболеваемости, увеличением доли инфекций вирусной этиологии в структуре ОКИ и сохраняющимся высоким удельным весом кишечных инфекций неустановленной природы.

## **1.2 Клиническая характеристика острых кишечных инфекций**

В клинической картине ОКИ можно выделить синдром общей интоксикации, диарейный синдром, болевой синдром, синдром дегидратации, нейротоксикоз, синдром обменных нарушений (гипокалиемия, метаболический ацидоз) [68]. Следует отметить, что степень тяжести заболевания в основном зависит от выраженности синдромов интоксикации и дегидратации [17, 66].

ОКИ могут поражать все отделы пищеварительной системы. Согласно исследованиям Кулагиной М.Г. (2013), проявления гастрита более характерны для сальмонеллеза и калицивирусной инфекции [36]. Наиболее распространенной формой ОКИ является острый гастроэнтерит, который может быть проявлением сальмонеллеза, эшерихиоза, ротавирусной инфекции и других вирусных ОКИ, иногда – шигеллеза. Симптомы гастроэнтероколита встречаются при сальмонеллезе и шигеллезе. Поражение толстой кишки (колит) типично для ОКИ бактериальной природы – шигеллеза, кампилобактериоза, в некоторых случаях сальмонеллеза, а также эшерихиоза и амебиаза. Как правило, при поступлении пациента с симптомами ОКИ в стационар в приемном покое устанавливается диагноз острого гастроэнтерита или острого гастроэнтероколита.

Большинство случаев вирусных ОКИ регистрируется в зимне-весенний период [75]. Главным источником ОКИ является больной человек, выделяющий с фекалиями большое количество возбудителей.

Вирусные ОКИ в целом характеризуются схожей клинической симптоматикой в виде гастроэнтерита, умеренными или легкими симптомами дегидратации и интоксикации, а также небольшой длительностью заболевания.

Течение ротавирусной инфекции включает инкубационный период длительностью 1-5 суток, чаще – 12-24 часов; острый период – 3-7 суток и период реконвалесценции продолжительностью 4-5 суток. Для ротавирусной ОКИ характерна выраженная сезонность с ростом заболеваемости в зимние месяцы, что во многом связано с повышением выживаемости ротавируса в холодный период [90]. Начало заболевания острое, внезапное, течение нередко бурное. ОКИ ротавирусной этиологии клинически наиболее часто протекает по типу гастроэнтерита и проявляется симптомами интоксикации, рвотой, водянистой пенистой диареей желтого или желто-зеленого цвета со зловонным запахом при отсутствии патологических примесей или же обильным кашицеобразным стулом [88]. В отличие от инфекционной диареи бактериальной природы, ротавирусный гастроэнтерит почти не вызывает воспаления в кишечнике, а характеризуется повреждением ворсинок, приводя к нарушению всасывания и ионного транспорта, таким образом обуславливая развитие осмотической диареи [43]. Нередко заболевание начинается с рвоты, чаще однократной, иногда повторной, которая в основном длится не более суток [52]. Среди всех кишечных инфекций вирусной этиологии, ротавирусная инфекция отличается наиболее тяжелым течением и выраженными проявлениями гастроэнтерита и обезвоживания [70]. Повышение температуры отмечается не более чем у 20-30 % взрослых пациентов.

Наряду с кишечной симптоматикой, для ротавирусной инфекции характерны катаральные явления, поражение слизистой оболочки ротоглотки в виде гиперемии и зернистости, острый ринит, а также слабость и адинамия [187]. В исследовании Любезновой О.Н. и соавт. (2017) симптомы со стороны бронхолегочной системы в 2 раза чаще наблюдались у пациентов с ротавирусной инфекцией по сравнению с больными норовирусной инфекцией [38].

Болевой синдром не характерен, как правило, неярко выражен, умеренный, локализуется в эпигастральной области [25]. Больных беспокоит громкое урчание в животе, слышимое на расстоянии, которое также определяется при пальпации кишечника.

Вместе с тем, иногда ротавирусная инфекция сопровождается нетипичными симптомами. Так, описаны случаи манифестации атопии при ротавирусной инфекции [147]. В ряде случаев при ротавирусе развивается виремия, которая может привести к жизнеугрожающим острым менингоэнцефалиту или церебеллиту [128].

Надо отметить, что наиболее часто у взрослых пациентов ротавирусная инфекция протекает в легкой или умеренно-тяжелой форме, однако имеются данные о тяжелом течении заболевания и даже смертельных исходах у ослабленных пациентов [154]. В частности, к тяжелому, осложненному течению РВИ предрасполагает коморбидность пациента, в некоторых случаях обуславливая летальный исход [33].

На современном этапе нередко ОКИ протекают в виде микст-инфекций, когда их причиной являются сразу несколько возбудителей. Известно, что в 70-80 % случаев РВИ является моноинфекцией. Однако у 20-30 % пациентов диагностируется сочетание РВИ с другими этиологическими агентами бактериальной и вирусной природы, в том числе условно-патогенной флорой (45 %) [48]. При этом сочетание РВИ и бактериальной инфекции часто характеризуется вовлечением в патологический процесс толстой кишки и более выраженным и продолжительным повышением температуры, а также более тяжелым диарейным синдромом по сравнению с моноинфекцией РВИ [39]. Например, при сочетании РВИ с сальмонеллезом отмечено бурное начало заболевания, с выраженной диареей одновременно с рвотой, лихорадкой до 39-40 °С в течение 2-4 дней, развитием явлений дегидратации II-III степени в 1-2 дни болезни [10].

НВИ протекает в виде гастрита или гастроэнтерита, поражение толстого отдела кишечника не характерно. Так же, как и для РВИ подъем заболеваемости НВИ отмечается зимой [90]. В отличие от РВИ, для которой характерны выраженная и длительная диарея с признаками обезвоживания, НВИ характеризуется преобладанием диспепсического и абдоминального синдрома умеренной интенсивности в сочетании с коротким течением заболевания [70]. Для

НВИ типична повторная или многократная рвота, не характерны катаральные проявления [69]. Инкубационный период НВИ – от нескольких часов до 2 суток, а продолжительность заболевания обычно не более нескольких дней [178]. Вместе с тем, выделение норовирусов может продолжаться до 3-4 недель после заражения. НВИ чаще всего имеет самоограничивающийся характер, проявляется умеренными кишечными симптомами, иногда – потерей вкуса, тяжелое течение заболевания встречается редко [69, 80]. Помимо кишечной симптоматики, больные могут отмечать общую слабость, мышечные боли и «ломоту» в мышцах, головную боль, головокружение, небольшое повышение температуры [184]. На сегодняшний день получены данные о наличии хронической НВИ продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, что характерно для иммуносупрессивных больных [73].

Дифференциальный диагноз между РВИ и НВИ только лишь по клиническим признакам весьма затруднительный. Так, при анализе 906 историй болезни больных, поступивших в стационар с вирусной диареей, не удалось определить четкие клинические различия между этими инфекциями [10]. У большинства пациентов заболевание имело острое начало с повышением температуры, симптомами гастроэнтерита и дегидратации. По тяжести преобладали среднетяжелые и тяжелые формы ОКИ (93 %). Отмечено, что НВИ по сравнению с РВИ имеет более легкое течение [38].

Отличительной особенностью астровирусного гастроэнтерита является преобладание легких и бессимптомных форм [131]. Пик заболеваемости приходится на осенне-зимний сезон [69]. Начало заболевания может быть острым или постепенным, характерны повторная рвота, лихорадка отсутствует или субфебрильная, поражение желудочно-кишечного тракта в виде энтерита, катаральные явления и боли в животе не типичны [3]. Инкубационный период астровирусной инфекции короткий (1-2 дня), характерно быстрое обратное развитие клинических проявлений болезни в течение 2-3 дней [11].

В отличие от ротавирусной, норовирусной и астровирусной ОКИ, большинство случаев энтеровирусных ОКИ регистрируются в летние месяцы, что

обусловлено биологическими характеристиками энтеровирусов, выживаемость которых во внешней среде увеличивается при высокой температуре и влажности [90]. Еще одной характерной особенностью энтеровирусов является многообразие вызываемых ими клинических проявлений [17]. С одной стороны, один и тот же тип энтеровируса может вызывать различные по симптоматике и тяжести проявления заболевания от легких до крайне тяжелых. С другой стороны, часто при вспышке одного заболевания определяются разные типы энтеровирусов. В исследовании Тер-Багдасарян Л.В. и соавт. (2020) кишечная форма заболевания была определена только в 1,5 % случаев из 139 больных энтеровирусной инфекцией, у остальных больных заболевание протекало по типу ОРВИ и менингококковой инфекции [101]. Энтеровирусная кишечная инфекция имеет острое начало, нередко выявляется высокая лихорадка, при этом общее состояние остается удовлетворительным, характерны проявления энтерита с жидким, водянистым стулом частотой до 6-8 раз в сутки, многократной рвотой, возможны боли в животе и метеоризм [118]. В некоторых случаях определяются катаральные явления в виде фарингита, конъюнктивит, возможно развитие гепатолиенального синдрома [69].

На сегодняшний день известно, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 наряду с поражением дыхательной системы достаточно часто сопровождается симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), которые требуют дифференциальной диагностики с ОКИ. Появляется все больше данных, свидетельствующих о возможности фекально-орального механизма передачи вируса SARS-CoV-2 [24, 158]. Поражение пищеварительного тракта при COVID-19 происходит несколькими путями [51]. Возможно рецептор-опосредованное проникновение в клетки организма человека вируса SARS-CoV-2 через ангиотензин-превращающий фермент, экспрессируемый клетками желудочно-кишечного тракта. Другой механизм заключается в индукции воспаления, приводящего к изменению проницаемости слизистых оболочек пищеварительного тракта. Высказывается предположение о способности вируса SARS-CoV-2 влиять на состав микробиоты кишечника.

Частота возникновения гастроинтестинальных симптомов при COVID-19 варьирует. У больных COVID-19 частыми проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта являются анорексия и диарея, реже выявляются тошнота и рвота, с наименьшей частотой встречается боль в животе. В исследовании Pan L. et al. (2020) среди 204 пациентов с COVID-19 анорексия определялась у 83,8 % больных, диарея – у 29,3 %, рвота – у 0,8 %, абдоминальная боль – в 0,4 % случаев [138]. По данным W.-J. Guan et al. (2020) из 1099 больных с диагностированным COVID-19 рвота определялась в 5-6 % случаев, диарея – у 3-8 % пациентов [136].

В литературе приведены сведения о наличии при COVID-19 только желудочно-кишечных симптомов при отсутствии респираторных проявлений [150]. В некоторых случаях жалобы со стороны пищеварительной системы предшествовали лихорадке и бронхолегочным симптомам [137, 145].

У больных COVID-19, имеющих симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, чаще имеет место тяжелое течение инфекции и развитие осложнений. По данным Jin X.B. et al. (2020), у таких пациентов чаще определяются высокая лихорадка, выраженная общая слабость, одышка и головная боль [150]. У больных с гастроинтестинальными проявлениями значительно более часто диагностировались тяжелые и критические формы COVID-19 (22,97 % и 31,08 % случаев, соответственно), по сравнению с пациентами без поражения желудочно-кишечного тракта (8,14 % и 20,45 % больных, соответственно). Кроме того, больные COVID-19 с гастроинтестинальными симптомами имеют более длительные сроки госпитализации [137].

Актуальными являются вопросы дифференциальной диагностики ОКИ вирусной и бактериальной природы, что нередко является сложной задачей. Для вирусных ОКИ по сравнению с бактериальными - характерны менее выраженный синдром интоксикации, отсутствие болей в животе, обильная водянистая диарея без примесей слизи и крови и часто с симптомами фарингита и ринита [85]. К проявлениям ОКИ бактериальной этиологии относят явления гемоколита в виде скудного стула с патологическими примесями, рвоту, повышением температуры

тела выше 39-40 °С, выраженными болями в животе и явлениями интоксикации [65, 129].

Клиническая картина сальмонеллеза разнообразна. Локализованная гастроинтестинальная форма заболевания протекает с поражением какого-либо отдела желудочно-кишечного тракта, генерализованная форма имеет тифоподобный и септический варианты, также выделяют субклиническую форму и бактерионосительство [25]. Самой распространенной клинической формой сальмонеллеза является гастроинтестинальная форма по типу острого гастроэнтерита [139]. Инкубационный период заболевания составляет от 6 ч до 3 суток, наиболее часто – 12-24 ч.

По данным Фроловой А.В. и соавт. (2009), из 100 больных сальмонеллезом в 32 % случаев первоначально была диагностирована острая дизентерия и, соответственно, такие больные получали антибактериальное лечение [30]. Правильно установить диагноз удалось только после бактериологического исследования. В большинстве случаев у больных определялись умеренная интоксикация, рвота до 2-3 раз за сутки, стул около 5-6 раз за сутки, иногда – с примесью слизи, объективно определялась умеренно спазмированная сигмовидная кишка, что определило неверный диагноз острой дизентерии. Авторы обращают внимание, что требуется тщательный сбор анамнеза, в том числе эпидемиологических данных, а также активный диагностический поиск, которые позволят провести дифференциальную диагностику между сальмонеллезом и шигеллезом.

Следует отметить, что за последние годы изменилась структура доминирующих возбудителей сальмонеллеза, и, как следствие, клиническая картина заболевания. Если раньше среди возбудителей сальмонеллеза преобладала *S. typhimurium*, то в настоящее время на первый план вышла *S. enteritidis* [78]. *S. typhimurium* обуславливала развитие в большей мере госпитального сальмонеллеза с длительным и тяжелым течением. В то же время *S. enteritidis* вызывает заболевание с невыраженной лихорадкой, бурной диспепсией и продолжительной диареей, не характерных для *S. typhimurium*. В основном сальмонеллез, вызванный

*S. enteritidis*, протекает в локализованной форме и имеет благоприятное течение. Однако показано, что у больных в возрасте старше 60 лет, имеющих коморбидную почечную патологию и алкогольную зависимость, заболевание отличается тяжелым и осложненным течением, вплоть до развития септикопиемической формы с неблагоприятным прогнозом [27].

Для острой дизентерии типично поражение дистального отдела толстого кишечника, развитие симптомов колита, энтероколита или гастроэнтероколита и выраженной общей интоксикации. Наиболее часто заболевание протекает по типу колита [116]. Инкубационный период в среднем составляет 2-5 дней. Продромальный период проявляется общим недомоганием, невыраженной головной болью, снижением аппетита. В период разгара болезни ведущими синдромами является интоксикация и поражение толстой кишки, которое проявляется схваткообразной болью внизу живота, часто по ходу сигмовидной кишки, тенезмами, ложными позывами на дефекацию. Диарея от 10 до 20-25 раз в сутки, вначале калового характера, затем с примесью слизи и крови в виде прожилок, при тяжелом течении заболевания появляется стул в виде «ректального плевка», содержащий только небольшое количество слизи и крови [141]. При пальпации живота выявляется уплотненная болезненная сигмовидная кишка. В целом, клинические проявления дизентерии зависят от степени тяжести заболевания, которая может быть легкой, средне-тяжелой, тяжелой и крайне-тяжелой [25]. Период реконвалесценции заболевания характеризуется постепенным регрессом симптомов и может занимать до 2-3 месяцев. Наряду с типичным колитическим вариантом, выделяют гастроэнтероколитический и гастроэнтеритический варианты дизентерии. Течение заболевания может быть стертым, субклиническим, затяжным. Возможен вариант бактерионосительства. Сохранение симптомов заболевания более 3 месяцев свидетельствует о хроническом шигеллезе [116].

Проведен анализ клинической симптоматики у 71 больного шигеллезом, находившегося на лечении в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» в период 2010-2018 гг. [49]. При поступлении у всех больных

определен синдром интоксикации, жидкий стул был у 81,7 %, слизь в кале определялась в 8,4 % случаев, примеси крови не было. Боли в животе – у 60,2 %, лихорадка – у 11,3 %, рвота – у 11,3 %, тенезмы – у 4 %. При пальпации болезненность в левой подвздошной области определялась у 90,1 % пациентов.

Как уже говорилось ранее, в настоящее время отмечена тенденция к снижению заболеваемости дизентерией. В то же время в Дагестане, где частота дизентерии остается достаточно высокой, примерно в 30 % случаев дизентерии отмечаются сопутствующие паразитарные кишечные инфекции, которые оказывают влияние на клиническую картину заболевания [62]. В частности, происходит утяжеление течения шигеллеза, увеличение длительности лихорадки и диареи, удлинение сроков госпитализации. Кроме того, нередко диагностируется постдизентерийные остаточные явления в виде синдрома раздраженного кишечника с мальабсорбцией. Следует отметить, что в литературных источниках имеется много публикаций о связи ОКИ с последующим развитием синдрома раздраженного кишечника. В целом, у 7-33 % пациентов после эпизода ОКИ в срок от 3-4 месяцев до 6 лет сохраняются клинические признаки синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи [61, 62].

В клинической картине эшерихиозов можно выделить синдром общей интоксикации, симптомы гастроэнтерита или энтероколита, иногда определяется генерализованная форма с внекишечными проявлениями. Клинические симптомы эшерихиозов определяются типом возбудителя, возрастом и иммунным статусом пациента [37]. Начало заболевания острое. Повышается температура тела, появляются тошнота, рвота, абдоминальные боли, жидкий, водянистый стул, который может содержать примеси крови и слизи или иметь вид рисового отвара [34, 157]. Наиболее часто эшерихиозы имеют доброкачественное течение и заканчиваются полным выздоровлением больного, однако в ряде случаев возможно развитие тяжелых осложнений [79].

В отличие от эшерихиозов, ОКИ стафилококковой этиологии характеризуются бурным началом заболевания, значительно укороченным инкубационным периодом – от 30 до 60 минут, а также выраженной

интоксикацией, высокой лихорадкой, неукротимой рвотой, режущими болями в животе в эпигастральной и околопупочной областях [99]. В отношении стафилококковой кишечной инфекции четко прослеживается групповой характер заболевания, связь с пищевым фактором, быстрый регресс симптомов.

Кампилобактериоз характеризуется наличием продромального периода в виде слабости, озноба и артралгий. На 2-3 день заболевания присоединяются боли в животе, чаще в левой подвздошной области, а также рвота и диарея [167]. Интоксикационный синдром, как правило, не выражен. В некоторых случаях отмечают сыпь и гепатомегалию. Кампиллобактериоз проявляется преимущественным поражением толстого кишечника с симптомами гемоколита [30].

У лиц пожилого и старческого возраста ОКИ имеют клинические отличия по сравнению с пациентами более молодого возраста. Больные гериатрической группы отличаются высокими показателями коморбидности и относятся к группе риска более частого инфицирования и тяжелого течения кишечных инфекций вирусной этиологии. Ротавирусная инфекция у пожилых людей часто характеризуется атипичным течением и протекает без лихорадки [70]. ОКИ бактериальной этиологии (сальмонеллез и шигеллез) у пациентов старше 60 лет имеют более тяжелое течение по сравнению с пациентами 20-40 лет [63].

Следует отметить, что клиническая картина ОКИ требует не только дифференциальной диагностики внутри группы инфекционных вирусных и бактериальных диарей, но и со многими заболеваниями терапевтического, хирургического и гинекологического профилей, в том числе, требующих оказания неотложной помощи [72].

Таким образом, ОКИ разной этиологии часто характеризуются схожей клинической картиной. Трудности клинической диагностики ОКИ нередко обусловлены микст-инфекций и для окончательного диагноза ОКИ необходимо проведение лабораторных исследований.

### 1.3 Диагностика острых кишечных инфекций

Ранняя и достоверная этиологическая расшифровка ОКИ чрезвычайно важна для выбора эффективного лечения, оценки течения и исхода заболевания, а также для планирования рациональных профилактических мероприятий и эпидемиологического надзора. Глава XXIV. Профилактика острых кишечных инфекций санитарных правил и норм «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (СанПиН 3.3686-21) регламентируют определение возбудителя ОКИ осуществляется в зависимости от предполагаемой этиологии заболевания любыми доступными лабораторными методами.

Основными методами этиологической расшифровки ОКИ являются лабораторные исследования, подтверждающих выявление в клиническом материале патогена, его антигенов, нуклеиновых кислот, токсинов (метаболитов) или специфических антител за исключением случаев выявления условно-патогенной микрофлоры (УПМ).

Культуральное исследование остается ведущим методом диагностики ОКИ. Выполняется посев материала (кала или рвотных масс) на плотные дифференциально-диагностические питательные среды с дальнейшим выделением чистой культуры возбудителя, ее идентификацией и установлением видовой принадлежности с помощью биохимических тестов [28]. Преимуществами бактериологического метода являются высокая специфичность, возможность определения чувствительности к антибактериальным препаратам и изучения штаммовых характеристик возбудителей [146].

Вместе с тем, культуральный метод имеет существенные недостатки и ограничения. Необходимым условием успешного выделения чистых культур микроорганизмов является соблюдение правил забора материала и доставки его для исследования, а также правильный выбор и хорошее качество питательных сред [21]. Существенно ограничивают применение метода временные затраты на его проведение – результаты исследования можно оценивать не ранее 4-5 дней от момента забора материала. Чувствительность метода для различных бактерий

значительно отличается. Наиболее часто бактериологический метод используется для выделения шигелл, сальмонелл и патогенных эшерихий [92].

Результаты культурального метода во многом определяются особенностями возбудителя ОКИ. Для выделения ряда бактериальных возбудителей ОКИ необходимо применение не стандартных сред, а высокоселективных [170]. К таким возбудителям, в частности, относятся иерсинии и кампилобактерии. Если, например, для шигелл эффективность бактериологического метода оценивается достаточно высоко [86], то иерсиниозы характеризуются очень низкими показателями бактериологической верификации (0-3 %) [95]. Данное обстоятельство обусловлено внутриклеточной локализацией иерсиний и изменением их антигенной структуры при персистенции. К тому же, культивирование иерсиний из фекалий занимает много времени, так как они растут намного медленнее по сравнению с другими энтеробактериями [21].

Серьезные сложности наблюдаются при культивировании возбудителей кампилобактериоза, которые требуют особых условий выделения [114]. Бактериологический метод дает положительный результат в отношении выделения кампилобактера только примерно в 40 % случаев. Вместе с тем, метод эффективен при мониторинге за циркулирующими штаммами.

Неудовлетворительные результаты культурального метода исследования во многом обусловлены устаревшим материально-техническим обеспечением лабораторий, недостатком квалифицированных врачей-бактериологов и среднего медицинского персонала, недостаточной стандартизацией бактериологических методов исследования, а также слабой нормативно-правовой базой [115].

Иммунологические методы диагностики ОКИ основаны на обнаружении специфических антител в сыворотке крови пациента к конкретному антигену и нарастания их титров в динамике. Диагностически значимым считают титры более 1:80 или нарастание титра антител в 4 и больше раз при взятии парных сывороток с интервалом в 10 дней [84]. Традиционными серологическими тестами являются различные варианты реакций агглютинации, среди которых наиболее распространена реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) [28]. Однако в целом

реакция агглютинации обладает невысокой чувствительностью. Более чувствительным и высокоспецифичным методом является иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител класса IgA, IgM и IgG и антигенов. К преимуществам этого метода можно отнести наличие стандартизированных и автоматизированных методик и относительно доступную цену. В настоящее время разработаны ИФА для выявления антигенов рота- и норовирусов, а также антигенов кампилобактерий в фекалиях с помощью ИФА, которые позволяют более быстро получить результат по сравнению с культуральным методом, но имеют относительно низкую специфичность и не позволяют дифференцировать *S. jejuni* и *S. coli*, поэтому не могут быть основными в диагностике кампилобактериоза [120, 180].

Для экстренной диагностики ОКИ возможно применение экспресс-методов, которые позволяют быстро получить результаты – от нескольких секунд до 10-15 минут. Экспресс-методы лабораторной диагностики ОКИ простые в исполнении, экономичные, не требуют вспомогательного оборудования и специальных приборов, сухие реактивы, которые применяются в экспресс-диагностике, более удобны для использования [40]. Показана эффективность применения реакции агглютинации латекса и иммунохроматографических тестов для экспресс-диагностики ОКИ [110, 111].

В то же время серологические методы не могут использоваться для ранней диагностики ОКИ, поскольку антитела возможно определить не ранее 5-7 дня заболевания. Кроме того, в ряде случаев возможны ложноположительные реакции, особенно при наличии у пациента системных заболеваний. Поэтому серологические методы имеют только вспомогательное значение и могут применяться для ретроспективной диагностики ОКИ, в том числе в рамках сероэпидемиологического мониторинга [89]. Следует отметить, что существенные ограничения в применении серологических методов диагностики ОКИ связаны с антигенной общностью между эшерихиями, шигеллами и некоторыми другими бактериями, что снижает достоверность результатов анализа [120].

Диагностика ОКИ вирусной этиологии представляется особо трудной задачей. Долгое время электронная микроскопия была основным, а в ряде случаев и единственным методом установления диагноза вирусных кишечных инфекций. Затем для диагностики вирусных ОКИ стали применяться серологические лабораторные методы исследования. Однако значительно расширить спектр верифицированных кишечных инфекций (до 70 %), а также определить частоту вирусных возбудителей в этиологии ОКИ позволило внедрение молекулярно-генетических методов, прежде всего полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанных на амплификации нуклеиновых кислот.

Метод ПЦР в различных модификациях (гнездная ПЦР, ПЦР в реальном времени, мультиплексная ПЦР и др.) позволяет выявить генетический материал вирусных или бактериальных возбудителей [77]. Метод ПЦР обладает высокой чувствительностью ( $10^2$ - $10^3$  КОЕ/мл) и 100 % специфичностью, позволяет быстро получить результат (через 2-3 часа), а также обладает универсальностью, поскольку дает возможность определить в исследуемом материале фрагменты ДНК и РНК различных возбудителей, в том числе внутриклеточных и труднокультивируемых, эффективна при микст-инфекциях [6, 92, 203]. Метод ПЦР позволяет не только определить тип возбудителя в исследуемом материале, но и изучить его генотип, выявить редкие или новые штаммы, что позволяет планировать противоэпидемические мероприятия [117]. Например, в Новосибирской области среди 332 больных ОКИ вирусной этиологии с тяжелой степенью дегидратации с помощью метода ПЦР в 96,3 % случаев были определены ранее не встречаемые на данной территории рекомбинантные штаммы норовирусов, ассоциированные с тяжелой формой инфекции [29].

Ряд сравнительных исследований показал, что ПЦР по эффективности превосходит традиционные бактериологические методы диагностики ОКИ [176, 179]. Диагностическое преимущество метода ПЦР особенно значимо в идентификации таких микроорганизмов, как *Campylobacter spp.*, *E. coli* и *Clostridium difficile* [22, 92, 199]. К примеру, в ранние сроки кампилобактериоза использование ПЦР позволяет достоверно установить диагноз в 97,01 % случаев

[108, 203]. По мнению Шевцовой Е.А. и соавт. (2021), метод ПЦР необходимо включить в диагностический алгоритм у пациентов с ОКИ [112].

В исследовании Яковлева А.А. и соавт. (2010) частота этиологической расшифровки ОКИ с помощью метода ПЦР в реальном времени составила 58,2 % случаев, методом ИФА – 60,2 % случаев, а посредством бактериологических методов лишь 20,4 % случая [13]. Схожие результаты получены в работе Бабики Р.К. и Сагаловой О.И. (2015), где с помощью ПЦР удалось верифицировать возбудителя ОКИ у 53,8 % взрослых пациентов, в том числе у 7,1 % – ассоциацию разных возбудителей, тогда как рутинными методами этиология инфекции была определена только в 25,7 % случаев [4]. В исследовании Халилова З.С. и Ёдгоровой Н.Т. (2019) чувствительность методики ПЦР превышала чувствительность ИФА на 2-3 порядка [106]. При анализе 96 образцов фекалий больных ОКИ бактериологическим методом определена этиология заболевания у 19 человек в течение 3-4 дней, в то же время методом ПЦР возбудитель был установлен уже через 6 часов у 88 пациентов, при этом в 68 % случаев ОКИ имели вирусную природу, и лишь в 34 % – бактериальную [98].

Метод ПЦР позволяет не только проводить исследование материала, полученного от пациента, но и выявить обсемененность различных объектов окружающей среды, что можно использовать в лечебно-профилактическом учреждении, как в плановом порядке, так и по эпидемиологическим показаниям [60, 117].

Ввиду схожести клинической симптоматики ОКИ разной этиологии, целесообразным для дифференциальной диагностики представляется применение мультиплексной ПЦР – с набором праймеров различной специфичности. Такая методика позволяет верифицировать сразу несколько возбудителей или совокупность биотипов представителей одного вида, при этом панель определяемых микроорганизмов может меняться [196]. Количество определенных ПЦР-маркеров бактериальных возбудителей ОКИ в пределах заложенного спектра при применении мультиплексной ПЦР в 2,5 раза больше по сравнению с результатами бактериологического исследования [78].

Применение ПЦР для диагностики ОКИ не только увеличило процент расшифровки этиологии ОКИ, но и изменило представление об их этиологической структуре на современном этапе, позволив выделить доминирующую роль вирусных возбудителей. Методом ПЦР в настоящее время проводят исследования по эпидемиологии ОКИ в разных регионах мира, изучают распространенность бессимптомного носительства возбудителей ОКИ и закономерности его перехода в острое заболевание [47, 173].

Актуальной проблемой является ранняя дифференциальная диагностика между бактериальными и вирусными ОКИ. В лабораторной диагностике ОКИ вирусной этиологии ПЦР является методом выбора ввиду отсутствия альтернативных и доступных методов их выявления. Так, при изучении этиологии ОКИ у 118 пациентов, госпитализированных в стационар, методом ПЦР с применением набора оригинальных специфических праймеров вирусные ОКИ определены в 30,5 % случаев, при этом в их структуре НВИ составила 64 %, РВИ – 30,5 %, астровирусные ОКИ – 5,5 % [29].

Несмотря на то, что ПЦР является быстрым, высокочувствительным и специфичным методом лабораторной диагностики ОКИ, данный метод не идеален. К недостаткам ПЦР можно отнести возможность ложноположительных результатов вследствие посторонних загрязнений, возможные трудности трактовки результата анализа, поскольку обнаружение фрагмента одного возбудителя в пробе не во всех случаях свидетельствует о наличии инфекции [169].

В настоящее время существует технология, основанная на комбинации ПЦР и иммуноанализа – иммуно-ПЦР, которая обладает высокой чувствительностью и рекомендуется для обнаружения в биологическом материале различных биологических агентов и может быть высокоэффективной в ранней диагностике инфекционных заболеваний [143].

Неудовлетворительные результаты классических методов диагностики ОКИ стимулируют поиск новых диагностических решений. Гончаров А.Е. и соавт. (2020) предложили метод дифференциальной диагностики ОКИ бактериальной и вирусной этиологии с помощью определения маркеров активации нейтрофилов и

моноцитов периферической крови [102]. Авторами выделены показатели экспрессии молекул, наиболее чувствительных и специфичных для диагностики ОКИ бактериальной этиологии (CD62L, CD64 и CD16), рассчитаны их пороговые значения, которые пока не могут быть рекомендованы к широкому использованию в клинической практике.

В последние годы пристальное внимание уделяется фекальному кальпротектину, который позволяет проводить раннюю дифференциальную диагностику между ОКИ бактериальной и вирусной этиологии [15]. Уровень фекального кальпротектина коррелирует с выраженностью инфекции, что позволяет выбрать тактику лечения.

На сегодняшний день активно развивающимся направлением диагностики микроорганизмов является матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация времяпролетная масс-спектрометрия (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass spectrometry, MALDI-TOF MS) [126, 204]. Метод позволяет выполнять анализ сложных биоорганических молекул, изучать молекулярные профили нуклеиновых кислот и белков, определять родо- и видоспецифические протеиновые биомаркеры, которые применяются для таксономической характеристики микроорганизмов и этиологической верификации ОКИ. Преимуществами метода являются относительно низкая стоимость пробоподготовки, высокая производительность и скорость анализа (6-8 мин) [171]. Однако требуется дальнейшее совершенствование метода, необходима стандартизация подходов к подготовке проб, интерпретации полученных результатов, а также разработка нормативно-методических указаний для всех этапов анализа [32].

Перспективным методом этиологической диагностики ОКИ являются технологии высокопроизводительного секвенирования (next generation sequence, NGS), отличающиеся высокой достоверностью, способностью выявлять ассоциации возбудителей и идентифицировать ранее неизвестные патогены [14, 181]. В частности, метод секвенирования позволил выделить новый штамм

O104:H4 энтерогеморрагической кишечной палочки, которая вызвала крупную вспышку ОКИ в 2011 г. в Германии [155].

Несмотря на постоянное совершенствование традиционных методов лабораторной идентификации возбудителей кишечных инфекций и появление новых методик, доля ОКИ неустановленной этиологии остается высокой. Данное обстоятельство с одной стороны приводит к искажению эпидемической ситуации по ОКИ и нерациональным профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям, а с другой – к назначению неадекватного лечения, что может спровоцировать развитие осложнений и неблагоприятных последствий [2]. В этой связи не вызывает сомнения необходимость дальнейшей оптимизации системы диагностики ОКИ, что позволит снизить их заболеваемость.

Таким образом, клиническая и лабораторная верификация ОКИ по-прежнему остается актуальной проблемой и требует дальнейшего поиска современных диагностических систем, универсальных, экономичных и доступных, но в то же самое время высокочувствительных и специфичных выбор которых осуществляется в зависимости от предполагаемой этиологии заболевания. При анализе литературы обращает на себя внимание факт, что основное внимание исследователи уделяют изучению ОКИ у детей, в то время как работ, посвященных особенностям течения ОКИ у взрослых и особенно с отягощенным преморбидным фоном крайне мало.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

Работа выполнена на базах Алтайского государственного медицинского университета и КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул». Обследованы 177 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с острыми кишечными инфекциями инфекционных отделений КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» в период с 2018 года по февраль 2020 года. Отбор пациентов осуществлен методом случайной выборки.

В работе с пациентами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000 года). Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 21.11.2017). Исследование проводили с информированного согласия всех респондентов, после их предварительного ознакомления со стандартным протоколом и дизайном исследования (Рисунок 1).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) возраст 18 лет и старше;
- 2) наличие признаков ОКИ (лихорадочно-интоксикационный, диарейный синдромы);
- 3) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения больных:

- 1) Наличие у пациента хронических специфических заболеваний желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
- 2) Наличие других острых инфекционных заболеваний, либо хронических инфекционных заболеваний, имеющих непрерывное прогрессирующее течение (ВИЧ-инфекция, хронические вирусные гепатиты).
- 3) Возраст – старше 75 лет.

## 4) Отказ пациента от участия в исследовании.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На *1 этапе исследования* (Рисунок 1) все пациенты (177 человек) обследованы по единому плану, который предусматривал: 1) сбор анамнеза и

объективный осмотр; 2) лабораторные исследования (клинический, биохимический анализы крови, микроскопия кала (копрограмма), бактериологический, серологический и молекулярно-генетический (ПЦР) методы верификации диагноза;

Диагноз ОКИ, её форма и степень тяжести установлены с учётом сочетания клинических проявлений (интоксикация, дегидратация, боли в животе, периодичность рвоты и диареи, патологические примеси в стуле) и эпидемиологических данных. Определена частота выявления вариантов течения в виде моно- и микст-форм в структуре ОКИ и описаны клинико-лабораторные характеристики, указывающие на уровень поражения желудочно-кишечного тракта путём комплексной оценки жалоб больного и результатов объективного и лабораторного обследования (копрограмма), на основании которых установлены варианты:

- гастритический (при наличии таких признаков, как тошнота, рвота, боли в эпигастрии, а также большого количества грубой клетчатки и неизменённых мышечных волокон в копрограмме);
- энтеритический (при наличии боли по ходу тонкого кишечника; метеоризма; жидкого обильного водянистого стула жёлтого или жёлто-зелёного цвета и примеси в копрограмме жирных кислот, мыла, зёрен крахмала и мышечных волокон);
- колитический (при наличии боли по ходу толстой кишки постоянного схваткообразного характера (тенезмы), скудного стула (жидкого или кашицеобразного характера), патологических примесей в виде слизи, иногда с прожилками крови, а также неперевариваемой клетчатки, крахмала, йодофильной флоры, лейкоцитов, эритроцитов и слизи в копрограмме) [19].

При постановке диагноза учитывали данные клинико-эпидемиологического анамнеза (с учетом перенесенных в прошлом каких-либо инфекционных заболеваний, информации об активной, либо пассивной иммунизации, характер продуктов, употребляемых накануне болезни, посещение мест общественного питания и /или заказ готовой пищевой продукции, источник питьевой воды,

контакт с инфекционным больным или других факторах риска инфицирования, оценивали наличие симптомов интоксикации и диареи), объективного осмотра (с использованием общепринятых методов обследования органов и систем, позволяющих выявить отдельные симптомы и синдромы болезни). Учитывали результаты лабораторных и инструментальных исследований, включающие клинический анализ крови (18 параметров) с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови. Серологическое обследование на сифилис (RW), общий анализ мочи, кал на яйца гельминтов. Общий анализ крови и биохимический анализ крови по показаниям проводили в динамике.

Всем пациентам был выполнен полный комплекс верифицирующих методов обследования. Для установления этиологии заболевания применяли бактериологический метод, методы выявления специфических антител к возбудителям в сыворотке крови (РПГА) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения генетического материала (ДНК/РНК) бактерий и вирусов в кале. Биологический материал (испражнения) от больных исследовали методом ПЦР с помощью тест-системы «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» (Россия), которая позволяет выделить ДНК (РНК) таких микроорганизмов, как шигеллы (*Shigella* spp.), сальмонеллы (*Salmonella* spp.), энтероинвазивные кишечные палочки (enteroinvasive *Escherichia coli*, ЕИЕС), термофильные кампилобактерии (*Campylobacter* spp.), аденовирусы группы F (*Adenovirus* F), ротавирусы группы А (*Rotavirus* A), норовирусы 2-го генотипа (*Norovirus* 2) и астровирусы (*Astrovirus*).

*На II этапе работы* выделены группы исследования, из них группа 1 – 51 пациент с ОКИ вирусной этиологии (24 мужчины, доля мужчин 47,1 % с доверительными границами 34,8 % – 59,7 %) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $33,9 \pm 2,2$  лет), группа 2 – 41 пациент с ОКИ бактериальной этиологии (21 мужчина, доля мужчин 51,2 % с доверительными границами 37,4 % – 64,9 %) в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст  $33,3 \pm 1,9$  лет), группа 3 – 12 пациентов с ОКИ смешанной этиологии (9 мужчин, доля мужчин 75 % с доверительными границами 51,6 % – 90,1 %) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $34,7 \pm 5,3$  лет), и группа 4 – 73 пациентов с ОКИ неустановленной этиологии (37 мужчин,

доля мужчин 50,7 % с доверительными границами 40 % – 61,3 %) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $34,6 \pm 1,5$  лет).

Достоверных различий в гендерном составе между группами не выявлено,  $p=0,38$ . Совокупная доля мужчин 51,4 % с доверительными границами от 44,4 % до 58,4 %, то есть достоверных отличий совокупных долей мужчин и женщин от 50 % не выявлено. Также нет достоверных различий в среднем возрасте между группами,  $p=0,969$ . Средний возраст мужчин  $32,6 \pm 1,4$  лет, женщин  $35,6 \pm 1,6$  лет. Различие недостоверно,  $p=0,166$ .

*На III этапе работы* проведен статистический анализ, полученных результатов в группах исследования, разработан алгоритм ведения пациентов.

Обследование и лечение больных ОКИ соответствовали действующим клиническим рекомендациям РФ и стандарту специализированной медицинской помощи при кишечных инфекциях (2012).

Все пациенты независимо от степени тяжести получали базисную терапию (щадящий режим и диету № 4), по показаниям патогенетическую терапию (дезинтоксикационную, регидратационную) и этиотропную терапию.

## **2.2 Методы исследования**

В соответствии с протоколом исследования все больные прошли комплексное клинико-эпидемиологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Объем выполненных исследований представлен в таблице 1.

Повторное обследование проведено перед выпиской из стационара.

Лабораторное обследование проводили после предварительного инструктажа пациентов по правилам подготовки к исследованиям.

Таблица 1 – Объем выполненных исследований

Методы исследования	Количество исследований	
	первично (при поступлении/обращении и до начала этиотропной терапии)	повторно (при выписке)
Ведение медицинской документации: истории болезни, амбулаторной карты, карты клинико-лабораторного обследования	177	177
Общеклиническое исследование крови	177	177
Общий анализ мочи	177	-
Биохимическое исследование крови	177	-
Копрограмма	177	177
Бактериологическое исследование кала	177	177
Выявление в кале генетического материала бактерий и вирусов (ПЦР)	177	-
Кал на яйца гельминтов	177	-
Методы выявления специфических антител к возбудителям в сыворотке крови (РПГА)	177	177
УЗИ органов брюшной полости	124	-
Всего: 2602	1717	885

Во время проведения исследования всем больным выполнялся набор лабораторных методов (клинических, биохимических), проводилась серологическая, иммунологическая и ПЦР-диагностика.

Комплекс лабораторно-диагностических исследований осуществлялся в лабораториях и отделениях КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» (главный врач – И. А. Вильгельм) по общепринятым методикам. Молекулярно-биологические исследования осуществлялись совместно с ПЦР-лабораторией ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (Барнаул).

При поступлении больным выполняли *общеклинические обследования*, включавшие в себя общий анализ крови с помощью гемолитического анализатора HEMOLUX-19 MINDRAY CO, LTD (CHINA) с определением 18 параметров (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, средний объём эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, распределение эритроцитов по размерам, распределение тромбоцитов по размерам, средний объём тромбоцитов, тромбоцит, гистограммы распределения лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов) с программным обеспечением и графическим интерфейсом, серологическое обследование на сифилис (RW), общий анализ мочи, кал на яйца гельминтов, цисты простейших.

При *биохимическом исследовании крови* определяли содержание билирубина и его фракций, холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, альбуминов, глобулинов, активность амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), на биохимическом анализаторе RALClimaMC-15, HUMASTAR 600 (Human GmbH), Германия.

Всем пациентам был выполнен полный комплекс *верифицирующих методов обследования*. Для установления этиологии заболевания применяли бактериологический метод, методы выявления специфических антител к возбудителям в сыворотке крови (РПГА) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения генетического материала (ДНК/РНК) бактерий и вирусов в кале. Биологический материал (испражнения) от больных исследовали методом ПЦР с помощью тест-системы «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» (Россия), которая позволяет выделить ДНК (РНК) таких микроорганизмов, как шигеллы (*Shigella spp.*), сальмонеллы (*Salmonella spp.*), энтероинвазивные кишечные палочки (*enteroinvasive Escherichia coli*, ЕИЕС), термофильные кампилобактерии (*Campylobacter spp.*), аденовирусы группы F (Adenovirus F), ротавирусы группы А (Rotavirus A), норовирусы 2-го генотипа (Norovirus 2) и астровирусы (Astrovirus).

Пациенты с проявлениями экзантемы дополнительно обследованы методом РНГА для исключения кишечного иерсиниоза, псевдотуберкулеза. При исследовании мазка кала на я/глистов исключены паразитарные инвазии.

### **2.2.1 Бактериологический метод исследования**

Забор проб фекалий для проведения микробиологического исследования осуществлялся в первые сутки поступления пациентов в стационар до начала этиотропной терапии (в среднем на  $1,8 \pm 0,2$  день болезни). Биологический материал для транспортировки в бактериологическую лабораторию забирали в стерильные одноразовые пробирки с транспортной средой Кэри-Блэра.

На первом этапе исследования учитывали рост колоний энтеробактерий на селективных средах Эндо, Плоскирева, Левина. Намеченные для дальнейшего изучения колонии снимали бактериологической петлей и засеивали штрихом по косяку и уколом в столбик комбинированной среды для первичной идентификации (среда Клиглера). На втором этапе проводился учет результатов посева в среду для первичной идентификации и микроскопия окрашенных по Грамму мазков. На третий день исследования проводилась идентификация энтеробактерий с определением рода и вида выделенной культуры путем изучения совокупности биохимических тестов.

### **2.2.2 Серологический метод исследования**

Материалом для серологического исследования служили парные сыворотки, полученные из венозной крови больного. Первая сыворотка забиралась в день поступления больного в стационар (на  $1,8 \pm 0,2$  день болезни), вторая – через 7 дней.

Определение специфических антител к возбудителям шигеллеза проводилось в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием коммерческих тест-систем диагностикумов антигенных эритроцитарных шигеллезных флексер 1-5; флексер 6 и зонне. Титром антител испытуемой

сыворотки считали последнее разведение сыворотки, которое дает ярко выраженную агглютинацию эритроцитов не менее чем на 3+. Диагностически достоверным являлось увеличение титров специфических антител на 3 разведения при исследовании парных сывороток в динамике заболевания. Определение специфических антител к сальмонеллам в реакции РПГА проводилось с использованием коммерческих тест-систем «Диагностикум эритроцитарный сальмонеллезный О-антигенный комплексный (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12) жидкий». Титром антител анализируемой сыворотки считали последнее разведение сыворотки, которое дает агглютинацию не менее чем на (3+). Диагностически достоверным является увеличение (или падение) титров специфических антител на три разведения при исследовании парных образцов сыворотки в динамике заболевания. В данном исследовании первоначально анализируемые сыворотки проверяют в РПГА с комплексным диагностикумом эритроцитарным сальмонеллезным, а при получении положительного результата – с диагностикумами эритроцитарными сальмонеллезными О-антигенными каждой группы.

### 2.2.3 Молекулярно-генетический метод исследования

Материалом для молекулярно-генетического метода исследования служили фекалии больных, забранные в день поступления пациентов в стационар до начала этиотропной терапии (в среднем на  $1,8 \pm 0,2$  день болезни). Фекалии пациентов, в объеме 2-5 мл забирались медицинской сестрой приемного покоя в стерильные одноразовые пробирки стерильными инструментами. Образцы хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  и доставляли в лабораторию для проведения исследования в течение 1 недели [8]. Биологический материал (испражнения) от больных методом ПЦР исследовали с помощью тест-системы «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Данная тест-система позволяет выделить ДНК (РНК) следующих микроорганизмов: шигелл (*Shigella spp.*), сальмонелл (*Salmonella spp.*), *E. coli* энтероинвазивных (EIEC), кампилобактерий

термофильных (*Campylobacter spp.*), аденовирусов группы F (Adenovirus F), ротавирусов группы A (Rotavirus A), норовирусов 2 генотипа (Norovirus 2 генотип) и астровирусов (Astrovirus).

Нуклеиновые кислоты экстрагировали индивидуально из каждой пробы кала, используя набор «АмплиПрайм РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) в соответствии с рекомендациями производителя [23]. Экстракция ДНК/РНК из каждого клинического образца проводилась в присутствии внутреннего контрольного образца (ВКО STI-87-rec). Выделенные нуклеиновые кислоты элюировали в 50 мкл буфера для элюции и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения этапа ПЦР.

Дальнейшая обратная транскрипция РНК и амплификация ДНК/кДНК с флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» проводилась в соответствии с протоколом, рекомендуемым производителем [46].

Анализ результатов проводился с помощью детектирующего амплификатора DTprime («ДНК-технология», Россия) с использованием программного обеспечения DTmaster с русским пользовательским интерфейсом, единым для всех амплификаторов серии ДТ с детекцией результатов ПЦР в режиме реального времени.

### **2.3 Статистическая обработка результатов**

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10.0 (русифицированная версия; Россия), Excel 2010 (Windows 10, США).

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования.

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали близким к нормальному при значении данных показателей от -2 до 2. В исследовании получено примерно нормальное распределение для всех числовых

характеристик. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемой частоты.

Для сравнения частоты качественных признаков в независимых выборках использовали критерий Пирсона  $\chi^2$ . При наличии малой частоты (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частоте меньше 5 использовали метод четырёхпольных таблиц сопряжённости Фишера. Уровень статистической значимости ( $p$ ) при проверке нулевой гипотезы соответствовал  $<0,05$ . Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2.

Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое и  $m$  – стандартная ошибка среднего.

Анализ достоверности различий показателей выполнялся с помощью t-теста Стьюдента для количественных признаков, и расчета хи-квадрата (chi-square) для качественных признаков. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. Анализ признаков, влияющих на возможную этиологию инфекции, выполнялся с помощью многомерного регрессионного анализа, целью которого было выявить факторы, оказывающие наиболее значимое воздействие на предсказание возможной этиологии у больных гастроинтестинальными инфекциями. Статистическая обработка и анализ полученных данных, проводился с помощью программы SigmaPlot 12.5 (Systat Software, 2011). Вклад отдельных предикторов отражался величиной статистики Вальда (Wald chi-square), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Estimate).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

#### 3.1 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций

Из 177 пациентов, госпитализированного в инфекционный стационар с клиническими проявлениями ОКИ, лабораторно методом ПЦР с приведенным перечнем патогенов диагноз ОКИ подтвержден у 108 человек (61,0 %) (Рисунки 2, 3), результаты бактериологического и серологического методов совпали у 11% и у 3% пациентов соответственно с результатами ПЦР при расшифровке сальмонеллез. С учетом этиологии все пациенты были условно разделены на 4 группы: 1-я группа – 51 пациент, у которых установлена острая кишечная инфекция, вирусной этиологии, в том числе в виде моно-инфекции у 42 человек (82,4 %) и вызванная сочетанием двух вирусов – 9 человек (17,6 %); 2-я группа: 41 пациент с острой кишечной инфекцией бактериальной этиологии, в том числе вызванной сочетанием двух возбудителей в 4 случаях (2 %) и в 1 случае тремя возбудителями; 3-я группа: 12 пациентов– с сочетанной вирусно-бактериальной кишечной инфекцией и 4-я группа: 73 пациента, у которых в результате проведенного обследования этиологический агент не был установлен [7, 45, 50, 67].

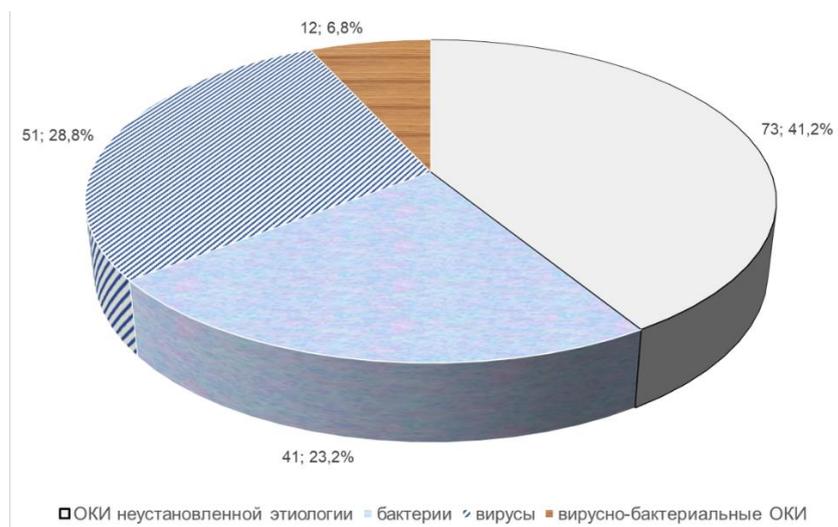


Рисунок 2 – Распределение больных острыми кишечными инфекциями (%)

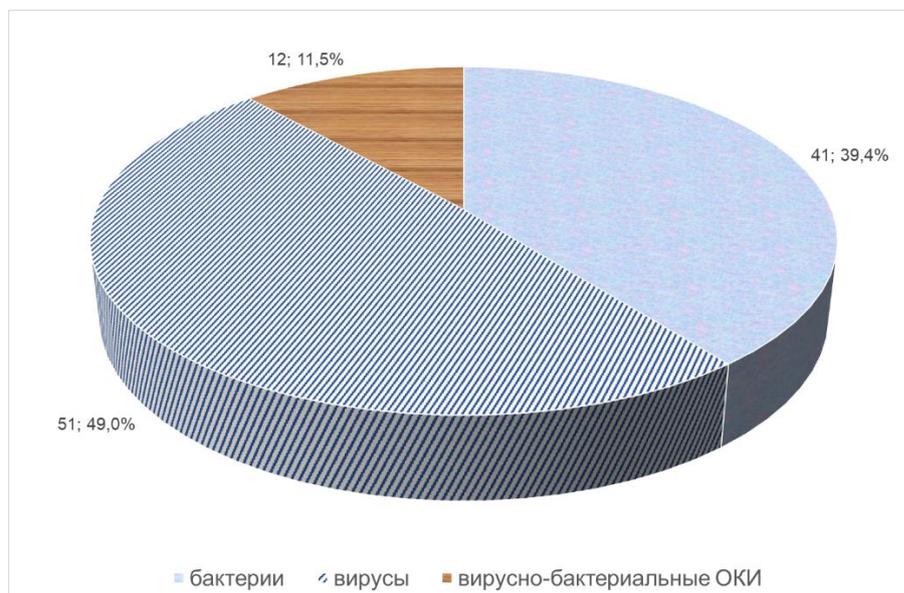


Рисунок 3 – Распределение больных ОКИ установленной этиологии (%)

### 3.2 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций, вызванных вирусами

Этиологическая структура кишечных инфекций 1-й группы представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура острых кишечных инфекций вирусной этиологии (1-я группа, n=51)

Этиология	n	%
Norovirus	33	64,7%
Rotavirus	9	17,6%
Astrovirus	4	7,8%
Adenovirus	2	3,9%
Adenovirus + Norovirus	2	3,9%
Astrovirus + Norovirus	1	2,0%

Среди пациентов 1-й группы с ОКИ вирусной этиологии, 41 пациента (80,4%) были направлены в стационар терапевтом из поликлиники по месту жительства с диагнозом острой кишечной инфекции, в 2 случаях с подозрением на пищевую токсикоинфекцию, 6 пациентов – с обострением хронического гастрита и в 2

случаях – обострением хронического холецистита. Самостоятельно в приемный покой обратились 45,1 % пациентов с жалобами на повышение температуры и многократный жидкий стул. В стационар больные поступали в первые два дня болезни (в среднем на  $1,8 \pm 0,2$  день).

Из анамнеза жизни у 16 пациентов (31,4 %) имелись сопутствующие хронические соматические заболевания, в том числе у 21,6 % – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка).

Из эпидемиологического анамнеза установлено, что накануне заболевания 9 пациентов (17,6 %) имели контакт с инфекционным больным, 8 (15,7 %) посещали пункты общественного питания, 6 (11,8 %) не исключали употребление в пищу продуктов с нарушением сроков хранения (молоко и молочные продукты), 5 (9,8 %) – картофельное пюре с добавлением молока, 5 человек (9,8 %) пьют регулярно водопроводную воду и 2 пациента (3,9 %) накануне болезни употребляли полуфабрикаты, приобретенные в магазине.

Острое начало заболевания с повышения температуры от 37 градусов и более и рвоты с частотой от 1 до 10 раз в сутки отмечали 33 пациента (64,7 %), 12 (23,5 %) пациентов отмечали только лихорадку без сопутствующей рвоты и 4 человека (7,8 %) – только рвоту на фоне нормальной температуры. В течение всего периода болезни у 35,3 % пациентов температура достигала субфебрильных цифр, у 52,9 % – фебрильных и у 5 пациентов (9,8 %) температура тела составляла от 39,0 до 40<sup>0</sup>С. Все больные указывали на жидкий стул в среднем  $7,04 \pm 0,5$  раз. При этом 11,8 % пациентов этой группы отмечали примесь слизи в стуле, 3,9 % пациентов указывали на зеленый оттенок стула. Боль в животе отмечали 41 (80,4 %) больных, из них боль в эпигастрии – 41,2 % пациентов, в мезогастррии – 23,5 %, по ходу тонкого кишечника – 21,6 % и боли в гипогастрии – 3,9 % пациентов (с признаками колита). Пациенты также предъявляли жалобы на общую слабость (96,1 %), снижение либо отсутствие аппетита (88,2 %), боль в мышцах и крупных суставах (72,5 %) и головную боль разлитого характера (47,1 %). Из общего числа 3 пациента (5,9 %) жаловались на боль и першения в горле, и один пациент на сухой кашель

максимально до 4 дней, данные признаки выявлены у пациентов с подтвержденной ротавирусной инфекцией.

При осмотре у 2 (3,9 %) больных выявлены пятнисто-папулезные высыпания на коже туловища и конечностях длительностью до 3 дней. У всех пациентов язык был обложен белым налетом. У 23,5 % пациентов встречалась болезненность в эпигастрии и мезогастррии и в 1 случае – в правой подвздошной области. У 5 больных (9,8 %) отмечено снижение АД (100/60 мм рт. ст. – 90/60 мм рт. ст.), у 82,4 % пациентов на высоте лихорадки тахикардия (ЧСС > 80 уд/мин).

При лабораторном обследовании: в показателях общего анализа крови на момент поступления у 17,6 % отмечен лейкоцитоз, у 9,8 % – лейкопения, в 41,1 % случаях нейтрофилез, у 13,7 % пациентов с повышением уровня гематокрита и СОЭ. Сочетание лейкоцитоза в сочетании с повышением гематокрита соответствует степени гиповолемии. Тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов до  $106 \times 10^9/\text{л}$  –  $173 \times 10^9/\text{л}$  установлена у 25,5 % пациентов. В показателях общего анализа мочи у 41,1 % – лейкоцитурия и протеинурия. Данные проявления были кратковременны при поступлении и наличии высокой температуры.

В копрограмме в 18 случаях (35,3 %) реакция была щелочной, у 21 пациента (41,2 %) – кислой, у 25 (49,0 %) – в большом количестве волокна перевариваемой клетчатки, у 8 пациентов (15,7 %) зерна крахмала в большом количестве. Стоит отметить, что у 8 заболевших (15,7 %), несмотря на вирусную этиологию кишечной инфекции, выявлены примесь слизи и / или крови, количество лейкоцитов в поле зрения было от 10-15 до 100 и более, что может быть объяснено развитием при вирусных ОКИ изменений в виде поверхностного минимально выраженного катарального колита с незначительной дистрофией эпителия [15] или возможной антибактериальной терапией, предшествующей заболеванию ОКИ, которая могла явиться фактором риска развития поражения толстого кишечника [72, 73].

Согласно клинико-лабораторным данным в 1-ой группе пациентов с ОКИ вирусной этиологии преобладали варианты в виде гастроэнтерита (54,9 %),

энтерита (27,5 %), гастроэнтероколита (15,7 %) и у 1 больного в виде энтероколита (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинические варианты вирусных ОКИ (n=51)

Клиническая форма ОКИ	N	%
Гастроэнтеритическая	28	54,9
Энтеритическая	14	27,5
Гастроэнтероколитическая	8	15,7
Энтероколитическая	1	2,0

На основании оценки общего состояния заболевших, уровня лихорадочной реакции, выраженности симптомов интоксикации, характера и частоты диареи у 58,8 % установлена среднетяжелая форма заболевания, и в 4 случаях (7,8 %) тяжелая.

У пациентов, имевших тяжелую форму болезни, температура в разгар болезни превышала  $39^{\circ}\text{C}$ , частота стула более 20 раз, тяжесть обусловлена признаками интоксикации и гиповолемии 3 степени.

Пациенты данной группы получали патогенетическую терапию с использованием адсорбентов (диоктаэдрический смектит или кремния диоксид коллоидный) [35], препараты, компенсирующие недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатин), регидратационную терапию перорально при легкой форме, при среднетяжелой и тяжелой форме парентерально (растворы кристаллоидов). Пациенты с признаками колита (при обнаружении в кале патологических примесей (слизи, крови) и/или большого количества лейкоцитов по результатам копрограммы) получали антибактериальную терапию (ципрофлоксацин). Средний койко-день составил  $5,3 \pm 0,3$  дня.

### 3.3 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций бактериальной этиологии

Этиологическая структура кишечных инфекций данной группы больных представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Структура острых кишечных инфекций бактериальной этиологии (2-я группа, n=41)

Этиология	n	%
Campylobacter spp.	19	46,4
Salmonella spp.	14	34,2
Shigella spp.	3	7,4
Campylobacter spp.+ Salmonella spp.	1	2,4
Salmonella spp.+Shigella spp.	1	2,4
Campylobacter spp.+Proteus vulgaris	1	2,4
Campylobacter spp +Staphylococcus aureus	1	2,4
Campylobacter spp.+Salmonella spp.+Proteus vulgaris	1	2,4

Наибольшее количество пациентов данной группы были доставлены в стационар скорой медицинской помощью (61,0 %), остальные обратились в приемный покой самостоятельно (14,6 %) и часть (24,4 %) были доставлены по направлению терапевта поликлиники. Среди пациентов 2-ой группы 51,2 % мужчин и 48,8 % женщин в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем  $33,3 \pm 1,9$  лет). Все пациенты жители города. Пациенты поступали в среднем на  $1,44 \pm 0,17$  день болезни.

Пациенты данной группы отмечали острое начало заболевания с повышения температуры (до  $38^{\circ}\text{C}$  – у 7 (17,1 %), от  $38^{\circ}\text{C}$  до  $39^{\circ}\text{C}$  – у 15 больных (36,6 %) и у 12 пациентов (29,3 %)  $39-40^{\circ}\text{C}$ ), у 2 пациентов повышения температуры не было. Кроме повышения температуры, все заболевшие предъявляли жалобы на жидкий стул (кашицеобразный, либо водянистый) от 1 до 15 раз, из них 51,2 % отмечали примеси слизи в стуле и 29,3 % пациентов указывали на зеленый оттенок стула, общую слабость (90,2 %), снижение либо отсутствие аппетита (95,1 %), тошноту с

последующей рвотой с частотой от 1 до 15 раз в сутки – 24 человека (53,7 %), боль в мышцах и суставах (68,3 %), головную боль разлитого характера (41,5 %). Боль в животе отмечали 95,1 % больных, из них на боль эпигастрии жаловались 34,1 % пациентов, в мезогастррии – 24,4 %, по ходу тонкого кишечника – у 12,2 %, в гипогастррии – у 7,3 % человек и 17,1 % случаев в эпигастрии и мезогастррии.

Из анамнеза жизни установлено, что у 11 человек (26,8 %) заболевание развилось на фоне хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) и у 5 пациентов (12,2 %) на фоне хронических соматических заболеваний вне обострения (хронический бронхит, гипертоническая болезнь, хронический вирусный гепатит С).

Из эпидемиологического анамнеза 11 человек (26,8 %) указывали на употребление готовой магазинной продукции (роллы, торты, курица гриль, фаст-фуд), 8 (19,5 %) человек накануне употребляли в сырые яйца, 7 (17,1 %) – мясные и рыбные продукты домашнего приготовления, 7 человек (17,1 %) – некипяченую воду, 3 (7,3 %) – молочную продукцию. Четыре пациента указали на контакт с больным острой кишечной инфекцией, у остальных пациентов эпидемиологический анамнез не установлен.

В приемном покое после осмотра врача инфекциониста установлен синдромальный диагноз ОКИ: гастроэнтерит у 16 (39,0 %) пациентов, энтероколит у 10 (24,4 %) и гастроэнтероколит у 2 (4,9 %). В 11 случаях (26,8 %) в приемном покое по клиническим и эпидемиологическим данным поставлен «сальмонеллез».

При осмотре у всех пациентов язык был обложен белым налетом, у 7 больных (17,1 %) отмечено снижение АД (100/60 мм рт. ст – 90/60 мм рт. ст.) и у 85,4 % пациентов на высоте лихорадки – тахикардия (ЧСС > 80 уд/мин).

В общем анализе крови на момент поступления у 31,7 % выявлено повышение количества лейкоцитов (от  $10,2 \times 10^9/\text{л}$  до  $21,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и нейтрофилов у 41,5 % и ускорение СОЭ – у 31,7 % заболевших, что является типичным для бактериальных инфекций. Повышение уровня гематокрита у 24,4 % отражает признаки гиповолемии и снижение количества тромбоцитов (до  $90 \times 10^9/\text{л}$  –  $174 \times$

10<sup>9</sup>/л) у 31,7 % пациентов – тяжесть состояния. В общем анализе мочи у 51,7 % пациентов такие признаки, как лейкоцитурия и протеинурия были при поступлении на фоне повышения температуры.

В копрограмме пациентов 2-ой группы с ОКИ бактериальной этиологии у 23 пациентов (56,1 %) реакция была щелочной, у 11 (26,8 %) – кислой. У 18 пациентов (43,9 %) в кале в большом количестве обнаружены волокна перевариваемой клетчатки и у 29 (70,7 %) – примесь слизи и / или крови и лейкоциты (от 35-40 до 100 и более в поле зрения), указывающие на наличие признаков инвазии в кишечную стенку – колит. Результаты бактериологического и серологического методов совпали с результатами метода ПЦР только у 5% и 3% пациентов соответственно, в подтверждении диагноза сальмонеллез. В структуре ОКИ бактериальной этиологии отмечено преобладание таких патогенов, как *Campylobacter spp.* (до 46,4%) и *Salmonella spp.* (34,2%) [121].

Согласно клинико-лабораторным данным во 2-ой группе пациентов с ОКИ бактериальной этиологии преобладали варианты болезни в виде энтероколита и гастроэнтероколита, реже гастроэнтерита и энтерита (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинические варианты ОКИ бактериальной этиологии (n=41)

Клинические варианты ОКИ	n	%
Гастроэнтеритический	6	14,6
Энтеритический	2	4,9
Гастроэнтероколитический	16	39
Энтероколитический	17	45,1

Среднетяжелая форма заболевания установлена у 82,9 % пациентов и только в 2 случаях (4,9 %) тяжелая.

Пациенты 2-й группы получали патогенетическую терапию с использованием адсорбентов (диоктаэдрический смектит или кремния диоксид коллоидный) [34], препаратов, компенсирующих недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатин), регидратационную терапию перорально при легком течении заболевания и

парентерально при среднетяжелой и тяжелой формах (кристаллоиды). Антибиотериальную терапию (ципрофлоксацин) получали 33 пациента (80,5 %), имевшие признаки колита, все остальные пациенты – препарат на основе лиофилизированных *Saccharomyces boulardii* (по 500 мг 2 раза в день).

В периоде реконвалесценции все основные клинические симптомы регрессировали, пациенты выписаны с выздоровлением. Средний койко-день составил  $6,3 \pm 0,4$  дня.

### 3.4 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций, вызванных микст-инфекцией

Этиологическая структура кишечных инфекций 3-й группы представлена в таблице 6. В равной степени выявлены сочетания норовирусной, ротавирусной и аденовирусной инфекции с кампилобактериозом.

Таблица 6 – Структура острых кишечных инфекций смешанной (бактериальной и вирусной) этиологии (3-я группа, n=12)

Этиология	N	%
Norovirus + <i>Staphylococcus aureus</i>	2	16,7
Norovirus + <i>Campylobacter</i> spp. + <i>Staphylococcus aureus</i>	1	8,3
Norovirus + <i>Campylobacter</i> spp.	2	16,7
Rotavirus+ <i>Campylobacter</i> spp.	2	16,7
Rotavirus + <i>Campylobacter</i> spp. + <i>Klebsiella</i> spp.	1	8,3
Rotavirus + <i>Klebsiella</i> spp.	1	8,3
Adenovirus + <i>Campylobacter</i> spp.	2	16,7
Adenovirus + Norovirus + <i>Shigella</i> spp.	1	8,3

Среди пациентов третьей группы были лица в возрасте от 18 до 69 лет (в среднем  $34,1 \pm 5,3$  лет), из них 75 % мужчины. В стационар больные поступили в первые 2 дня болезни (в среднем на  $1,1 \pm 0,3$  день). В данной группе пациентов 7 (58,3 %) были направлены в стационар с диагнозом острый гастроэнтерит, 2 (16,7 %) – с диагнозом пищевая токсикоинфекция и 3 (25 %) пациента – с подозрением на обострение хронического гастрита.

Из анамнеза жизни 4 пациентов (33,3 %) указали на имеющиеся хронические соматические заболевания, в том числе двое (16,7 %) на хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.

Среди пациентов данной группы преобладали городские жители (91,7 %).

При сборе эпидемиологического анамнеза 5 человек (41,7 %) накануне заболевания употребляли фаст-фуд или магазинные полуфабрикаты, 4 (33,3 %) пили некипяченую воду, 2 (16,7 %) пациента пили сырые яйца и два человека – молоко и молочные продукты.

Одиннадцать пациентов данной группы заболели остро с повышения температуры, из них у 8 (66,7 %) пациентов до 39,0<sup>0</sup>С и у 25 % - 39,0<sup>0</sup>С.

Помимо температуры пациенты жаловались на общую слабость (100 %), миалгии и артралгии в крупных суставах (83,3 %), головную боль (16,7 %) диффузного характера, рвоту (58,3 %), боль в животе и жидкий стул от 5 до 15 раз в сутки (100 %) и слизь в стуле отметили 25 % заболевших.

При объективном осмотре у всех пациентов язык был обложен белым налетом. При пальпации больные отмечали болезненность в эпигастрии (25 %), мезогастрии (33,3 %) и по ходу тонкого кишечника (50 %). У 1 пациента (8,3 %) снижение АД (80/50 мм рт. ст.) и на высоте лихорадки у 83,3 % – тахикардия.

В гемограмме лейкоцитоз выявлен у 1 пациента, нейтрофилез – у 25 % больных, повышение СОЭ и снижение тромбоцитов у равного количества пациентов (41,7 %). В общем анализе мочи у 50 % пациентов регистрировалась протеинурия и увеличение числа лейкоцитов.

В копрограмме у трех пациентов данной группы (25 %) реакция была щелочной, у 6 (50 %) в кале обнаружены в большом количестве волокна перевариваемой клетчатки, у 3 пациентов (25 %) в кале – зерна крахмала и у такого же количества пациентов – повышение лейкоцитов и эритроцитов более 100 в поле зрения.

В данной группе пациентов также преобладал гастроэнтеритический вариант, реже энтеритический и гастроэнтероколитический (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинические варианты смешанных форм ОКИ (n=13)

Клинические варианты	N	%
Гастроэнтеритический	6	50
Энтеритический	3	25
Гастроэнтероколитический	3	25

Заболевание у 58,3 % протекало в среднетяжелой форме и у остальных – в тяжелой.

Пациенты 3-й группы также получали патогенетическую терапию с использованием энтеросорбентов (диоктаэдрический смектит или кремния диоксид коллоидный) [34], препаратов, компенсирующих недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатин). Все пациенты получали внутривенно регидратационную и дезинтоксикационную терапию. Три пациента с гастроэнтероколитической формой получали антибиотикотерапию (ципрофлоксацин). Средний койко-день составил  $5,6 \pm 0,6$  дня. Исходя из ранее представленных данных [72] отмечено, что для НВИ, и АднВИ инфекций при первичном инфицировании характерно наличие с большой долей вероятности (коэффициент сочетанных форм от 0,9 до 1,8) сочетания с другими возбудителями ОКИ. Таким образом, сочетанные ОКИ регистрируются с одинаковой частотой. Так среди вирусных агентов первое место занимает НВИ и РВИ, среди бактериальных – кампилобактер, и как следствие, наиболее частой формой сочетанных форм является сочетанная форма НВИ и кампилобактериоза. Среди вирусных ОКИ наиболее значимыми этиологическими факторами являются РВИ и НВИ инфекции. Установлено сочетание НВИ и АднВИ при одновременном заражении двумя вирусными агентами и одновременным заражением с шигеллами. При сочетанных вирусно-бактериальных инфекциях достоверно чаще отмечали рвоту, как единственный симптом, в дебюте ОКИ, для которых предполагаемым путем передачи возбудителя был пищевой.

### **3.5 Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций неустановленной этиологии**

Среди пациентов 4-ой группы было 49,3 % женщин и 50,7 % мужчин, в возрасте от 18 до 69 лет (в среднем  $34,6 \pm 1,5$  лет). В стационар больные поступали чаще всего в первые 2 дня болезни (в среднем на  $1,6 \pm 0,2$  день).

Из анамнеза жизни 31 пациент (42,5 %) имели сопутствующие хронические заболевания, в том числе 27,4 % хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Из эпиданамнеза накануне заболевания 2 пациента (2,7 %) были в контакте с больным кишечной инфекцией, 17 (23,3 %) посещали места общественного питания, 3 пациента (4,1 %) перед заболеванием ели сырые яйца, 9 (12,3 %) - копченые продукты и 5 (6,8 %) пили молоко и кисломолочные продукты.

При поступлении 69 (94,5 %) пациентов предъявляли жалобы на общую слабость и 26 (35,6 %) – головную боль. У 30 (41,1 %) больных температура тела была менее  $38,0^{\circ}\text{C}$ , у 31 (42,5 %) пациентов – до  $37,5^{\circ}\text{C}$  и у 12 (16,4 %) заболевших температура тела была  $38,0^{\circ}\text{C}$  и более. Пять (6,8 %) пациентов при поступлении жаловались на першение в горле и затруднение носового дыхания.

Помимо рвоты, у 43 (58,9 %) больных был жидкий стул, из них у большинства 42 (57,5 %) стул менее 10 раз в сутки, у 15 (20,5 %) 15-20 раз в сутки. При этом у 20,5 % с примесью слизи в стуле и 6,8 % пациентов указывали на зеленый оттенок стула. Боль в животе отмечали 63 (86,3 %) больных: с локализацией по ходу всего кишечника (у 19,2 %), в мезогастррии (у 38,4 %), эпигастррии (у 41,1 %) и реже в правой и левой подвздошных областях (у 17,8 %). У всех пациентов язык был обложен белым налетом. У 10 больных (13,7 %) отмечены снижение АД ( $100/60$  мм рт. ст –  $80/60$  мм рт. ст.) и на высоте лихорадки тахикардия (67,1 %).

В общем анализе крови на момент поступления у 30,1 % выявлен лейкоцитоз и у 6,8 % – лейкопения, у 24,6 % – нейтрофилез, у 21,9 % – повышение уровня гематокрита, у 42,4 % повышение СОЭ и у 13,6 % – тромбоцитопения (до  $60 \times 10^9/\text{л}$

–  $173 \times 10^9/\text{л}$ ). В общем анализе мочи регистрировались лейкоцитурия и протеинурия у 32,8 % пациентов.

В копрограмме пациентов с ОКИ неустановленной этиологии в 38 случаях из 71 (53,5 %) реакция кала была щелочной, у 21 пациента из 71 (28,8 %) – кислой, у 33 пациентов (45,2 %) в кале обнаружены в большом количестве волокна перевариваемой клетчатки, у 7 пациентов (9,5 %) – зерна крахмала в большом количестве и у 15 (20,5 %) заболевших – примесь слизи.

Согласно клинико-лабораторных данных в данной группе пациентов преобладали варианты в виде гастроэнтерита, энтероколита, реже энтерита и гастроэнтероколита (Таблица 8). Среднетяжелая форма болезни установлена у 58,9 % пациентов, у остальных заболевание протекало в легкой форме.

Таблица 8 – Клинические варианты не уточненных ОКИ (n=73)

Клинические варианты ОКИ	n	%
Гастроэнтеритический	34	46,5
Энтеритический	12	16,4
Гастроэнтероколитический	8	10,9
Энтероколитический	19	26

Пациенты этой группы также получали патогенетическую терапию с использованием энтеросорбентов (диоктаэдрический смектит или кремния диоксид коллоидный) [34], препаратов, компенсирующих недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (панкреатин), регидратационную терапию перорально при легком течении заболевания и парентерально при среднетяжелой форме (кристаллоиды). Антибактериальные препараты (ципрофлоксацин) получали 39 пациентов (53,4 %) у которых при поступлении выявлены признаки колита (в кале примеси слизи, крови и большое количество лейкоцитов по результатам копрограммы). Пациенты выписаны с выздоровлением. Средний койко-день составил  $6,0 \pm 0,3$  дня.

## Резюме

Впервые в Алтайском крае проанализированы результаты лабораторного обследования пациентов, в том числе, и с использованием метода ПЦР с приведенным перечнем патогенов в этиологической расшифровке ОКИ. Включение метода ПЦР с помощью тест-системы «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» (Россия) в алгоритм обследования пациентов с ОКИ в условиях инфекционного отделения городской больницы на территории Алтайского края позволило определить этиологию заболевания у 54,8 % пациентов, из них у 49 % установлены вирусные ОКИ, у 39,4 % пациентов – бактериальные и у 11,5 % ОКИ сочетанной (вирусно-бактериальной) этиологии. Результаты бактериологического метода позволили подтвердить диагноз у 11 % пациентов и серологического метода у 3 % пациентов и совпали с результатами метода ПЦР в диагностике сальмонеллеза.

В структуре ОКИ бактериальной этиологии отмечено преобладание таких патогенов, как *Campylobacter spp.* (46,3 %) и *Salmonella spp.* (34,2 %). Диагноз кампилобактериоз у всех пациентов подтвержден только методом ПЦР, при бактериологическом исследовании кала обнаружить данного возбудителя ни в одном случае заболевания не удалось.

В результате проведенного обследования на имеющемся перечне лабораторных исследований этиология ОКИ не установлена у 73 пациентов (41,2 %). Полученные результаты показали преимущества использования молекулярно-генетического метода ПЦР (тест-системы «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» (Россия)), который позволил определить этиологическую структуру острых кишечных инфекций в условиях инфекционного отделения городской больницы, что в свою очередь влияет на своевременность и адекватность лечебных мероприятий.

### 3.6 Клинико-лабораторные проявления острой кишечной инфекции, вызванной бактериями из рода *Campylobacter*

Одним из сравнительно новых возбудителей ОКИ бактериальной этиологии является *Campylobacter spp.* Со времени первого упоминания о них и до сегодняшнего дня *Campylobacter spp.* «проделали большой путь» от малозначимых до имеющих значительный удельный вес в этиологической структуре ОКИ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *Campylobacter* широко распространен во всех регионах мира и является одной из четырех основных причин диарейных болезней во всем мире. Кампилобактерии требуют соблюдения определенных условий для их выделения и культивирования. Эти микроорганизмы могут расти только на средах, обогащенных специфической добавкой, при определенном температурном диапазоне культивирования и соблюдении капнофильных условий. На сегодняшний день распространенность кампилобактериозов до конца не изучена. В связи с трудностями лабораторной диагностики и малой частотой регистрации этой инфекции, ее клиническая картина требует актуализации и дополнений.

Диагноз кампилобактериоз был установлен у 26 стационарных пациентов. Стоит отметить, что все случаи кампилобактериоза в данном исследовании были верифицированы с помощью молекулярно-генетического метода исследования. По результатам бактериологического исследования кала роста микрофлоры не выявлено. С учетом этиологии заболевания и наличия сопутствующих микроорганизмов все пациенты были условно разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа: пациенты с моноинфекцией кампилобактериоз ( $n = 12$ ) и 2-я подгруппа – пациенты с микст-инфекцией кампилобактериоз в сочетании с другими микроорганизмами ( $n = 14$ ). В виде микст-инфекции *Campylobacter spp.* был диагностирован в сочетании с другими бактериальными агентами (*Salmonella spp.*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) и вирусами (Norovirus, Rotavirus, Adenovirus). Чаще всего было диагностировано сочетание Norovirus + *Campylobacter spp.* – 4 пациента, остальные комбинации встречались 1-2 раза.

В стационар большинство пациентов (88,5 %) были доставлены по скорой медицинской помощи. В большинстве случаев (73,1 %) пациенты поступили в стационар с предварительным синдромальным диагнозом, отражающим инфекционный генез болезни и уровень поражения желудочно-кишечного тракта, установленный врачом скорой помощи на основании жалоб пациентов и данных осмотра (острый гастроэнтерит, острый гастроэнтероколит, острый энтероколит). В 11,5 % случаев пациенты были направлены с диагнозом «обострение хронического гастрита» и по одному случаю – с предварительным диагнозом пищевая токсикоинфекция и сальмонеллез. Остальные 11,5 % заболевших самостоятельно обратились в инфекционный стационар. Все пациенты поступили в инфекционные отделения в течение первых двух дней болезни (в среднем на  $1,46 \pm 0,22$  день болезни). Трудности в формулировании предварительного диагноза на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи, вероятно, были связаны с неполным сбором эпидемиологического анамнеза, отсутствием указания на цикличность течения болезни и дефектами при объективном осмотре пациентов (пальпация живота).

Среди пациентов с установленным диагнозом кампилобактериоз были лица в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст  $33,9 \pm 2,1$  года), из них 15 мужчин (57,7 %, средний возраст  $28,1 \pm 1,5$  лет) и 11 женщин (42,3 %, средний возраст  $34,7 \pm 4,4$  лет). Достоверных отличий по полу и возрасту не отмечено. По характеру занятости большинство пациентов имели постоянное место работы или учебы (69,2 %), были женщины, находящиеся в декретном отпуске (9 % от состава женщин), пенсионеры и неработающие люди (26,9 %).

Из анамнеза жизни 7 пациентов (26,9 %) указали на наличие хронических заболеваний, в том числе 5 человек (19,2 %) наблюдались с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит), которые могут являться одними из ключевых факторов риска развития острых кишечных инфекций.

Выявление случаев кампилобактериоза среди обследуемых больных с ОКИ регистрировали в течение всего года, без отличия по частоте числа случаев по

сезонам года ( $p > 0,05$ ). При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что накануне заболевания 2 пациента (7,7 %) имели контакт с больным кишечной инфекцией, 6 человек (23,1 %) посещали заведения общественного питания и 10 человек (38,5 %) пили некипяченую водопроводную воду.

У 100,0 % пациентов отмечено острое начало заболевания, из них 96,2 % пациентов (25 человек) с появления лихорадочной реакции. В интервале 37,0 – 37,9<sup>0</sup> С у 2 пациентов (7,7 %), с 38,0 – 38,9<sup>0</sup> С – у 16 (61,5 %) пациентов, 39,0<sup>0</sup> С и более установлено у 7 человек (26,9 %), но температура в этих случаях не превышала 39,7<sup>0</sup> С. Повышение температуры сопровождалось явлениями интоксикации с жалобами на общую слабость, вялость, снижение аппетита, миалгии и артралгии, преимущественно в крупных суставах и умеренной бледностью кожных покровов. В начальном периоде заболевания 50 % пациентов отмечали рвоту от 1 до 10 раз за сутки, которая возникала в первый день болезни одновременно с диарей, либо предшествовала ей.

В периоде разгара заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы у 1 пациента (3,8 %) отмечены гипотензия и на высоте лихорадки у 23 (88,5 %) человек – тахикардия и 2 степень гиповолемии.

Со стороны желудочно-кишечного тракта при объективном осмотре у всех пациентов язык был обложен белым налетом. Все больные жаловались на жидкий стул с частотой до 15 раз в сутки (в среднем  $8,1 \pm 0,9$  раза). Наличие примеси слизи в стуле отметили 10 (38,5 %) человек. На наличие боли в животе указывали 24 (92,3 %) больных, из них 6 (23,1 %) пациентов на локализацию боли в эпигастрии, 6 (23,1 %) – в мезогастррии, 4 пациента (15,4 %) – на сочетанную боль в эпигастрии и мезогастррии, 2 человека (7,7 %) на боль в околопупочной области и только 2 (7,7 %) на болевые ощущения в гипогастрии.

В общем анализе крови на момент поступления в стационар у 8 (30,8 %) пациентов были признаки умеренного лейкоцитоза с нейтрофилезом и повышение скорости оседания эритроцитов в первые 1-3 суток заболевания с более тяжелым течением болезни.

По результатам копрограммы у 11 (42,3 %) пациентов – щелочная реакция, у 9 пациентов (34,6 %) – кислая, у 16 пациентов (61,5 %) в большом количестве выявлены волокна перевариваемой клетчатки, что указывало на ускоренный пассаж пищи по кишечнику и снижение кислотности желудочного сока. У 5 пациентов (19,2 %) обнаружены в большом количестве зерна крахмала. Стоит отметить, что у 10 заболевших (38,5 %) в каловых массах выявлены примеси слизи и / или крови. Количество лейкоцитов в поле зрения от 10 и более выявлены у 9 пациентов (34,6 %), что указывает на вовлечение у них в патологический процесс толстой кишки. При микроскопии кала в группах исследования исключены паразитарные инвазии.

На основании клинико-лабораторных данных установлено, что у большинства пациентов кампилобактериоз соответствовал инвазивному типу диареи с вовлечением в процесс толстого отдела кишечника с клиническими проявлениями гастроэнтероколита (69,2 %) и энтероколита (23,1 %), реже с поражением верхних отделов ЖКТ. Достоверных связей характера течения заболевания с полом и возрастом не выявлено.

С учетом состояния больных, выраженности симптомов интоксикации и высоты лихорадки, характера и частоты диареи у 76,9 % пациентов определено среднетяжелая форма заболевания и у одного пациента – тяжелая с частотой стула более 20 раз за сутки, температурой тела выше 39С, признаками гиповолемии 2-3 ст. У остальных 5 пациентов (19,2 %) заболевание протекало в легкой форме.

Лечение пациентов в условиях стационара проводили в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным острыми кишечными инфекциями с учетом степени тяжести. Пациенты с признаками колита (46,2 % пациентов) принимали в качестве этиотропной терапии фторхинолоны (ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в день, 5–7 дней). Пациентам без признаков инвазии возбудителя в кишечную стенку назначали препарат на основе *Saccharomyces boulardii* (по 250 мг 2 раза в день). Всем пациентам проводили патогенетическую терапию (сорбенты или цитопротекторы).

Регидратационная терапия при легкой степени течения болезни проводилась препаратом для пероральной регидратации (регидрон), при среднетяжелых и тяжелой формах – внутривенно. В среднем, с учетом клинических симптомов и тяжести состояния, парентеральная коррекция водно-электролитного баланса проводилась пациентам в течение  $2,8 \pm 0,6$  дней. При болевом синдроме применяли спазмолитики (дротаверин и др.). По результатам проведенного лечения у всех больных отмечено купирование клинических проявлений. Продолжительность стационарного лечения составила от 2 и до 8 дней (в среднем  $5,8 \pm 0,4$  дня).

При сравнении пациентов с кампилобактериозом без выявленных других возбудителей с кампилобактериозом с выявленными другими возбудителями статистически достоверных связей не выявлено.

*Клинический пример:*

**Пациент К. 28 лет** доставлен в инфекционный стационар бригадой скорой медицинской помощи (СМП) 10.09.2019 г. на 2 день болезни. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, повышение температуры тела до  $38,8^{\circ}\text{C}$ , обильный водянистый стул со слизью с частотой более 15-20 раз за сутки и болью в мезогастррии. Заболел 2 дня назад, частый жидкий водянистый стул, в течение дня до 15-20 раз, к вечеру повышение температуры тела до  $38^{\circ}\text{C}$ , на следующий день температура с утра до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , стул жидкий, принял полисорб однократно, парацетамол, температура кратковременно снизилась, затем поднялась более  $39,5^{\circ}\text{C}$ , и боли в правой подвздошной области, вызвал СМП, доставлен в инфекционное отделение. Из эпидемиологического анамнеза установлено, что за 3 дня до начала болезни ел шашлык из свинины. При объективном осмотре в приемном покое: состояние средней степени тяжести - температура  $38,9^{\circ}\text{C}$ , ЧСС - 107 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, живот мягкий, болезненный при пальпации в околопупочной области и правой подвздошной области. В приемном покое пациенту выставлен диагноз: A02.9 Сальмонеллезная инфекция неуточненная? Острый энтерит, средней степени тяжести. По результатам общего анализа крови, биохимического анализа крови отклонений от референтных значений не выявлено. В копрограмме – увеличение количества лейкоцитов (более 100 в п/зрения), эритроцитов (более 100 в п/зрения),

реакция кала – щелочная, примесь слизи. На 4-й день получен отрицательный результат бактериологического анализа кала на шигеллы, сальмонеллы, УПФ. Методом молекулярно-генетической диагностики выявлена ДНК *Campylobacter spp.* Пациент получал парентерально регидратационную, дезинтоксикационную терапию полийонными растворами, адсорбент и цитопротектор (смектит), противодиарейный препарат (Энтерол), в связи с сохраняющейся лихорадкой, наличием синдрома колита по результатам копрограммы был назначен антибактериальный препарат (ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день, 5 дней). На 3 день отмечен регресс клинической симптоматики: улучшилось общее самочувствие, на 2-й день нормализовалась температура тела, диарея и болевой синдром купированы на 3-й день лечения в стационаре. Выписан на 6 день.

### Резюме

Впервые в Алтайском крае в условиях стационара установлен кампилобактериоз. Молекулярно-генетический метод – полимеразной цепной реакции в сравнении с бактериологическим методом исследования показал высокую диагностическую значимость выявления кампилобактериоза. При бактериологическом исследовании кала ни в одном случае подтвердить данное заболевание не удалось, что показывает необходимость включения в комплексное обследование пациентов с ОКИ метода ПЦР с детекцией данного патогена. В ходе анализа клинического течения заболевания установлено, что для течения кампилобактериоза, не зависимо от сочетания его с другими патогенами, характерны: острое начало с одновременным развитием лихорадочно-интоксикационного и диарейного синдромов и в большинстве случаев с развитием инвазивного типа диареи с преимущественным вовлечением в патологический процесс толстого отдела кишечника в виде гастроэнтероколита (69,2 %) и энтероколита (23,1 %) и с типичными изменениями в копрограмме (примесь слизи, лейкоциты). Среди обследованных пациентов случаев тяжелого или осложненного течения заболевания не установлено.

## **ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭТИОЛОГИИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

### **4.1 Сравнительная характеристика острых кишечных инфекций в группах исследования**

Полученные исходные данные представлены в виде таблиц с количественными и качественными показателями, были разделены по этиологии на подгруппы: вирусная (группа 1), бактериальная (группа 2) и смешанной этиологии (группа 3).

При анализе ОКИ вирусной и бактериальной этиологии (Таблица 9) получены следующие отличия: у пациентов с бактериальными ОКИ реже заболевание протекало в виде гастроэнтерита, это было более характерно для вирусных ОКИ ( $p = 0,006$ ), с большей кратностью диареи ( $p = 0,016$ ), с наличием патологических примесей в кале ( $p < 0,001$ ). У пациентов с бактериальными ОКИ чаще в общем анализе крови отмечали увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов ( $p = 0,006$ ), общего количества лейкоцитов ( $p = 0,006$ ) и ускорение СОЭ ( $p < 0,001$ ). Больше количество эритроцитов ( $p < 0,001$ ), крови в кале ( $p < 0,001$ ) и прочих включений в копрограмме ( $p = 0,008$ ), которые были сопряжены с более тяжелым течением болезни ( $p < 0,002$ ).

Степень тяжести у пациентов с бактериальными инфекциями была достоверно тяжелее (чаще наблюдалась средняя), чем у пациентов с вирусными инфекциями ( $p < 0,002$ ), они дольше находились на стационарном лечении ( $p = 0,010$ ).

Таблица 9 – Достоверность различий между ОКИ вирусной (группа 1, n = 51) и бактериальной (группа 2, n = 41) этиологии

Фактор	Группа 1 (M ± σ, %) (n = 51)	Группа 2 (M ± σ, %) (n = 41)	t- Стьюдента	Chi- square	p
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	33,88 ± 15,96	33,29 ± 11,94	0,196		0,845
Пол (ж)	52,9	48,8		0,157	0,426
Место жительства (город)	92,2	97,6		1,292	0,256
Занятость (работающие)	56,9	70,7		1,876	0,124
Д+	19,6	17,1		0,097	0,486
День заболевания при поступлении	1,37 ± 1,51	1,44 ± 1,07	-0,238		0,813
Длительность госпитализации, дней	5,12 ± 1,87	6,29 ± 2,41	-2,63		0,010 *
Диагноз при поступлении: Сальмонеллез, %	0	26,8		15,54	<0,001 *
Гастроэнтерит, %	70,6	39,0		9,21	0,002 *
Энтероколит, %	19,6	24,4		0,306	0,381
ПТИ, %	7,8	7,3		0,009	0,621
Из эпиданамнеза: питание в общепите, %	15,7	19,5		0,232	0,417
Употребление: мясомолочных блюд, %	23,5	24,4		0,009	0,557
овощей/фруктов, %	11,8	7,3		0,509	0,364
рыбных блюд, %	5,9	4,9		0,045	0,603
блюд из яиц, %	7,8	19,5		2,729	0,090
сырой воды, %	9,8	17,1		1,059	0,236
контакт с больным ОКИ, %	17,6	9,8		1,166	0,220
Клинические признаки: головная боль, %	47,1	41,5		0,288	0,373
слабость, %	96,1	90,2		1,269	0,241

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
температура тела, С	37,88 ± 0,81	38,45 ± 0,83	-3,30		0,001 *
катаральные проявления, %	7,8	0		3,362	0,089
частота рвоты	4,31 ± 4,26	2,68 ± 3,61	1,952		0,054
боли в эпигастрии, %	41,2	51,2		0,924	0,226
боли в мезогастррии, %	23,5	41,5		3,387	0,053
боли в гипогастрии, %	3,9	7,3		0,510	0,397
боли по ходу кишечника, %	21,6	12,2		1,390	0,184
частота диареи	7,04 ± 3,6	9,40 ± 5,53	-2,46		0,016 *
снижение АД, %	3,9	4,9		0,050	0,605
ЧСС, уд в мин	93,28 ± 15,14	95,12 ± 15,24	-0,58		0,563
Наличие патологических примесей в кале, %	11,8	51,2		17,063	<0,001 *
Общий анализ крови: палочкоядерные, %	5,92 ± 3,70	8,83 ± 6,08	-2,83		0,006 *
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,99 ± 3,21	9,05 ± 3,80	-2,82		0,006 *
средний объем эритроцита, фл	91,25 ± 11,00	92,61 ± 6,47	- 0,669		0,505
среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	28,61 ± 2,40	29,13 ± 2,30	- 1,032		0,305
гематокрит, %	44,05 ± 5,29	43,54 ± 5,87	0,418		0,677
гемоглобин, г/л	135,82 ± 17,52	138,20 ± 18,33	-0,63		0,529
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	212,98 ± 53,81	209,22 ± 62,37	0,310		0,757
СОЭ, мм/ч	8,12 ± 5,92	13,68 ± 9,93	-3,31		<0,001 *
Копрограмма: эритроциты, %	7,61 ± 24,66	55,73 ± 48,82	-6,14		<0,001 *
примеси крови, %	15,7	63,4		22,22	<0,001 *
реакция щелочная, %	35,3	56,1		3,982	0,037*

## Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
реакция кислая, %	41,2	26,8		2,062	0,112
реакция нейтральная, %	23,5	17,1		0,578	0,310
наличие перевариваемой клетчатки, %	49,0	41,5		0,523	0,304
наличие неперевариваемой клетчатки, %	84,3	61,0		6,42	0,011*
прочее, %	20,0	51,2		9,78	0,002 *
Степень тяжести					
легкая	78,4%	43,9%		12,53	0,002 *
средней степени тяжести	21,6%	51,2%			
тяжелая	0%	4,9%			
Примечание: * — достоверные результаты, $p < 0,05$					

Из таблиц 10 и 11 следует отметить, что между группами вирусной и смешанной этиологии, так и в группах ОКИ бактериальной и смешанной этиологии статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 10 – Достоверность различий ОКИ вирусной (группа 1,  $n = 51$ ) и смешанной (группа 3,  $n = 12$ ) этиологии

Фактор	Группа 1 ( $M \pm \sigma$ , %) ( $n = 51$ )	Группа 3 ( $M \pm \sigma$ , %) ( $n = 12$ )	t- Стьюдента	Chi- square	p
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	33,88 ± 15,96	34,08 ± 18,41	-0,038		0,970
Пол (ж)	52,9	25,0		3,041	0,076
Место жительства (город)	92,2	91,7		0,003	0,666
Занятость (работающие)	56,9	41,7		0,903	0,264
Д+	19,6	8,3		0,857	0,326
День заболевания при поступлении	1,37 ± 1,51	1,08 ± 1,08	0,625		0,534

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6
Длительность госпитализации, дней	5,12 ± 1,87	5,58 ± 2,15	-0,75		0,454
Диагноз при поступлении:					
Сальмонеллез, %	0	0			
Гастроэнтерит, %	70,6	58,3		0,673	0,310
Энтероколит, %	19,6	16,7		0,054	0,590
ПТИ, %	7,8	25		2,895	0,120
Из эпиданамнеза:					
питание в общепите, %	15,7	25		0,348	0,585
Употребление:					
мясомолочных блюд, %	23,5	0		3,488	0,059
овощей/фруктов, %	11,8	8,3		0,116	0,600
рыбных блюд, %	5,9	0		0,741	0,524
блюд из яиц, %	7,8	16,7		0,878	0,320
сырой воды, %	9,8	33,3		4,392	0,058
контакт с больным ОКИ, %	17,6	0		2,471	0,129
Клинические признаки:					
головная боль, %	47,1	16,7		3,702	0,051
слабость, %	96,1	100		0,486	0,653
температура тела, С	37,88 ± 0,81	38,33 ± 0,69	-1,788		0,079
катаральные проявления, %	7,8	0		1,005	0,420
частота рвоты	4,31 ± 4,26	2,58 ± 2,71	1,34		0,185
боли в эпигастрии, %	41,2	25		1,079	0,243
боли в мезогастррии, %	23,5	33,3		0,493	0,357
боли в гипогастрии, %	3,9	0		0,486	0,653
боли по ходу кишечника, %	21,6	50		3,895	0,055
частота диареи	7,04 ± 3,6	7,42 ± 6,13	-0,282		0,779
снижение АД, %	3,9	8,3		0,417	0,476
ЧСС, уд в мин	93,28 ± 15,14	96,58 ± 11,74	-0,707		0,482

## Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6
Наличие патологических примесей в кале, %	11,8	25		1,39	0,226
Общий анализ крови: палочкоядерные, %	5,92 ± 3,70	5,58 ± 3,65	0,286		0,776
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,99 ± 3,21	7,00 ± 1,82	-0,12		0,991
средний объем эритроцита, фл	91,25 ± 11,00	92,73 ± 3,52	-0,437		0,664
среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	28,61 ± 2,40	28,89 ± 1,01	-0,384		0,702
гематокрит, %	44,05 ± 5,29	43,31 ± 4,79	0,424		0,673
гемоглобин, г/л	135,82 ± 17,52	136,08 ± 17,01	-0,046		0,963
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	212,98 ± 53,81	182,67 ± 46,96	1,795		0,078
СОЭ, мм/ч	8,12 ± 5,92	10,42 ± 8,80	-1,092		0,279
Копрограмма: эритроциты, %	7,61 ± 24,66	26,25 ± 44,58	-1,985		0,052
примеси крови, %	15,7	25		0,585	0,348
реакция щелочная, %	35,3	25		0,463	0,376
реакция кислая, %	41,2	50		0,747	0,405
реакция нейтральная, %	23,5	25		0,012	0,590
наличие перевариваемой клетчатки, %	49,0	50		0,004	0,602
наличие неперевариваемой клетчатки, %	84,3	91,7		0,429	0,451
прочее, %	20,0	14,7		2,477	0,117
Степень тяжести легкая средней степени тяжести тяжелая	78,4% 21,6% 0%	41,7% 50% 8,3%		8,998	0,111
Примечание: * — достоверные результаты, p < 0,05					

Таблица 11 – Достоверность различий между ОКИ бактериальной (группа 2, n = 41) и смешанной (группа 3, n = 14) этиологии

Фактор	Группа 2 (M ± σ, %) (n = 41)	Группа 3 (M ± σ, %) (n = 12)	t- Стьюдента	Chi- square	p
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	33,29 ± 11,94	34,08 ± 18,41	-0,177		0,860
Пол (ж)	48,8	25,0		2,137	0,129
Место жительства (город)	96,7	91,7		0,888	0,405
Занятость (работающие)	70,7	41,7		3,410	0,068
Д+	17,1	8,3		0,553	0,412
День заболевания при поступлении	1,44 ± 1,07	1,08 ± 1,08	1,007		0,318
Длительность госпитализации, дней	6,29 ± 2,41	5,58 ± 2,15	0,917		0,364
Диагноз при поступлении: Сальмонеллез, %	26,8	0		4,063	0,041
Гастроэнтерит, %	39,0	58,3		1,409	0,196
Энтероколит, %	24,4	16,7		0,316	0,449
ПТИ, %	7,3	25		2,891	0,121
Из эпиданамнеза: питание в общепите, %	19,5	25		0,170	0,479
Употребление: мясомолочных блюд, %	24,4	0		3,607	0,057
овощей/фруктов, %	7,3	8,3		0,014	0,654
рыбных блюд, %	4,9	0		0,608	0,595
блюд из яиц, %	19,5	16,7		0,049	0,597
сырой воды, %	17,1	33,3		1,492	0,203
контакт с больным ОКИ, %	9,8	0		1,266	0,346
Клинические признаки: головная боль, %	41,5	16,7		2,482	0,106
слабость, %	90,2	100		1,266	0,346

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6
температура тела, С	38,45 ± 0,83	38,33 ± 0,69	0,429		0,670
катаральные проявления, %	0	0			
частота рвоты	2,68 ± 3,61	2,58 ± 2,71	0,088		0,630
боли в эпигастрии, %	51,2	25		2,576	0,100
боли в мезогастрii, %	41,5	33,3		0,743	0,438
боли в гипогастрии, %	7,3	0		0,931	0,455
боли по ходу кишечника, %	12,2	50		8,067	0,010
частота диареи	7,04 ± 3,6	7,42 ± 6,13	- 0,282		0,779
снижение АД, %	4,9	8,3		0,208	0,545
ЧСС, уд в мин	95,12 ± 15,24	96,58 ± 11,74	- 0,306		0,761
Наличие патологических примесей в кале, %	51,2	25		2,576	0,100
Общий анализ крови: палочкоядерные, %	8,83 ± 6,080	5,58 ± 3,65	1,751		0,086
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,05 ± 3,80	7,00 ± 1,82	1,801		0,078
средний объем эритроцита, фл	92,61 ± 6,47	92,73 ± 3,52	- 0,056		0,956
среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,14 ± 2,30	28,89 ± 1,01	0,341		0,735
гематокрит, %	43,54 ± 5,87	43,31 ± 4,79	0,119		0,906
гемоглобин, г/л	138,20 ± 18,332	136,08 ± 17,01	0,356		0,723
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	209,22 ± 62,37	182,67 ± 46,96	1,362		0,179
СОЭ, мм/ч	13,68 ± 9,93	10,42 ± 8,80	1,026		0,310
Копрограмма: эритроциты, %	55,73 ± 48,82	26,25 ± 44,58	1,874		0,067
примеси крови, %	63,4	25		5,529	0,021
реакция щелочная, %	56,1	25		3,592	0,057



Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
День заболевания при поступлении	1,46 ± 1,10	1,47 ± 1,49	0,050		0,960
Длительность госпитализации, дней	5,85 ± 1,83	5,78 ± 2,61	-0,134		0,894
Диагноз при поступлении: сальмонеллез, %	3,8	7,9		0,548	0,402
гастроэнтерит, %	69,2	55,6		1,681	0,139
энтероколит, %	23,1	24,5		0,025	0,548
ПТИ, %	3,8	7,9		0,548	0,402
Из эпиданамнеза: питание в общепите, %	23,1	20,5		0,087	0,472
Употребление: мясомолочных блюд, %	23,1	21,2		0,047	0,503
овощей/фруктов, %	3,8	12,6		1,689	0,168
рыбных блюд, %	3,8	5,3		0,097	0,609
блюд из яиц, %	7,7	10,6		0,205	0,487
сырой воды, %	38,5	13,2		10,020	0,004*
Контакт с больным ОКИ, %	7,7	8,6		0,024	0,617
Клинические признаки: головная боль, %	46,2	37,7		0,659	0,274
слабость, %	92,3	94,7		0,239	0,448
температура тела, С	38,53 ± 0,69	37,97 ± 0,85	-3,188		0,002* /0,001
катаральные проявления, %	0	6,0		1,633	0,231
частота рвоты	2,01 ± 2,81	3,49 ± 3,85	1,789		0,075
боли в эпигастрии, %	38,5	43,0		0,191	0,415
боли в мезогастррии, %	38,5	33,8		0,216	0,399
боли в гипогастрии, %	7,7	2,0		2,63	0,157
боли по ходу кишечника, %	3,8	4,6		0,032	0,667
частота диареи	8,12 ± 4,72	8,05 ± 5,00	-0,069		0,945

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
снижение АД, %	5,41	5,5		0,137	0,712
ЧСС, уд в мин	95,63 ± 14,69	91,63 ± 14,34	-1,304		0,194
Наличие патологических примесей в кале, %	38,5	23,2		2,732	0,083
Общий анализ крови: палочкоядерные, %	8,19 ± 5,84	6,47 ± 4,75	-1,650		0,101
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,39 ± 3,63	7,84 ± 3,73	-0,693		0,489
средний объем эритроцита, фл	93,97 ± 4,42	93,11 ± 8,31	-0,485		0,628
среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,16 ± 1,65	29,20 ± 2,31	0,072		0,942
гематокрит, %	42,05 ± 4,81	43,71 ± 5,47	1,373		0,172
гемоглобин, г/л	132,23 ± 13,92	136,90 ± 18,39	1,234		0,219
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	192,96 ± 51,90	210,31 ± 58,83	1,411		0,160
СОЭ, мм/ч	12,92 ± 9,54	10,64 ± 10,05	-1,077		0,283
Изменения в моче, %	22,92 ± 26,61	10,36 ± 17,07	-3,156		0,002* /0,023
Копрограмма: эритроциты, %	47,69 ± 49,60	20,13 ± 38,41	+3,224		0,002* /0,001
примеси крови, %	50,0	28,2		4,887	0,026*
реакция щелочная, %	42,3	47,7		0,254	0,387
реакция кислая, %	34,6	33,6		0,011	0,541
реакция нейтральная, %	23,1	18,8		0,260	0,391
наличие перевариваемой клетчатки, %	62,16	44,44		3,248	0,072
наличие неперевариваемой клетчатки, %	76,9	74,4		0,069	0,504
прочее, %	50	25,7		6,135	0,013*

## Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
Степень тяжести					
легкая, %	50,0	64,2		2,075	0,354
средней степени, %	46,2	31,8			
тяжелая, %	3,8	4,0			
Примечание: * — достоверные результаты, $p < 0,05$ по критерию хи квадрат					

Ввиду небольшого количества наблюдений в группе 1 ОКИ, вызванными *Campylobacter* для тех случаев, когда при помощи критерия Стьюдента были получены статистически значимые различия среднего, для определения различий был также использован непараметрический критерий Манн-Уитни. Во всех случаях наличие статистически значимых различий было подтверждено; значение «р» для критерия Манн/Уитни было приведено после «р» для различия среднего через косую черту «/».

Получены некоторые различия клинико-эпидемиологических и лабораторных данных пациентов кампилобактериозом и сальмонеллезом (Таблица 13) по следующим критериям: преобладание водного пути передачи у пациентов с кампилобактериозом ( $p = 0,004$ ), наличие примеси крови ( $p=0,026$ ) и прочих примесей ( $p=0,013$ ) в кале, наличие эритроцитов в копрограмме у пациентов с кампилобактериальной инфекцией ( $p=0,002$ ) и изменениями воспалительного характера в моче (лейкоциты, белок) ( $p=0,002$ ).

Таблица 13 – Достоверность различий между ОКИ, вызванными *Campylobacter* (КБ,  $n = 25$ ) и сальмонеллезом (СЭ,  $n = 12$ )

Фактор	КБ ( $n = 25$ ) $M \pm \sigma$ (%)	СЭ ( $n = 12$ ) $M \pm \sigma$ (%)	t- Стьюде нта	Chi- square	p
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	$31,08 \pm 10,99$	$42,75 \pm 14,66$	-2,71		0,010*/ 0,019*
Пол (ж)	44,0	58,3		0,667	0,321

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
Место жительства (город)	100,00	100,00		-	-
Занятость (работающие)	72,0	83,3		0,566	0,376
Д+	12,0	33,3		2,406	0,136
День заболевания при поступлении	1,44 ± 1,21	1,42 ± 0,79	0,065		0,949
Длительность госпитализации, дней	5,96 ± 1,77	8,33 ± 1,37	-4,08		<0,001*/ <0,001*
Диагноз при поступлении: гастроэнтерит, %	72,0	0		16,825	<0,001*
энтероколит, %	24,0	0		3,437	0,076
ПТИ, %	4,0	0		0,493	0,676
Из эпиданамнеза: питание в общепите, %	24,0	0		3,437	0,076
Употребление: мясомолочных блюд, %	20,0	8,3		0,812	0,350
овощей/фруктов, %	4,0	8,3		0,298	0,550
рыбных блюд, %	4,0	8,3		0,298	0,550
блюд из яиц, %	8,0	66,7		14,15	<0,001*
сырой воды, %	40,0	16,7		2,014	0,148*
Контакт с больным ОКИ, %	8,0	0		1,015	0,450
Клинические признаки: головная боль, %	48,0	33,3		0,711	0,315
слабость, %	92,0	100		1,015	0,450
температура тела, С	38,52 ± 0,70	38,65 ± 0,83	-0,498		0,622
катаральные проявления, %	-	-		-	-
частота рвоты	2,16 ± 2,84	3,50 ± 4,74	-1,076		0,289
боли в эпигастрии, %	40,0	41,7		0,009	0,599
боли в мезогастррии, %	40,0	58,3		1,097	0,243
боли в гипогастрии, %	8	0		1,015	0,450

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
боли по ходу кишечника, %	24,0	25,0		0,004	0,624
частота диареи	8,25 ± 4,78	13,42 ± 4,78	-3,060		0,004*/ 0,008*
снижение АД, %	4,0	8,3		0,298	0,550
ЧСС, уд в мин	95,16 ± 14,81	96,42 ± 18,90	-0,221		0,827
Наличие патологических примесей в кале, %	36,0	91,7		10,117	0,002*
Общий анализ крови: палочкоядерные, %	8,12 ± 5,95	8,67 ± 6,87	-0,249		0,805
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,37 ± 3,71	8,31 ± 3,26	0,047		0,963
средний объем эритроцита, фл	93,97 ± 4,42	92,29 ± 7,45	0,828		0,414
среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,16 ± 1,65	29,38 ± 2,79	-0,29		0,773
гематокрит, %	42,05 ± 4,81	43,89 ± 6,91	-0,906		0,372
гемоглобин, г/л	131,36 ± 13,47	138,58 ± 24,48	-1,163		0,253
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	192,32± 52,87	218,08 ± 62,43	-1,309		0,199
СОЭ, мм/ч	12,88 ± 9,74	19,17 ± 10,34	-1,803		0,080
Изменения в моче, %	23,36 ± 27,06	7,08 ± 11,17	1,992		0,054
Копрограмма: эритроциты, %	45,60 ± 49,44	67,08 ± 48,64	-1,244		0,222
примеси крови, %	48,0	75,0		2,408	0,115
реакция щелочная, %	40,0	50,0		0,330	0,411
реакция кислая, %	36,0	41,7		0,111	0,507
реакция нейтральная, %	24,0	8,3		1,297	0,253
наличие перевариваемой клетчатки, %	60,0	25,0		3,976	0,049*

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
наличие неперевариваемой клетчатки, %	80,0	33,3		7,748	0,008*
прочее, %	48,0	50,0		0,013	0,593
Степень тяжести					
легкая, %	48,0%	16,7%		3,427	0,180
средней степени, %	48,0%	75,0%			
тяжелая, %	4,0%	8,3%			
* — достоверные результаты, $p < 0,05$ - по критерию хи квадрат					

Ввиду небольшой численности групп полученные достоверности различий средних величин могут быть рассчитаны с существенными погрешностями. В связи с этим для тех числовых показателей, для которых было получено  $p < 0,05$ , была также рассчитана достоверность различий при помощи точного непараметрического теста Манн-Уитни, результаты приведены через косую черту. Во всех случаях эти два критерия, Стьюдента и Манн-Уитни, дали совпадающие результаты.

Анализируя клинико-эпидемиологические и лабораторные признаки ОКИ норовирусной и ротавирусной этиологии (Таблица 14), получены следующие различия: больные с РВИ чаще отмечали боли по ходу кишечника ( $p = 0,035$ ), пациенты с НВИ чаще боли в эпигастрии ( $p = 0,031$ ), у пациентов с РВИ чаще регистрировали формы средней степени тяжести ( $p = 0,018$ ) и больные дольше находились на стационарном лечении ( $p = 0,022$ ).

Таблица 14 – Достоверность различий между РВИ (группа 1,  $n = 13$ ) и НВИ (группа 2,  $n = 43$ )

Фактор	Группа 1 ( $n = 13$ ) $M \pm \sigma$ (%)	Группа 2 ( $n = 43$ ) $M \pm \sigma$ (%)	t- Стью- дента	Chi- square	P
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	$38,69 \pm 18,18$	$32,33 \pm 16,06$	1,215		0,230

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6
Пол (ж)	46,2	46,5		0,001	0,617
Место жительства (город)	76,9	97,7		6,481	0,035*
Занятость (работающие)	53,8	51,2		0,029	0,559
Д+	7,7	20,9		1,193	0,260
День заболевания при поступлении	1,23 ± 1,17	1,16 ± 1,41	0,158		0,875
Длительность госпитализации, дней	6,15 ± 2,15	4,74 ± 1,81	2,350		0,022 *
Диагноз при поступлении: сальмонеллез, %	0	0		-	-
гастроэнтерит, %	84,6	65,1		1,795	0,160
энтероколит, %	7,7	20,9		1,193	0,260
ПТИ, %	7,7	14,0		0,358	0,481
Из эпиданамнеза: питание в общепите, %	23,1	18,6		0,126	0,499
Употребление: мясомолочных блюд, %	23,1	18,6		0,126	0,499
овощей/фруктов, %	23,1	7,7		2,705	0,130
рыбных блюд, %	7,7	2,3		0,835	0,414
блюд из яиц, %	23,1	7,0		2,705	0,130
сырой воды, %	0	18,6		2,822	0,102
Контакт с больным ОКИ, %	0	16,3		2,419	0,139
Клинические признаки: головная боль, %	38,5	44,2		0,134	0,485
слабость, %	92,3	97,7		0,835	0,414
температура тела, С	37,55 ± 0,83	37,99 ± 0,68	-1,617		0,059
катаральные проявления, %	0	4,7		0,627	0,586
частота рвоты	4,69 ± 4,55	3,98 ± 4,14	0,534		0,596
боли в эпигастрии, %	15,4	48,8		4,615	0,031*
боли в мезогастррии, %	46,2	20,9		3,238	0,078
боли в гипогастрии, %	0	4,7		0,627	0,586

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6
боли по ходу кишечника, %	46,2	16,3		4,998	0,035 *
частота диареи	8,38 ± 5,32	6,67 ± 3,70		1,630	0,195
снижение АД, %	7,7	4,7		0,182	0,555
ЧСС, уд в мин	92,46 ± 15,73	94,00 ± 14,67	-0,326		0,746
Наличие патологических примесей в кале, %	23,1	7,0		2,705	0,130
Общий анализ крови: палочкоядерные, %	6,23 ± 4,32	5,44 ± 3,30	0,702		0,486
лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,83 ± 1,55	7,05 ± 3,37	-0,225		0,823
средний объем эритроцита, фл	85,75 ± 19,12	92,69 ± 6,38	-2,023		0,048*
среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	28,50 ± 2,96	28,68 ± 2,06	2,059		0,813
гематокрит, %	43,43 ± 5,93	44,15 ± 5,13	-0,405	0,687	0,555
гемоглобин, г/л	135,92 ± 20,54	136,79 ± 16,82	-0,155		0,878
тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	208,69 ± 49,48	204,93 ± 51,37	0,233	0,816	0,842
СОЭ, мм/ч	10,62 ± 6,96	7,83 ± 6,13	1,386		0,172
Изменения в моче, %	20,69 ± 32,52	12,98 ± 20,62	1,025		0,310
Копрограмма: эритроциты, %	10,08 ± 27,035	8,65 ± 26,72	0,168		0,867
примеси крови, %	30,8	14,0		1,924	0,164
реакция щелочная, %	23,1	39,5		1,178	0,228
реакция кислая, %	38,5	44,2		0,134	0,485
реакция нейтральная, %	38,5	16,3		2,914	0,096
наличие перевариваемой клетчатки, %	61,5	41,9		1,554	0,176
наличие неперевариваемой клетчатки, %	76,9	90,7		1,732	0,196
прочее, %	7,7	26,2		1,991	0,152

## Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6
Степень тяжести					
легкая, %	46,2	81,4		8,031	0,018*
средней степени, %	46,2	18,6			
тяжелая, %	7,7	0			
* — достоверные результаты, $p < 0,05$ — по критерию хи квадрат					

#### 4.2 Разработка математической модели прогнозирования этиологии острых кишечных инфекций (вирусные или бактериальные)

Рассмотрим возможность дифференциальной диагностики ОКИ вирусной и бактериальной этиологии. В качестве данных возьмем пациентов с подтвержденной бактериальной (1-я группа,  $n=41$ ) и вирусной этиологией (2-я группа,  $n=51$ ), исключив пациентов с неидентифицированным возбудителем и смешанной этиологией.

При анализе результатов копрограммы было получено следующее (Рисунок 4):

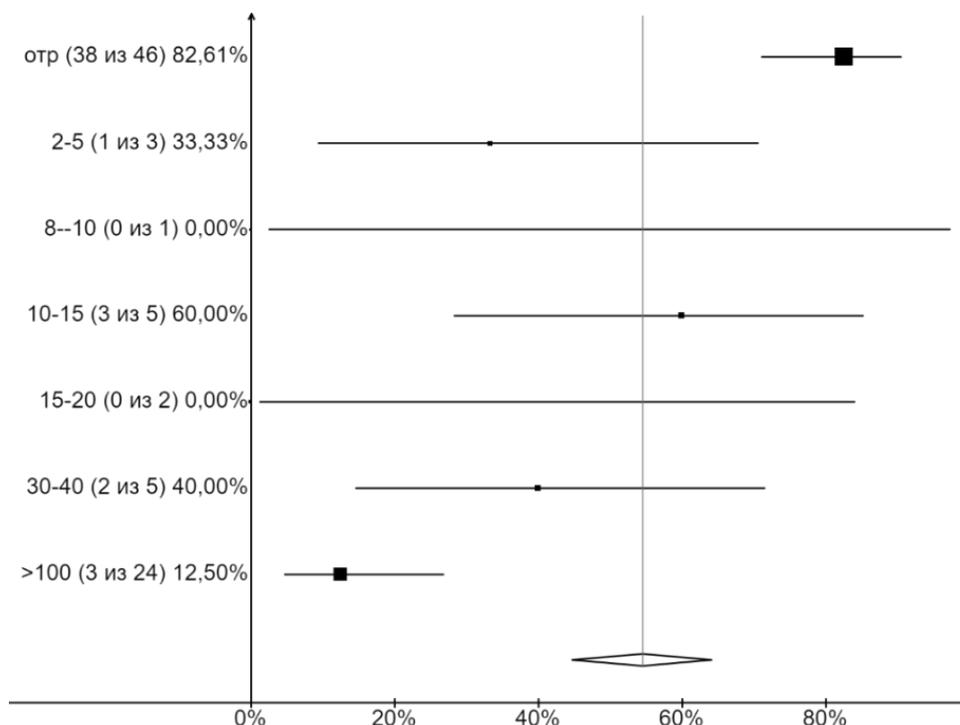


Рисунок 4 – Доля пациентов с заболеванием вирусной этиологии в зависимости от результатов копрограммы

В связи с этим для прогнозирования была создана новая числовая переменная – «отрицательная копрограмма», которая равна 1, если в копрограмме нет патологических примесей, и равна 0, если положительна (любой положительный вариант).

Известный факт, что доля ОКИ вирусной или бактериальной этиологии сильно зависит от времени года, подтвержден и в данном исследовании (Таблица 15):

Таблица 15 – Распределение по этиологии ОКИ в зависимости от времени года

Время года	ОКИ бактериальной этиологии	ОКИ вирусной этиологии	Всего	Доля вирусных заболеваний
Зима	8	24	32	75,00%
Весна	10	19	29	65,52%
Лето	10	5	15	33,33%
Осень	13	3	16	18,75%
Всего	41	51	92	55,43%

В связи с этим создана новая переменная – «Доля вирусных ОКИ в это время года», которая равна 0,75, если заболевание было зимой, 0,6552, если весной, 0,3333, если летом и 0,1875, если осенью. В результате было получено 19 факторов, статистически достоверно коррелирующих с этиологией ОКИ (Таблица 16).

Таблица 16 – Коэффициенты корреляции, статистически достоверно коррелирующие с этиологией ОКИ (вирусной или бактериальной)

Факторы	Коэффициент корреляции	p
1	2	3
Доля вирусных ОКИ в это время года, %	0,44	<0,001
Частота диареи	-0,252	0,016
Температура тела, С	-0,328	0,001
Степень тяжести	-0,369	<0,001
Синдром гастроэнтерита	0,316	0,002
Общий анализ крови: СОЭ, мм/ч	-0,331	0,001

## Продолжение таблицы 16

1	2	3
Палочкоядерные лейкоциты, %	-0,286	0,006
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	-0,285	0,006
Копрограмма:		
патологические примеси в кале (нет)	0,602	<0,001
патологические примеси в кале (есть)	-0,431	<0,001
реакция щелочная	-0,208	0,047
примеси крови (есть)	-0,491	<0,001
эритроциты, в п/з	-0,543	<0,001
лейкоциты, в п/з	-0,536	<0,001
наличие перевариваемой клетчатки (есть)	0,264	0,011
прочие примеси	-0,328	0,002

В данной таблице положительный коэффициент корреляции означает, что средняя величина данного фактора больше в среднем при ОКИ вирусных и отрицательная – у бактериальных.

В результате получена следующая таблица регрессионных коэффициентов для определения этиологии возбудителя (Таблица 17).

Таблица 17 – Регрессионные коэффициенты вероятность прогнозирования этиологии ОКИ (расчет переменной Прогноз-1)

	B	Стат. погр. B	$\beta$
(Константа)	4,70559	1,98322	
Копрограмма:			
патологические примеси в кале (нет)	0,36124	0,15074	0,362
патологические примеси в кале (есть)	-0,20870	0,10019	-0,195
наличие примеси крови (есть)	0,19788	0,18707	0,194
эритроциты, в п/з	-0,00296	0,00177	-0,266
лейкоциты, в п/з	-0,02174	0,01180	-0,161
реакция щелочная	-0,13814	0,08291	-0,139
Степень тяжести	-0,12459	0,08299	-0,133
Температура, С	-0,07494	0,05167	-0,127

В соответствии с таблицей прогноз этиологии рассчитывается по следующей формуле:

Прогноз-1 = 4,70559 + 0,36124 × «Патологические примеси в кале (нет)» – 0,00296 × «Эритроциты, в п/з» – 0,20870 × «Патологические примеси в кале (есть)» – 0,12459 × «Степень тяжести» – 0,02174 × «Лейкоциты, в п/з» 0,13814 × «Реакция щелочная» +0,19788×«Кровь (есть)» – 0,07494×«Температура, С»

Где:

- «Патологические примеси в кале (нет)», «Патологические примеси в кале (есть)», «Кровь в кале» – переменные типа да/нет, кодируются как 1 = да, 0 = нет;
- Степень тяжести = 1 для легкой, = 2 для средней тяжести и = 3 для тяжелой;
- остальные – числовые переменные «Эритроциты, в п/з», «Лейкоциты, в п/з» указываются единицы в п/з из результата копрограммы, «Температура тела» – в градусах (С).

Полученная величина «Прогноз-1» имеет следующий характер: чем больше ее значения, тем более вероятна вирусная этиология.

Для оценки практической значимости полученного прогноза построим для него ROC-кривую (Рисунок 5).

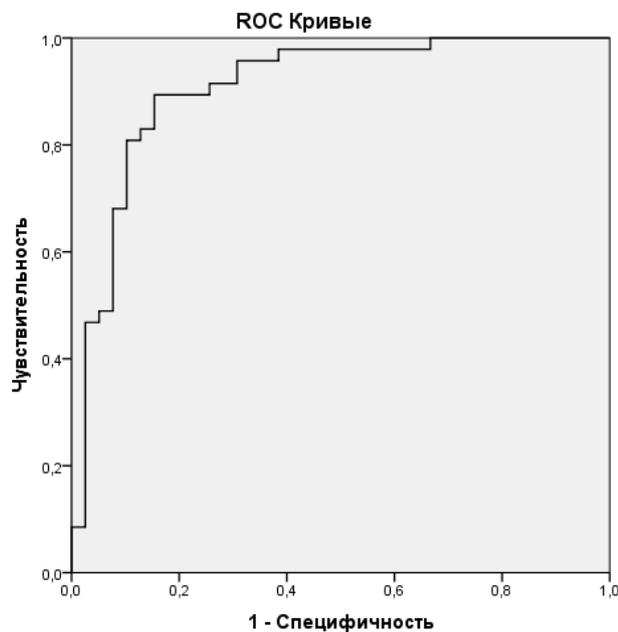


Рисунок 5 – ROC-кривая Прогноза-1 вирусной этиологии возбудителя



Продолжение таблицы 19

1	2	3	4
реакция щелочная	-0,10221	0,08376	-0,102
Степень тяжести	-0,17077	0,08171	-0,182
Температура, С	-0,07875	0,05079	-0,136

Кодировка переменной «Доля вирусных ОКИ в это время года» описана выше. Формула для расчета переменной Прогноз-2 аналогична формуле для переменной Прогноз-1

Для нее имеем следующую ROC-кривую (Рисунок 6).

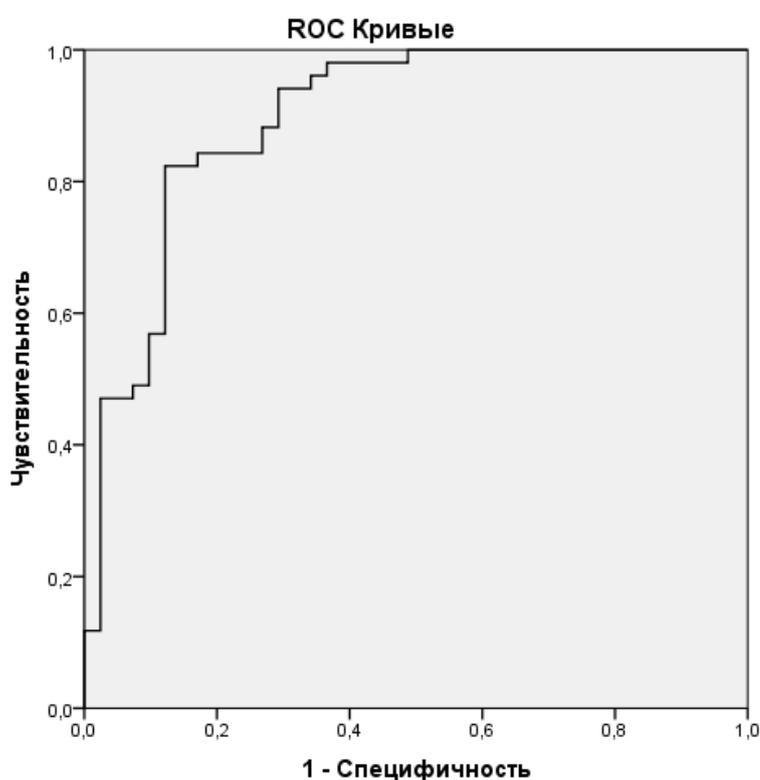


Рисунок 6 – ROC-кривая для переменной Прогноз-2 вирусной этиологии возбудителя

Площадь под кривой равна 89,7 %. Для перевода полученного значения Прогноза-2 в вероятность вирусной этиологии можно пользоваться следующей таблицей 20.

Таблица 20 – Перевод полученной величины Прогноз-2 в вероятность вирусного заболевания

Величина Прогноза-2	ОКИ бактериальные	ОКИ вирусные	Всего	Доля бактериальных ОКИ	Доля вирусных ОКИ
меньше 1,3	21	0	21	100,00%	0,00%
1,3 - 1,6	12	8	20	60,00%	40,00%
больше 1,6	8	43	51	15,69%	84,31%
Всего	41	51	92	44,57%	55,43%

**Прикладное применение математической модели.** На основании полученной модели написана компьютерная программа, которая может вычислять вероятную ОКИ (бактериальную или вирусную) для конкретного пациента. Программа не имеет графической оболочки, работает на операционных системах Windows и Linux. Для написания программы использовался язык Python 3. В системе Linux программа запускается через терминал. В системе Windows – через командную строку (с предварительно установленным дистрибутивом Python 3). Программа считывает данные о пациенте с клавиатуры, после чего программа рассчитывает вероятную этиологию заболевания данного пациента и выводит результат на экран [87].

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранняя и достоверная этиологическая расшифровка ОКИ чрезвычайно важна как для выбора эффективного лечения, оценки течения и исхода заболевания, а также для планирования рациональных профилактических мероприятий и эпидемиологического надзора на территории региона, что позволило поставить первую задачу данного исследования - определить этиологическую структуру ОКИ у взрослых жителей Алтайского края с использованием комплекса лабораторных методов – бактериологического, иммунологического и молекулярно-биологического (ПЦР) методов для верификации диагноза [93, 96, 97, 125]. Комплексный подход к диагностике позволил расшифровать этиологию ОКИ (в период с 2018 по февраль 2020 годы) у 61,0 %, что на 23,9 % больше, чем доля верифицированных случаев ОКИ по Российской Федерации в целом за 2019 г (37,1 %) и на 37,2 % в Алтайском крае (в 2019 году доля ОКИ, ПИ установленной этиологии составила 22,7 % (средний показатель 2017-2021 – 23,8 %), что еще ниже на 64,2%, чем по России. Результаты бактериологического и серологического методов позволили установить этиологию ОКИ у 11% и у 3% пациентов соответственно и совпали с результатами метода ПЦР при верификации сальмонеллеза.

Стоит отметить, что при использовании молекулярно-генетического метода исследования с помощью, выбранной тест системы, позволяющей одномоментно выявить наличие генетического материала целого ряда наиболее часто встречающихся патогенов ОКИ (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enteroinvasive Escherichia coli* (EIEC), *Campylobacter spp.*, аденовирусы группы F, ротавирусы группы A, норовирусы 2-го генотипа и астровирусы), у 52 % пациентов верифицированы ОКИ в виде моноинфекции. Все случаи инфекции, вызванной *Campylobacter spp.*, как в виде моно-, так и микстинфекции, а также все случаи микстинфекции другой (бактериальной и вирусной) этиологии, были установлены с использованием молекулярно-генетического метода. Таким образом, молекулярно-генетический метод – полимеразной цепной реакции с выбранным набором патогенов в сравнении с бактериологическим и серологическим методами

исследования показал высокую диагностическую значимость для подтверждения ОКИ различной этиологии [113].

В результате исследования выявлено, что на территории Алтайского края в этиологической структуре ОКИ установленной этиологии преобладают ОКИ вирусной этиологии (до 49 %). Эти данные согласуются с данными по этиологической структуре ОКИ в других регионах России: доминирование вирусных ОКИ (89,3 %) на территории Московской области [64], Омской области, Пермском крае [105], соседней Новосибирской области (23,0-24,0 %) [11, 108]. Среди вирусных ОКИ у взрослых на территории края доминируют Norovirus и Rotavirus (64,7 % и 17,6 % среди всех вирусных ОКИ соответственно).

Клиническое течение ОКИ вирусной этиологии у взрослых на территории края характеризуется острым началом с одновременным развитием лихорадочно-интоксикационного и диарейного синдромов с явлениями энтерита и преобладанием среднетяжелых форм болезни среди госпитализированных пациентов. Значимых различий между клиническими признаками ротавирусной и норовирусной инфекциями в данном исследовании не установлены. Отмечено, что пациенты с ротавирусной инфекцией, госпитализированные в стационар, чаще отмечали боли по ходу кишечника (46,2 % и 16,3 % соответственно), чаще имели форму средней степени тяжести (46,2 % и 18,6 % соответственно) и дольше находились на стационарном лечении ( $6,15 \pm 2,15$  дня и  $4,74 \pm 1,81$  дня соответственно). У 9 пациентов (16,7 %) при наличии патологических примесей в кале в приемном покое (до получения верифицирующих результатов) были назначены антибактериальные препараты (в приемном покое) [124, 125].

ОКИ бактериальной этиологии установлены у 39,4 % больных, из них в виде моноинфекции у 88 % и в сочетании 2 и 3 патогенов у 12 %. Стоит отметить, что на территории Алтайского края отмечается общеизвестная тенденция – возрастание роли *Campylobacter spp.* среди бактериальных ОКИ (установлен у 46,4 % пациентов из группы бактериальных ОКИ). По результатам подобного исследования, проведенного в граничащей с Алтайским краем Новосибирской области, среди бактериальных патогенов, доминируют сальмонеллы (8,13 %) и шигеллы (1,73 %), и другие патогены (6,0 %) – *Kl. pneumonia*, *S. aureus*, *Morganella*

*morganii*, *Kl. oxytoca* [29]. Сравнительный анализ частоты основных клинико-лабораторных проявлений кампилобактериоза как в виде моноинфекции (46,4 %), так и в сочетании с другими вирусными и бактериальными патогенами (у 9,6 %) не выявил достоверных различий по основным симптомам в группах сравнения. Чаще кампилобактериоз протекал в виде гастроэнтероколита (у 69,2 %) и энтероколита (у 23,1 %). Диагноз кампилобактериоз подтверждён только с использованием метода ПЦР, при бактериологическом исследовании кала обнаружить данный возбудитель ни в одном случае заболевания не удалось, что показывает необходимость включения в комплексное обследование пациентов с острыми кишечными инфекциями метода ПЦР.

У больных с кампилобактериозом чаще, чем у пациентов с другими бактериальными ОКИ, регистрировали вероятный водный путь передачи ( $p = 0,004$ ), чаще заболевание протекало с более высокой температурой тела ( $p < 0,001$ ), в общем анализе крови отмечено снижение уровня тромбоцитов ( $p = 0,025$ ), увеличение количества лейкоцитов в моче ( $p = 0,003$ ) и в результатах копрограммы - наличие эритроцитов ( $p < 0,001$ ), примеси крови ( $p = 0,002$ ) и прочих примесей в кале ( $p = 0,013$ ).

Сальмонеллез продолжает сохранять свою значимость в структуре бактериальных ОКИ (до 34,2 % случаев) среди госпитализированных пациентов. Стоит отметить имеющуюся настороженность врачей в отношении этого заболевания, поскольку уже на этапе оказания скорой медицинской помощи и в приемном покое инфекционного стационара пациентам был установлен диагноз «Сальмонеллез», что в дальнейшем было подтверждено результатами лабораторных методов исследования. Во многом это связано с тщательным сбором эпидемиологического анамнеза у пациента, так как по-прежнему наибольшее число случаев сальмонеллеза связано с употреблением в пищу блюд из яиц. Доля шигеллез в данном исследовании составила 7,4 %.

В последние годы врачам все чаще приходится встречаться со смешанными инфекциями. В книге А.Ф. Быковского были описаны возможные исходы взаимодействия двух и более возбудителей в процессе смешанной инфекции: независимое размножение, экзальтация (усиление размножения одного или всех

ассоциантов), интерференция (подавление размножения одного или всех ассоциантов) и комплементация (специфическая зависимость размножения одного ассоцианта от другого) [8]. Смешанные вирусно-бактериальные ОКИ в данном исследовании установлены у 7,2 % госпитализированных больных. В данной группе занимают ОКИ, при которых одним из этиологических агентов являются *Norovirus*, *Rotavirus* и /или *Campylobacter spp.* Во всех случаях микст-форм ОКИ преобладает гастроэнтеритический вариант (у 50 %), энтеритический и гастроэнтероколитический установлены у одинакового количества пациентов (в 25 % и 25 % соответственно).

В результате данного исследования, с учетом комплексной лабораторной диагностики, 41,2 % всех ОКИ остались нерасшифрованными. Это может быть связано как с ограниченным спектром возбудителей, определяемых в тест системах для молекулярно-генетических исследований, так и с использованием в диагностике наиболее распространенных питательных сред (Эндо, Плоскирева, Левина), которые не позволяют культивировать микроорганизмы, требующие особых (селективных) условий. Верификация диагноза ОКИ также может быть затруднительной при самостоятельном начале пациентом этиотропной терапии до поступления в стационар.

В результате выполнения второй задачи данного исследования установлено, что у пациентов с бактериальными ОКИ заболевание реже протекало в виде гастроэнтерита, это было более характерно для вирусных ОКИ. У пациентов с бактериальными кишечными инфекциями заболевание протекало более тяжело, с высокой лихорадкой и частой кратностью диареи, особенно с вовлечением в процесс толстой кишки, что сопровождалось появлением примесей слизи и крови в стуле и при их выявлении в копрограмме. Также чаще у пациентов с бактериальными ОКИ в общем анализе крови отмечали увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов и общего количества лейкоцитов, увеличение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и ускорение СОЭ. Содержание в кале эритроцитов и лейкоцитов более 100 в поле зрения, а также наличие примеси слизи и крови в кале были сопряжены с более тяжелым течением болезни. У пациентов с бактериальными микстинфекциями заболевание протекало более

тяжело и более длительно, чем у пациентов с вирусными микст-ОКИ.

На основании данных, полученных в результате анализа сравнительной характеристики острых кишечных инфекций вирусной и бактериальной этиологии (Глава 4), решены третья и четвертая задачи данного исследования. В частности, разработана математическая модель, позволяющая определить вероятную этиологию болезни - бактериальные или вирусные ОКИ. Анализ признаков, влияющих на вероятную этиологию ОКИ, выполнен с помощью многомерного регрессионного анализа, целью которого было выявить факторы, оказывающие наиболее значимое воздействие на предсказание возможной этиологии у больных гастроинтестинальными инфекциями. Полученная математическая модель предсказывает дифференциального диагноза ОКИ вирусной и бактериальной этиологии с правильностью прогноза 90 и 89,7 %. На основании полученной модели написана компьютерная программа [86], которая позволит практическому врачу вычислять вероятную этиологию ОКИ у конкретного пациента и определиться с выбором терапии до получения результатов, подтверждающих этиологию методов исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате использованного комплекса лабораторных методов с включением молекулярно-биологического с заявленным комплексом патогенов, расшифрована этиология ОКИ у 61,0 % пациентов, из них в виде микст инфекций у 11,5 % [93, 96, 97, 113, 121, 125]. У 41,2 % пациентов этиология ОКИ не установлена, что значительно ниже данного показателям при использовании только рутинных методов (бактериологического, серологического), которые чаще используются для верификации ОКИ в клинической практике. Доля бактериальных ОКИ составила 39,4 %, среди них доминирует кампилобактериоз (у 46,4 %), который ранее в условиях данного стационара не был идентифицирован, что отражает общеизвестную тенденцию возрастания его роли в последние годы в развитии бактериального энтерита составляя от 1 до 25 % случаев в мире [182]. По результатам исследования, проведенного в граничащей с Алтайским краем Новосибирской области, среди бактериальных патогенов, доминируют сальмонеллы (8,13 %) и шигеллы (1,73 %), и другие патогены (6,0 %) – *Kl. pneumoniae*, *S. aureus*, *Morganella morganii*, *Kl. oxytoca* [29, 122]. Данный факт необходимо учитывать для выбора методов диагностики ОКИ в Алтайском крае, его региональных особенностей.

При использовании многомерного регрессионного анализа в группах с верифицированными ОКИ выделены факторы, коррелирующие с этиологией ОКИ, построена математическая модель прогнозирования вероятной этиологии ОКИ (вирусные или бактериальные), которая со специфичностью 90,8 % и вероятностью 89,7 % позволит предварительно определить этиологию ОКИ до получения верифицирующих методов диагностики с целью определения дальнейшей тактики ведения данных пациентов. На основании полученной модели написана компьютерная программа (верификации/прогноза этиологии), которая может вычислять вероятную ОКИ (бактериальную или вирусную) для конкретного пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Включение метода ПЦР с определенным перечнем патогенов в комплексное обследование взрослых пациентов с ОКИ на территории Алтайского края позволило определить этиологию заболевания у 61,0 % пациентов (в Алтайском крае в 2019 году доля ОКИ установленной этиологии составила 22,7 %, средний показатель 2017-2021 – 23,8 %), из них у 49 % установлены вирусные ОКИ, у 39,4 % - бактериальные и у 11,5 % ОКИ смешанной (вирусно-бактериальной) этиологии. У 41,2 % пациентов с клинико-лабораторными признаками ОКИ установить этиологию заболевания не удалось.

2. У пациентов с бактериальными ОКИ по сравнению с вирусными заболевание протекало более тяжело, с высокой лихорадкой ( $p=0,004$ ), более частым стулом ( $p=0,003$ ), преобладанием вариантов с явлениями колита ( $p=0,006$ ) и увеличением в общем анализе крови количества лейкоцитов ( $p=0,006$ ), палочкоядерных нейтрофилов ( $p=0,006$ ), ускорением СОЭ ( $p < 0,001$ ), наличием патологических примесей в кале ( $p < 0,001$ ) и большей частотой выявления в копрограмме эритроцитов ( $p < 0,001$ ), примеси крови ( $p < 0,001$ ) и кислой реакции кала (0,037). При бактериальных ОКИ чаще регистрировали среднетяжелые и тяжелые формы ( $p = 0,002$ ) и большую продолжительность нахождения на стационарном лечении ( $p < 0,010$ ).

3. В структуре ОКИ бактериальной этиологии отмечено преобладание *Campylobacter spp.* (до 46,4%) и *Salmonella spp.* (34,2%). Для кампилобактериоза, независимо от сочетания его с другими патогенами (микстинфекции), характерны острое начало с одновременным развитием лихорадочно-интоксикационного и диарейного синдромов и в большинстве случаев с развитием инвазивного типа диареи с преимущественным вовлечением в патологический процесс толстой кишки в виде гастроэнтероколита (54,1 %) и энтероколита (13,5 %) и с воспалительными изменениями в копрограмме (примесь слизи, лейкоциты).

4. Такие клинические признаки ОКИ, как температура тела, частота диареи, синдром гастроэнтерита и степень тяжести, и лабораторные признаки – наличие

лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) и палочкоядерных лейкоцитов (%) в клиническом анализе крови, наличие / отсутствие эритроцитов и других патологических примесей в кале и его реакции (кислая/ щелочная) в результатах копрограммы, являются значимыми диагностическими критериями ОКИ для определения вероятной этиологии ОКИ (вирусной или бактериальной).

5. На основании полученных клинико-лабораторных признаков ОКИ разработана математическая модель прогнозирования этиологии ОКИ (вирусные или бактериальные) с чувствительностью и специфичностью – 90,8 %, и 89,7 %, что позволит определить выбор лечебной тактики пациентов в первые дни до получения результатов обследования, подтверждающих диагноз.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определенные в ходе исследования факторы (температура тела, частота диареи, синдром гастроэнтерита и степень тяжести при поступлении, и лабораторные признаки – наличие лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) и палочкоядерных лейкоцитов (%) в клиническом анализе крови, наличие / отсутствие эритроцитов и других патологических примесей в кале и его реакции (кислая/ щелочная) в результатах копрограммы) позволят определить выбор лечебной тактики ведения пациентов с ОКИ, так необходимой в первые дни до получения подтверждения диагноза.

2. У пациентов с клиническими проявлениями ОКИ при поступлении необходимо определить уровень температуры тела, частоту диареи, наличие синдром гастроэнтерита и степень тяжести и лабораторные признаки – количество лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) и палочкоядерных лейкоцитов (%) в клиническом анализе крови, наличие / отсутствие эритроцитов и других патологических примесей в кале и его реакцию (кислая/ щелочная) по результатам копрограммы и далее с помощью программы ЭВМ «Верификация этиологии кишечных инфекций (вирусные/бактериальные)» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021616311 от 20.04.2021) определить этиологию ОКИ (вирусные или бактериальные) и тактику ведения в выборе этиотропной (антибактериальной) терапии.

3. Для увеличения частоты верификации ОКИ необходимо широко использовать мультиплексный метод ПЦР в клинической практике.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

G	генотип
АГМУ	Алтайский государственный медицинский университет
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ИФА	иммуноферментный анализ
НВИ	норовирусная инфекция
ОКИ	острые кишечные инфекции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РВИ	ротавирусная инфекция
РНГА	реакция непрямой гемагглютинации
РНК	рибонуклеиновая кислота
РПГА	реакции пассивной гемагглютинации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭВМ	электронно-вычислительная машина
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексеенко, Е.С. Роль инфекций вирусной этиологии в структуре острых кишечных инфекций в Псковской области за 2012-2016 гг. / Е.С. Алексеенко, А.И. Станкевич, Е.Л. Калинина // Материалы XI съезда ВНПОЭМП. – Москва, 2017. – С. 708.
2. Антипов, М.О. Эпидемиологическая характеристика наиболее актуальных болезней органов пищеварения инфекционной природы в регионах России / М.О. Антипов, А.Я. Миндлина // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23(3). – С. 76–80.
3. Астровирусная инфекция в Российской Федерации / А.Т. Подколзин [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т.58, №3.– С. 32-37.
4. Бабик, Р.К. Оптимизация диагностики вирусных и бактериальных кишечных инфекций у детей и взрослых / Р.К. Бабик, О.И. Сагалова // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, №2. – С. 46-54.
5. Байдакова, Е.В. Пространственно-временная характеристика заболеваемости вирусными кишечными инфекциями в городах Архангельской области / Е.В. Байдакова, А.Б. Гудков, Т.Н. Унгуриану // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 301-309.
6. Балмасова, И.П. Современная лабораторная диагностика и биомаркеры инфекционных болезней / И.П. Балмасова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – №2. – С.18-25.
7. Бесхлебова, О.В. Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика вирусных и вирусно-бактериальных острых кишечных инфекций у госпитализированных больных / О.В. Бесхлебова, Е.А. Шевцова // Scientist (Russia). – 2021. – № 3 (17). – С. 10.
8. Быковский, А.Ф. Актуальные вопросы проблемы смешанных инфекций // Смешанные инфекции: сборник научных трудов. - М., 1986.
9. Взятие, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанными ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. – Москва, 2010.

10. Вирусные диареи в городе Владивостоке / А.Е. Кудрявцев [и др.] // COLLOQUIUM-JOURNAL. – 2019. – №10-3 (34). – С.41-42.

11. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у взрослых жителей Новосибирска / Д.В. Капустин [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2016. – № 5. – С. 9.

12. Влияние экологических факторов на заболеваемость острыми кишечными инфекциями с преимущественно водным путем распространения возбудителей на территориях Приамурья / Г.Г. Онищенко [и др.] // Биосфера. – 2014. – № 6 (1). – С. 77-88.

13. Возможности высокотехнологичной идентификации возбудителей острых кишечных инфекций в Санкт-Петербурге / А.А. Яковлев [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – № 2(3). – С. 5-8.

14. Возникновение новых инфекций в XXI веке и способы их идентификации с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS) / В.В. Макаров, А.В. Хромов, В.А. Гушин, А.П. Ткачук // Вестник РГМУ. – 2017. – № 1. – С.5-25.

15. Вълкова, Е.Д. Фекальный кальпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций / Е.Д. Вълкова, М.Д. Господинова, И.Т. Тодоров // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С.117-122.

16. Грачева, Н.М. Клинические аспекты ротавирусной инфекции / Н.М. Грачева, А.А. Аваков, Т.А. Блохина // Лечащий врач. – 1998. – № 3. - <https://www.lvrach.ru/1998/03>.

17. Григорович, М.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и особенности исходов при острых кишечных инфекциях / М.С. Григорович // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С.56-59.

18. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями населения Архангельской области / Р.В. Бузинов [и др.] // Экология человека. – 2011. – № 9. – С.3-8.

19. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное

руководство. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 1. – 928 с. (Серия «Национальные руководства»).

20. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 22-32.

21. Есаулов, А.С. Бактериологический метод лабораторной диагностики: учебное пособие / А.С. Есаулов, Н.Н. Митрофанова, В.Л. Мельников. - Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. – 84 с.

22. Ефимочкина, Н.Р. Оценка роли бактерий рода *Campylobacter* в возникновении пищевых токсикоинфекций и современные методы обнаружения возбудителя / Н.Р. Ефимочкина // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 6. – С.5-18.

23. Инструкция по применению комплекта реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «АмплиПрайм РИБО–преп». – 2012. – 9 с.

24. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения / Д.С. Бордин, М.А. Кирюкова, М.И. Шенгелия, С.В. Колбасников // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т.16, № 15. – С. 12-16.

25. Иоанниди Е.А. Клиническая характеристика и лечение острых кишечных инфекций у взрослых / Е.А. Иоанниди, А.В. Осипов, В.Ф. Обехов // Лекарственный вестник. – 2015. – Т. 9, № 3(59). – С. 33-39.

26. Калуцкий, П.В. Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями различных возрастных групп регионов с повышенным и фоновым уровнями напряженности геомагнитного поля / П.В. Калуцкий, О.А. Медведева, Л.Ю. Зайцева // Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН. – 2012. – № 3. – С.9.

27. Кафтырева, Л.А. Течение острой кишечной инфекции, вызванной *S. Enteritidis*, у взрослых и характеристика циркулирующих в Санкт-Петербурге штаммов / Л.А. Кафтырева, Е.А. Кожухова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Сер. 11. – Вып. 3. – С.94-102.

28. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика / А.А. Кишкун. – 2-е издание, перераб и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1000 с.

29. Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика острых кишечных вирусных инфекций в Новосибирске / Д.В. Капустин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №182(10). – С. 11-17.

30. Клинико-эпидемиологические аспекты острых кишечных инфекций / А.В. Фролова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – №5. – С.133.

31. Клиническая характеристика бактериальных кишечных инфекций / Е.В. Крылова [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – Т.6, № 2. – С.151-160.

32. Ковалев, Д.А. Времяпролетная масс-спектрометрия с матричной лазерной десорбцией/ионизацией как современный метод анализа микроорганизмов / Д.А. Ковалев, Д.В. Ульшина, И.В. Кузнецова // Бактериология. – 2018. – Т. 3, №1. – С. 13-17.

33. Кожухов, Е. А. Случаи осложненного течения ротавирусной инфекции на фоне неблагоприятного преморбидного фона у взрослых / Е. А. Кожухов, Д. В. Комарова, В. Е. Карев // Экология человека. – 2010. – № 9. – С. 27-30.

34. Коли-инфекция в практике врача-инфекциониста / Г.К. Аликеева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. – №4. – С.15-22.

35. Кремния диоксид коллоидный (Полисорб МП) в патогенетической терапии острых кишечных инфекций неустановленной этиологии / М.А. Никонорова, Н.В. Карбышева, О.И. Матрос, О.В. Бесхлебова, Е.А. Шевцова, М.А. Попилов // Главный врач Юга России. – 2021. – № 5 (80). – С. 35-37.

36. Кулагина, М.Г. Дифференциальная диагностика острых диарейных инфекций / М.Г. Кулагина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. – №4. – С. 39-47.

37. Литусов, Н.В. Эшерихии. Иллюстрированное учебное пособие / Н.В. Литусов. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2016. – 36 с.

38. Любезнова, О.Н. Ротавирусная и норовирусная инфекции у взрослых / О.Н. Любезнова, Е.О. Утенкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017.

– Т. 12, № 1. – С.32-35.

39. Ляховская, Н.В. Ротавирусная инфекция: клинические особенности, эффективность терапии / Н.В. Ляховская // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, №3. – С. 116-124.

40. Малышев, В.В. Инновации в пробоподготовке и определении возбудителей (и их маркеров) острых кишечных вирусных инфекций / В.В. Малышев, В.Б. Сбойчаков, Т.А. Змеева // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17, № 2. – С.106.

41. Малышев, В.В. Эпидемиологические особенности острых кишечных вирусных инфекций в России / В.В. Малышев, Д.В. Разумова, С.С. Ильин // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т.3, №1. – С.61-61.

42. Малышев, В.В. Качество воды и заболеваемость острыми кишечными вирусными инфекциями детей и взрослых в России / В.В. Малышев, Т.А. Змеева, Т.В. Носкова // Инфекция и иммунитет. Материалы II Национального конгресса бактериологов. –2016. – Т. 6, № 3. – С.63.

43. Маянский Н.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинопрофилактика / Н.А. Маянский, А.Н. Маянский, Т.В. Куличенко // Вестник РАМН. – 2015. – № 1. – С.47-54.

44. Михайлова, Л.В. Условно-патогенные микроорганизмы как этиологический фактор возникновения острых кишечных инфекций / Л.В. Михайлова // Альманах мировой науки. – 2016. – № 11-1(14). – С.76-68.

45. Метод ПЦР в диагностике и тактике ведения больных ОКИ / М.А. Никонорова, Н.В. Карбышева, Е.А. Якименко, О.В. Бесхлебова // Материалы VI конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 20–21 мая 2020 года) // Журнал инфектологии. – 2020. – Т.12, №2 (Прил. 1). - С.92.

46. Методические рекомендации по применению набора реагентов для выявления и дифференциации ДНК (РНК) микроорганизмов рода Шигелла (*Shigella* spp.) и энтероинвазивных *E. Coli* (EIEC), Сальмонелла (*Salmonella* spp.) и термофильных Кампилобактерий (*Campylobacter* spp.),

аденовирусов группы F (Adenovirus F) и ротавирусов группы A (Rotavirus A), норовирусов 2 генотипа (Norovirus 2 генотип) и астровирусов (Astrovirus) в объектах окружающей среды и клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL». – Режим доступа: <https://labios.ru/media/product/314/Методические-рекомендации-к-набору-реагентов-«АмплиСенс®-ОКИ-скрин-FL»> (обновлено 27.07.2021).

47. Мониторинг доминирующих кишечных вирусов в сточной воде – как возможность повышения эффективности эпидемиологического надзора за вирусными острыми кишечными инфекциями / Т.В. Амвросьева [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 201-206.

48. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции на современном этапе / А.И. Бобровицкая [и др.] // Актуальная инфектология. – 2013. – № 1. – С. 61-64.

49. Николаева, Н.И. Трудности дифференциальной диагностики амёбного и шигеллезного колитов в Санкт-Петербурге / Н.И. Николаева, Ч. В. Босхомджиева // Материалы Всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2020». – FORCIPE. – 2020. – Т. 3, №S. – С.328.

50. Никонорова, М.А. Этиологическая расшифровка острых кишечных инфекций на амбулаторном и стационарном этапе / М.А. Никонорова, В.В. Прокопьев, Е.А. Якименко // Scientist (Russia). - 2019. - № 3 (9). - С. 27.

51. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – № 30(2). – С.7-13.

52. Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы / А.В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, №2. – С. 100-105.

53. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,

2022. – 299 с.

54. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 254 с.

55. Об организации мероприятий по профилактике инфекционных заболеваний в чрезвычайной ситуации паводка 2014 года в Алтайском крае / И.П. Салдан [и др.] // Медицинское обозрение. Наука и практика. – 2014. – №2(2). – С.29-34.

56. Овсянникова, И.В. Медицинское и социальное значение острых кишечных инфекций неустановленной этиологии в Санкт-Петербурге / И.В. Овсянникова // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1-2. – С.307.

57. Описание вспышки острой кишечной инфекции в Республике Дагестан / З.Г. Тагирова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – № 4 (95). – С.93-96.

58. Опыт перспективного планирования противоэпидемических мероприятий в условиях чрезвычайной ситуации паводка 2014-2015 годов в Алтайском крае / Н.В. Лукьяненко [и др.] // Журнал МедиАль. – 2015. – № 3 (17). – С.22-24.

59. Опыт системно-организационного, управленческого и инженерно-технического и финансового обеспечения ремонтно-восстановительных работ инфраструктурных комплексов как базы санитарно-эпидемиологического благополучия в чрезвычайных ситуациях / Г.Г. Онищенко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 2 (Приложение). – С.6-21.

60. Орлова, О.А. Сравнительный анализ эффективности использования бактериологических и молекулярно-биологических методов для оценки микробной обсемененности объектов внутрибольничной среды / О.А. Орлова, Т.А. Семенов, В.Г. Акимкин // Журнал микробиологии. – 2019. – № 4. – С. 73-78.

61. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в

условиях пандемии COVID-19 / В.Б. Гриневич [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 176(4). – С. 3-18.

62. Особенности современного течения шигеллезов в Республике Дагестан / З.Г. Тагирова, С.А. Магомедова, Н.Д. Байгишиева, С.В. Шабалина // Инфекционные болезни. – 2019. – Т.17, №2. – С.61-66.

63. Особенности течения кишечных инфекций у пожилых пациентов / Е.О. Утенкова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2018. – Т.31, №2. – С.246-249.

64. Особенности эпидемического процесса острых кишечных инфекций на территории Москвы / А.А. Голиусов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 39-43.

65. Острые инфекционные диареи у детей. Принципы диагностики / С.В. Халиуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – №8 (100). – С.42-47.

66. Острые кишечные инфекции (клиника, интенсивная терапия): методическое пособие для врачей / К.И. Чуйкова, Г.М. Гиева, Е.М. Климанова, Ю.В. Минакова. – Томск, 2014. – 121 с.

67. Острые кишечные инфекции в амбулаторной практике / М.А. Никонорова, И.П. Салдан, Н.В. Карбышева, С.Г. Пак, О.Ф. Белая, Е.А. Бобровский, Е.А. Якименко, Е.А. Немилостива // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 85-88.

68. Острые кишечные инфекции в практике участкового педиатра и терапевта: учебное пособие для системы дополнительного профессионального образования врачей / С.Н. Орлова [и др.]. – Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава, 2011. – 102 с.

69. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах: Учебно-методическое пособие / А.В. Горелов [и др.]. – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. Медицинский университет «Реавиз». Москва: Консалтинговая компания Юком, 2020. – 60 с.

70. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у взрослых / О.И. Сагалова [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – №11. – С.17-23.

71. Острые кишечные инфекции с летальным исходом у взрослых больных в

Санкт-Петербурге: динамика этиологической структуры и характеристика течения / Е.А. Кожухова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – Т. XXII, № 2. – С.28-31.

72. Острые кишечные инфекции: руководство / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов, М.Г. Кулагина, Л.Е. Бродов. – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 400 с.

73. Острый норовирусный гастроэнтерит у взрослых / Д.В. Капустин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 145(9). – С. 25-29.

74. Печеник, А.С. Факторы риска заболевания острыми кишечными инфекциями на современном этапе эволюции эпидемического процесса / А.С. Печеник, Е.Б. Брусина, К.В. Мануйлова // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 54.

75. Печеник, А.С. Эволюция эпидемического процесса острых кишечных инфекций и пути оптимизации эпидемиологического надзора: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Печеник. – Омск, 2012. – 21 с.

76. Плоскирева, А.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: клиника, диагностика и терапия: дис. ... докт. мед. наук / А.А. Плоскирева. – Москва, 2016. – 517 с.

77. Плоскирева, А.А. Возможен ли колит при ротавирусной инфекции? // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2016. - № 2. - С.30-34.

78. Полимеразная цепная реакция в диагностике острых кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре: возможности и проблемы / Е.Д. Соколова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 225-231.

79. Пронько, Н.В. К вопросу об особенностях течения энтерогеморрагического и других эшерихиозов / Н.В. Пронько, В.М. Цыркунов, Т.В. Якусевич // Актуальная инфектология. – 2016. – № 3(12). – С.100-105.

80. Пронько, Н.В. Норовирусная инфекция: особенности эпидемиологии и клинико-лабораторных проявлений на современном этапе / Н.В. Пронько, Ю.П.

Красько // Актуальная инфектология. – 2017. – №5. – С.14-17.

81. Ранжирование территории Хабаровского края по степени эпидемического проявления дизентерии / Т.А. Зайцева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2017. – Т. 2, №1 (113). – С.94-99.

82. Ретроспективная оценка эпидемиологической ситуации по острым кишечным инфекциям бактериальной и вирусной этиологии в предпагодковый период / Г.Г. Онищенко [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – №2(6). – С. 3-7.

83. Роль вирусных возбудителей в этиологии острых кишечных заболеваний / Е.Н. Присяжнюк [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012.– № 3-4 (49-50). – С.213-216.

84. Романовская, Т.Р. Инфекционная иммунология: лабораторный практикум / Т.Р. Романовская, М.Ю. Юркевич. – Минск: ИВЦ Минфина, 2017. – 51 с.

85. Руженцова, Т.А. Острая диарея бактериальной этиологии: дифференциальная диагностика и лечение / Т.А. Руженцова, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // Медицинский совет. – 2016. – №7. – С. 78-81.

86. Садыкова, А.М. Лабораторная диагностика дизентерии (литературный обзор) / А.М. Садыкова // Вестник КазНМУ. – 2013. – №4(1). – С.111-118.

87. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021616311 Российская Федерация. Верификация этиологии кишечных инфекций (вирусные/бактериальные) : № 2021615206 : заявл. 12.04.2021 : опубл. 20.04.2021 / М. А. Никонорова, Н. В. Карбышева, О. В. Бесхлебова, Е.А. Шевцова, Е.В. Сузопов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

88. Семена, А.В. Особенности клиники и диагностики ротавирусной инфекции у взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Семена. - Санкт-Петербург, 1999. – 25 с.

89. Семененко, Т.А. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями / Т.А. Семененко, В.Г. Акимкин //

Журнал микробиологии. – 2018. – № 2. – С. 87-94.

90. Сергевнин, В.И. О причинах сезонности эпидемического процесса ротавирусной, норовирусной и энтеровирусной инфекций / В.И. Сергевнин // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – №19(6). – С.74-78.

91. Сергевнин, В.И. Острые кишечные инфекции: этиологическая структура, проблемы лабораторной диагностики, экологическая классификация / В.И. Сергевнин // Врач. – 2013. – №6. – С. 37-40.

92. Современная лабораторная диагностика острых инфекционных диарейных заболеваний / С.Р. Айвазян [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2012. – № 5. – С.51-56.

93. Современные методы в диагностике острых кишечных инфекций / Е.А. Якименко, М.А. Никонорова, В.В. Прокопьев, Ю.В. Винникова; науч. рук. М. А. Никонорова // Молодежь-Барнаул: материалы XVII-XIX научно-практической конференции молодых ученых. – Барнаул: Изд-во АГУ, 2018. – Ч. XIX. - С.799-801.

94. Современные подходы к мониторингу за сальмонеллезом / С.Ш. Рожнова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 2 (69). – С.12-18.

95. Сомова, Л.М. Проблема иерсиниозов в современном мире / Л.М. Сомова, Б.Г. Андрюков, Н.Г. Плехова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 12-4. – С. 661-667.

96. Структура кишечных инфекций в условиях инфекционного отделения / М.А. Никонорова, Н.В. Карбышева, Е.Ф. Котовщикова, Е.А. Шевцова, О.В. Бесхлебова // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 5. – С.751-760.

97. Структура кишечных инфекций в условиях инфекционного отделения городской больницы (Алтайский край): Материалы VIII конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 17–19 мая 2022 года) / М.А. Никонорова, Н.В. Карбышева, Е.А. Шевцова, О.В. Бесхлебова, И.Н. Киушкина, И.А. Хорошилова // Журнал инфектологии. – 2022. – Т.14, №2 (Прил. 1). – С. 90-91.

98. Тарасова, Е.А. Экспресс-диагностика острых кишечных инфекций

методом ПЦР / Е.А. Тарасова, М.А. Суворова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – №4. – С.33.

99. Таштанбеков, К.Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки стафилококковой пищевой токсикоинфекции в Сокулукском районе, Чуйской области, Кыргызстан, 2011 / К.Т. Таштанбеков, К.А. Ногойбаева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2012. – №1. – С.176-180.

100. Тенденции в многолетней динамике заболеваемости населения острыми кишечными инфекциями и эпидемиологические особенности вспышек в последние годы / В.И. Сергевнин, Е.Ж. Кузовникова, М.А. Трясолобова, Ю.И. Ладейщикова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 20(4). – С. 17-21.

101. Тер-Багдасарян, Л.В. Клинико-эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции / Л.В. Тер-Багдасарян, Л.И. Ратникова, Е.А. Стенько // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 88-93.

102. Тест активации нейтрофилов и моноцитов периферической крови для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной этиологии острых кишечных инфекций / А.Е. Гончаров [и др.] // Медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С.35-39.

103. Тикунова, Н.В. Вирусы – возбудители кишечных инфекций / Н.В. Тикунова, Е.В. Жираковская // Наука из первых рук. – 2012. – Т.43, № 1. – С.6-7.

104. Трясолобова, М.А. Пищевая вспышка острой кишечной инфекции, вызванной высокопатогенным штаммом O104:H4 Escherichia coli, в Германии / М.А. Трясолобова, В.И. Сергевнин, А.В. Полушкина // Актуальные вопросы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – № 3-3. – С. 166-168.

105. Ускова, А.П. Роль норовирусов в структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории Омской области / А.П. Ускова, В.Л. Стасенко, Е.В. Жираковская // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – №3 (228). – С.40-43.

106. Халилов, З.С. Современные методы диагностики и лечения ротавирусных кишечных заболеваний / З.С. Халилов, Н.Т. Ёдгорова // RE-HEALTH

JOURNAL. – 2019. – № 3. – С. 69-90.

107. Халявина, А.А. Эпидемиология острых кишечных инфекций / А.А. Халявина, М.В. Савиных // Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С.62.

108. Чистенко, Г.Н. Кампилобактериоз / Г.Н. Чистенко, А.М. Дронова, И.А. Раевская // Мир медицины. – 2014. – № 11. – С. 6-8.

109. Чрезвычайные ситуации на Северном Кавказе и роль специфической иммунопрофилактики в ликвидации и предупреждении их эпидемиологических последствий / Г.Г. Онищенко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 6 (Приложение). – С.5-10.

110. Шаяхметов, Л.К. Методы экспрессной диагностики острых кишечных инфекций в организованных коллективах детей и взрослых / Л.К. Шаяхметов, В.В. Малышев // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т.4, №5. – С.611-612.

111. Швец, Ю.В. Экспресс-диагностика острых кишечных инфекций вирусной этиологии с использованием ротаскрин латекс-теста / Ю.В. Швец // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1(S1-2). – С. 374-377.

112. Шевцова, Е.А. Клинико-лабораторные проявления острой кишечной инфекции, вызванной *Samrulobacter spp.* на современном этапе [Электронный ресурс] / Е.А. Шевцова, М.А. Никонорова, О.В. Бесхлебова // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 55.

113. Шевцова, Е.А. Совершенствование методов диагностики, терапии и прогнозирования острых кишечных инфекций различной этиологии / Е.А. Шевцова, М.А. Никонорова, О.В. Бесхлебова // Scientist (Russia). – 2022. – № 1 (19). – С. 11-18.

114. Шепелин, А.П. Питательные среды для энтеробактерий / А.П. Шепелин, И.А. Дятлов. – М.: Издательство «Династия», 2017. – 232 с.

115. Шепелин, А.П. Роль и место культуральных методов в этиологической диагностике бактериальных инфекций / А.П. Шепелин, И.А. Дятлов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 4 (45). – С.100-103.

116. Шигеллез у взрослых. Клинические рекомендации / И.В. Шестакова [и

др.]. - М., 2016. – 55 с.

117. Шкарин, В.В. Разработка молекулярно-генетического компонента микробиологического мониторинга внутрибольничных острых кишечных инфекций вирусной этиологии / В.В. Шкарин // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, №3. – С. 110-118.

118. Энтеровирусные инфекции: современные особенности / В.А. Анохин, А.М. Сабитова, И.Э. Кравченко, Т.М. Мартынова // Практическая медицина. – 2014. – №9(85). – С.52-59.

119. Эпидемиологическая ситуация по острым кишечным инфекциям в Еврейской автономной области в течение последнего десятилетия и в послепаводковый период 2013 г / Т.В. Корита [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – Вып. 1. – С.52-55.

120. Эпидемиология, клиника и лабораторная диагностика бактериальных и вирусных диарей / В.Б. Сбойчаков, С.М. Захаренко, Ю.П. Финогеев, В.Ф. Крумгольц // Лечение и профилактика. – 2012. – № 3(4). – С. 77-81.

121. Этиологическая структура острых кишечных инфекций / Е.А. Якименко, М.А. Никонорова, В.В. Прокопьев, Ю.В. Винникова // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы Москва» (Москва, 26–28 февраля 2018 г.). – Москва, 2018. – С. 266.

122. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске / Е.В. Жираковская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 31-37.

123. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у пациентов, госпитализированных в инфекционных стационар / С.В. Халиуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, №8. – С. 109-113.

124. Этиология острых кишечных инфекций вирусной природы в Алтайском крае / М.А. Никонорова, Н.В. Карбышева, Е.А. Шевцова, О.В. Бесхлебова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. – Т. 25, № 5. – С.

200-209.

125. Якименко, Е.А. Диагностическая значимость метода ПЦР в диагностике кишечных инфекций в условиях стационара: Материалы XXI городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (5-13 ноября 2019 г.), научно-практической конференции «Неделя науки АГМУ» 2020 (3-7 февраля 2020 г.) и V Итоговой научно-практической конференции НОМУИС АГМУ (25 мая – 5 июня 2020 г.) / Е.А. Якименко // *Scientist*. – 2020. - № 2 (12). – С. 17.

126. A rapid MALDI-TOF MS identification database at genospecies level for clinical and environmental *Aeromonas* strains / C. Benagli, A. Demarta, A. Caminada, D. Ziegler et al. // *Public Library of Science One*. – 2012. – № 7. – e48441.

127. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries / G.T. Nguyen, K. Phan, I. Teng et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – № 96(40). – e8139.

128. Acute cerebellitis associated with rotavirus infection / Kato Z., Sasao H., M. Funato et al. // *World Journal of Pediatrics*. – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 87-89.

129. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / M. Farthing, M. Salam, G. Lindberg et al. // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2013. – Vol.47, №1. – 12-20.

130. Analysis of bacterial pathogens causing acute diarrhea on the basis of sentinel surveillance in Shanghai, China, 2006-2011 / Y. Zhang, Y. Zhao, K. Ding et al. // *Jpn J Infect Dis*. – 2014. – № 67(4). – P. 264-268

131. Astrovirus Biology and Pathogenesis / V. Cortez, V.A. Meliopoulos, E.A. Karlsson et al. // *Rev Virol*. – 2017. – Vol. 29, № 4(1). – P. 327-348.

132. Astrovirus infection and diarrhea in 8 countries / M.P. Olortegui, S. Rouhani, P.P. Yori et al. // *Pediatrics*. – 2018. – Vol.141, №1. – e20171326.

133. *Campylobacter*: from microbiology to prevention / A. Facciola, R. Riso, E. Avventuroso et al. // *J Prev Med Hyg*. – 2017. – № 58(2). – E79-E92.

134. Chen, C.C. Epidemiologic features of shigellosis and associated climatic factors in Taiwan / C.C. Chen, C.Y. Lin, K.T. Chen // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. –

№ 98(34). – e16928.

135. Chlebicz, A. Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review / A. Chlebicz, K. Śliżewska // *Int J Environ Res Public Health*. – 2018. – № 15(5). – P. 863.

136. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y.Ni, Y.Hu et al. // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, №18. – P.1708-1720.

137. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B.Hu, C. Hu et al. // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061-1069.

138. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China / L. Pan, M. Mu , P. Yang et al. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 115, № 5. – P. 1.

139. Colin, P. International Symposium on Salmonella and salmonellosis / P. Colin // *Food Microbiol*. – 2018. – № 71. – P. 1.

140. Cook, N. Prevalence of Norovirus in produce sold at retail in the United Kingdom / N. Cook, L. Williams, M. D'Agostino // *Food Microbiol*. – 2019. – № 79. – P. 85-89.

141. da Cruz Gouveia, M.A. Acute diarrhea with blood: diagnosis and drug treatment / M.A. da Cruz Gouveia, M.T.C. Lins, G.A.P. da Silva // *J Pediatr (Rio J)*. – 2020. – №96, Suppl 1. – P. 20-28.

142. de Graaf, M. Human norovirus transmission and evolution in a changing world / M. de Graaf, J. van Beek, M.P. Koopmans // *Nat Rev Microbiol*. – 2016. – № 14(7). – P. 421-433.

143. Detection of potential microbial antigens by immuno-PCR (PCR-amplified immunoassay) / P.K. Mehta, A. Raj, N.P. Singh, G.K. Khuller // *J Med Microbiol*. – 2014. – Vol. 63, Pt 5. – 627-641.

144. Diarrheagenic Escherichia coli / T.A. Gomes, W.P. Elias, I.C. Scaletsky et al. // *Braz J Microbiol*. – 2016. – Vol. 47, Suppl 1. – P. 3-30.

145. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity:

Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes / C. Han, C. Duan, S. Zhang et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 916-923.

146. DuPont, H.L. Persistent Diarrhea: A Clinical Review / H.L. DuPont // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 24. – P. 2712-23.

147. Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants / J. Reimerink, F. Stelma, B. Rockx, et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 254-260

148. Enteroviruses: Classification, Diseases They Cause, and Approaches to Development of Antiviral Drugs / O.S. Nikonov, E.S. Chernykh, M.B. Garber et al. // *Biochemistry (Mosc).* – 2017. – № 82(13). – P. 1615-1631.

149. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* 01446:H4 Outbreak in Germany / C. Frank, D. Werber, J.P. Cramer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 10. – P. 1771-1780

150. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms / X. Jin, J.S. Lian, J.H. Hu et al. // *Gut.* 2020. – Vol. 69, № 6. – P. 1002-1009.

151. Epidemiology of Classic and Novel Human Astrovirus: Gastroenteritis and Beyond / D.L. Vu, A. Bosch, R.M. Pintó et al. // *Viruses.* – 2017. – Vol. 18, № 9(2). – P. 33.

152. Farthing, M. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / M. Farthing, M.A. Salam, G. Lindberg et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 47, №1. – P. 12-20.

153. Ftizgerald, C. *Campylobacter* and *Arcobacter* / C. Ftizgerald, I. Nachamkin // In Versalovic J., Carroll K., Funke G., Jorgensen J., Landry M., Warnock D. (ed). – *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition. – ASM Press, Washington, DC. 2011. – P. 885-899.

154. GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology / C.J. Murray, M. Ezzati, A.D. Flaxman et al. // *Lancet.* – 2012. – № 380. – P. 2055–2058.

155. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional,

and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P.1459-1544.

156. Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: entero-aggregativehaemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC) / E. Brzuszkiewicz, A. Thürmer, J. Schuldts et al. // *Arch Microbiol*. – 2011. – Vol.193, № 12. – P. 883-891.

157. Glass, R.I. Norovirus gastroenteritis / Glass, R.I., U.D. Parashar, M.K. Estes // *N. Engl. J. Med*. – 2009. – № 361. – P. 1776-1785.

158. Gomes, T.A. Diarrheagenic *Escherichia coli* / T.A. Gomes, W.P. Elias, I.C. Scaletsky // *Braz J Microbiol*. – 2016. – № 47, Suppl 1. – P. 3-30.

159. Gu, J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. / J. Gu, B. Han, J.Wang. // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol.158, № 6. – P.1518-1519.

160. Hatchette, T.F. Infectious diarrhea: when to test and when to treat / T.F. Hatchette, D. Farina // *CMAJ*. – 2011. – №183. – P. 339. – <http://www.worldgastroenterology.org>

161. Human enteroviruses associated with and without diarrhea in Thailand between 2010 and 2016 / J. Chansaenroj, S. Tuanthap, T. Thanusuwannasak et al. // *PLoS One*. – 2017. – №12(7). – e0182078.

162. Human Health Risk Assessment for the Occurrence of Enteric Viruses in Drinking Water from Wells: Role of Flood Runoff Injections / C. Masciopinto, O. De Giglio, M. Scrascia et al. // *Sci. Total Environ*. – 2019. – Vol. 666. – P. 559-571.

163. Infection with enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* as a concern in patients with gastroenteritis / M. Azimirad, A. Dezfulian, M. Alebouyeh et al. // *J Glob Antimicrob Resist*. – 2017. – № 9. – P. 111-114.

164. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. - Seattle, WA: IHME, 2013.

165. International Collaboration on Enteric Disease «Burden of Illness» Studies. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis / S.E. Majowicz, J. Musto,

E. Scallan et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – № 50. – P. 882-9.

166. Kim, S. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens / S. Kim, A. Covington, E.G. Pamer // *Immunol Rev*. – 2017. – Vol. 279. – №1. – P. 90-105.

167. Knowledge gaps in control of *Campylobacter* for prevention of campylobacteriosis / I. Hansson, M. Sandberg, I. Habib et al. // *Transbound Emerg Dis*. – 2018. – Vol. 65, Suppl 1. – P. 30-48.

168. Książak, E. Shigellosis in Poland in 2013-2017 / E. Książak, P. Polański, M. Sadkowska-Todys // *Przegl Epidemiol*. – 2019. – № 73(4). – P. 479-486.

169. Kuypers, J. Applications of Digital PCR for Clinical Microbiology / J. Kuypers, K R. Jerome // *J Clin Microbiol*. – 2017. – Vol. 55, № 6. – P. 1621-1628.

170. Lecuit, M. The diagnosis of infectious diseases by whole genome next generation sequencing: a new era is opening / M. Lecuit, M. Eloit // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2014. – Vol. 4. – P. 25-27.

171. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions / P.E. Fournier, M. Drancourt, P. Colson et al. // *Nat Rev Microbiol*. – 2013. – Vol.11, №8. – P. 574-85.

172. Molecular epidemiology of group A human rotaviruses in North West region, Cameroon / F.A. Mbuh, G.E. Armah, S.A. Omilabu et al. // *Pan Afr Med J*. – 2012. – №12. – P. 108.

173. Monitoring Shedding of Five Genotypes of RotaTeq Vaccine Viruses by Genotype-Specific Real-Time Reverse Transcription-PCR Assays / Y. Higashimoto, M. Ihira, Y. Miyazaki et al. // *J Clin Microbiol*. – 2018. – Vol. 56, № 6. – e00035-18.

174. Moreira, N.A., Bondelind, M. Safe Drinking Water and Waterborne Outbreaks / N.A. Moreira, M. Bondelind // *J. Water Health*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 83-96.

175. Nadan, S. Circulation of classic and recombinant human astroviruses detected in South Africa: 2009 to 2014 / S. Nadan, M.B. Taylor, N.A. Page // *J Clin Virol*. – 2021. – №135. – P. 104719.

176. Nanolitre real-time PCR detection of bacterial, parasitic, and viral agents from patients with diarrhea in Nunavut, Canada / D.M. Goldfarb, B. Dixon, I.Moldovan

et al. // *Int. J. Circumpolar Health.* – 2013. – Vol. 72. – P. 19903.

177. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells / S. Zhu, S. Ding, P. Wang et al. // *Nature.* – 2017. – № 546(7660). – № 667-670.

178. Norovirus pathogenesis: mechanisms of persistence and immune evasion in human populations / E.F. Donaldson, L.C. Lindesmith, A.D. Lobue, R.S. Baric // *Immunol Rev.* – 2008. – № 225. – P. 190-211.

179. Perry, M.D. Evaluation of the Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel and the Savyon Diagnostics Gastrointestinal Infection Panel for the detection of enteric pathogens in clinical samples / M.D. Perry, S.A. Corden, R.A. Howe J. // *Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63, № 11. – P. 1419-1426.

180. Rapid detection of *Campylobacter* antigen by enzyme immunoassay leads to increased positivity rates / C.L. Giltner, S. Saeki, A.M. Bobenchik, R.M. Humphries // *Journal Clinical Microbiology.* – 2013. – № 51. – P. 618-620.

181. Rapid metagenomic identification of viral pathogens in clinical samples by real-time nanopore sequencing analysis / A.L. Greninger, S.N. Naccache, S. Federman et al. // *Genome Med.* – 2015. – № 7. – P. 99.

182. Recurrent *Campylobacter* Enteritis in Patients with Hypogammaglobulinemia: Review of the Literature / I. Najjar, F. Paluca, K. Loukidis, P.E. Tarr // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9(2). – P. 553.

183. Richter, J. Molecular epidemiology of enteroviruses in Cyprus 2008-2017 / J. Richter, C. Tryfonos, C. Christodoulou // *PLoS One.* – 2019. – № 14(8). – e0220938.

184. Robilotti, E. Norovirus / E. Robilotti, S. Deresinski, B. A. Pinsky // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28, №1. – P. 134-164.

185. Roman, E. Viruses causing gastroenteritis / E. Roman, I. Wilhelmi, A. Sanchez-Fauquier // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – Vol. 9, №4. – P. 247-262.

186. Rotavirus infection / S.E. Crawford, S. Ramani, J.E. Tate et al. // *Nat Rev Dis Primers.* – 2017. – №3. – P. 17083.

187. Rotavirus infection in children and adults with acute gastroenteritis in Thailand / L. Kittigul, T. Swangsri, K. Pombubpa et al. // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2014. – Vol. 45, № 4. – P. 816-824.

188. Rotavirus: Genetics, pathogenesis and vaccine advances / A. Sadiq, N. Bostan, K.C. Yinda et al. // *Rev Med Virol.* – 2018. – № 28(6). – e2003.
189. Salmonellosis in Poland in 2017 / M. Milczarek, M. Sadkowska-Todys, M. P. Czarkowski et al. // *Przegl Epidemiol.* – 2019. – № 73(4). – P. 463-477.
190. Salmonellosis Outbreak After a Large-Scale Food Event in Virginia, 2017 / K.A. Shaw, K. Wright, K. Privett et al. // *Public Health Rep.* – 2020. – № 135(5). – P. 668-675.
191. Salmonellosis Outbreak Detected by Automated Spatiotemporal Analysis - New York City, May-June 2019 / J. Latash, S.K. Greene, F. Stavinsky et al. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2020. – № 69(26). – P. 815-819.
192. Schiaffino, F. A One Health approach to prevention, treatment, and control of campylobacteriosis / F. Schiaffino, J. Platts-Mills, M.N. Kosek // *Curr Opin Infect Dis.* – 2019. – № 32(5). – P. 453-460.
193. Scientific Report of European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food borne Outbreaks in 2011// *EFSA Journal.* – 2013. – № 11(4). – 3129 p.
194. *Shigella flexneri*: an emerging pathogen / I. Nisa, M. Qasim, N. Yasin et al. // *Folia Microbiol (Praha).* – 2020. – № 65(2). – P. 275-291.
195. Shigellosis / K.L. Kotloff, M.S. Riddle, J.A. Platts-Mills et al. // *Lancet.* – 2018. – № 391(10122). – P. 801-812.
196. Shigellosis in adults: A retrospective study of clinical and epidemiological features in East London / E. McGuire, A. Mikhail, M. Day et al. // *Int J STD AIDS.* – 2019. – № 30(14). – P.1373-1381.
197. Slezak, T. Bacterial genome reference databases: progress and challenges / T. Slezak // *PDA J Pharm Sci Technol.* – 2014. – Vol. 68, № 6. – P. 619.
198. Snyder, T.R. Salmonellosis Outbreaks by Food Vehicle, Serotype, Season, and Geographical Location, United States, 1998 to 2015 / T.R. Snyder, S.W. Boktor, N.M. M'ikanatha / *J Food Prot.* – 2019. – № 82(7). – P. 1191-1199.
199. Špačková, M. Incidence and analysis of campylobacteriosis cases in the

Czech Republic in 1997-2017 / M. Špačková, K. Kolářová, M. Gašpárek // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* – 2019. – № 68(3). – P. 122-130.

200. Taneja, N. Shigellosis: Epidemiology in India / N. Taneja, A. Mewara // *Indian J Med Res.* – 2016. – № 143(5). – P. 565-76.

201. The epidemiology of norovirus gastroenteritis in China: disease burden and distribution of genotypes / H. Zhou, S. Wang, L. von Seidlein et al. // *Front Med.* – 2020. – № 14(1). – P. 1-7.

202. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States / J.S. Bresee, R. Marcus, R. A. Venezia et al. // *J Infect Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 1. – P. 1274-1381.

203. Three-hour molecular detection of *Campylobacter*, *Salmonella*, *Yersinia*, and *Shigella* species in feces with accuracy as high as that of culture / S.A. Cunningham, L.M. Sloan, L.M. Nyre et al. // *Journal Clinical Microbiology.* – 2010. – № 48. – P. 2929-2933.

204. Use of MALDITOF mass spectrometry in the battle against bacterial infectious diseases: recent achievements and future perspectives / V. Sandalakis, I. Goniotakis, I. Vranakis, D. Chochlakis et al. // *Expert Rev Proteomics.* – 2017. – Vol.14, № 3. – P. 253-267.

205. Wells, A.I. Enteroviruses: A Gut-Wrenching Game of Entry, Detection, and Evasion / A.I. Wells, C.B. Coyne // *Viruses.* – 2019. – № 11(5). – P. 460.

**СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА**

1	Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . .	С. 40
2	Рисунок 2 – Распределение больных острыми кишечными инфекциями (%). . . . .	С. 50
3	Рисунок 3 – Распределение больных ОКИ установленной этиологии (%). . . . .	С. 51
4	Рисунок 4 – Доля пациентов с заболеванием вирусной этиологии в зависимости от результатов копрограммы. . . . .	С. 87
5	Рисунок 5 – ROC-кривая Прогноза-1 вирусной этиологии возбудителя. . . . .	С. 90
6	Рисунок 6 – ROC-кривая для переменной Прогноз-2 вирусной этиологии возбудителя. . . . .	С. 92