

Ермоленко Константин Дмитриевич

**КАМПИЛОБАКТЕРИОЗ У ДЕТЕЙ:
ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург — 2024

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

Научный консультант:

Лобзин Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Горелов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Гусев Денис Александрович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»

Самодова Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита состоится «18» июня 2024 г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корпус 44, зал заседаний ученого совета, аудитория 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, и на официальном сайте <https://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «___»

2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Кампилобактериоз является одной из наиболее значимых и распространенных острых кишечных инфекций (ОКИ). При надлежащей диагностике данное заболевание выявляется у 7–44,9 % больных [Горелов А.В., 2004; Kaakoush N. et al., 2015]. Частота кампилобактериоза среди пациентов детского возраста значительно выше, чем у взрослых [Same R. et al., 2018]. Описаны пищевые и водные вспышки заболевания [Kenyon J. et al., 2020; Sher A. et al., 2021], а также очаги внутрибольничного инфицирования новорожденных детей [Llovo J. et al., 2003]. Кампилобактерии также входят в число возбудителей «диарей путешественников» [Захаренко С.М., 2012].

Заболеваемость данной инфекцией в странах Западной Европы составляет 29,9–64,8 на 100 000 населения [Lake I. et al., 2019]. В Российской Федерации данные о распространенности кампилобактериоза разрозненны и не позволяют дать полную эпидемиологическую оценку ситуации [Бехтерева М.К. и др., 2012]. Ряд исследований свидетельствует о значительной частоте выявления данного заболевания во многих регионах Российской Федерации [Гончар Н.В. и др., 2019; Подшибякина О.В. и др., 2019], достигающей 12–33 % от общего числа ОКИ [Молочкова О.В. и др., 2017; Шевцова Е.А. и др., 2021].

Низкая частота диагностики кампилобактериоза определяется в первую очередь ограничениями в использовании методов целенаправленного выявления кампилобактерий, не идентифицируемых при рутинном бактериологическом обследовании [Макарова А.Р. и др., 2018; Соколова Е.Д. и др., 2016].

Имеющие значение в клинической практике виды кампилобактерий: *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. laridis*, *C. fetus* — изучаются уже длительное время, однако их лабораторная идентификация по-прежнему представляет значительные трудности [Порин А.А., 2016]. Применение молекулярно-генетических методов диагностики, повышающих вероятность выявления *Campylobacter* spp., в большинстве случаев не позволяет определить чувствительность возбудителя к лекарственным препаратам [Стеценко В.В., 2017].

Объяснить многообразие клинических вариантов кампилобактериоза только штаммовыми особенностями возбудителя на сегодняшний день не представляется возможным [Горелов А.В., 2004; Порин А.А., 2016]. Важную роль наравне со свойствами самого возбудителя играют особенности организма человека и комменсальной микробиоты кишечника, которые требуют дальнейшего изучения [Тихомирова О.В. и др., 2008; Корниенко Е.А., 2020].

За последние несколько десятилетий регистрируется значительный рост частоты выявления штаммов *Campylobacter* spp., устойчивых к антимикробным препаратам, в первую очередь, к макролидам и фторхинолонам [Ефимочкина Н.Р. и др., 2017; Tang M. et al., 2020]. Это свидетельствует о необходимости как постоянного мониторинга антибиотикорезистентности кампилобактерий, так и поиска новых подходов к терапии. Возможными механизмами преодоления данных трудностей является не только рациональное назначение антибиотиков, но и активное применение пробиотиков [Мазанкова Л.Н. и др., 2004; Szajewska H. et al., 2022], обладающих способностью ингибировать рост кампилобактерий [Campana R. et al., 2012]. Однако, и

пробиотические средства не всегда являются эффективными и зачастую могут быть заменены на аутопробиотики, представляющие собой индигенные полезные непатогенные бактерии, как правило, более адаптированные к существованию в организме хозяина [Suvorov A. et al., 2018]. Выбор наиболее эффективного этиотропного препарата в комплексе с дифференцированным подходом к назначению средств патогенетической терапии при кампилобактериозе необходим для элиминации возбудителя и профилактики негладкого течения и затяжного бактериовыделения. Однако методика подбора персонифицированной терапии с учетом чувствительности возбудителя и индивидуальных особенностей организма ребенка на данный момент не разработана.

Недостаточно изученными в настоящее время остаются особенности развития отдаленных неблагоприятных исходов кампилобактериоза: воспалительные заболевания кишечника, функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП), гепатит, гастрит, панкреатит, синдромы Гийена — Барре и Миллера — Фишера и другие. Требуется дальнейшего изучения комплекс факторов, предрасполагающих к формированию данных осложнений (нарушения микробиоценоза кишечника и иммунного реагирования, генотип и факторы патогенности возбудителя).

Все это подтверждает актуальность и своевременность изучения клинко-патогенетических особенностей кампилобактериоза у детей на основе применения современных лабораторных методов. Полученные знания позволят повысить эффективность терапевтических подходов и прогнозировать развитие неблагоприятных исходов при рассматриваемой патологии, что имеет высокую медико-социальную значимость.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила эпидемиологическая актуальность ОКИ и, в частности, кампилобактериоза в структуре педиатрической практики. ОКИ на протяжении ряда лет занимают второе место в структуре инфекционных заболеваний у детей, уступая лишь респираторным вирусным инфекциям. Кампилобактериоз в структуре бактериальных диарей у детей занимает лидирующую позицию и является актуальным в связи с широким распространением и высоким риском тяжелого течения. В связи с этим разработка новых принципов диагностики и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей с учетом генотипических и фенотипических особенностей возбудителя приобретает большое научное клинко-эпидемиологическое значение.

Цель исследования

Разработать методические подходы к диагностике и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей с учетом клинко-патогенетической характеристики заболевания.

Задачи исследования

1. Определить информативность и оптимальный порядок применения методов диагностики кампилобактериоза у детей, позволяющий повысить частоту этиологической расшифровки.
2. Оценить способность антибактериальных препаратов, пробиотиков и аутопробиотиков ингибировать рост *Campylobacter* spp. в системе *in vitro* и при

экспериментальном кампилобактериозе у лабораторных животных.

3. Выявить клинико-лабораторные особенности кампилобактериоза у детей в зависимости от возраста, преморбидного фона, состояния микробиоценоза кишечника и генотипа возбудителя.

4. Сравнить эффективность применения антибиотиков, пробиотиков и аутопробиотиков при терапии кампилобактериоза у детей.

5. Изучить отдаленные исходы кампилобактериоза у детей с учетом роли факторов патогенности *Campylobacter* spp. и тяжести заболевания.

6. Разработать прогностические критерии развития постинфекционных заболеваний пищеварительной системы у реконвалесцентов кампилобактериоза.

7. Обосновать меры профилактики реконвалесцентного выделения возбудителя и постинфекционных заболеваний пищеварительной системы у реконвалесцентов кампилобактериоза.

Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с геморрагическими колитами выявлены помимо *C. coli* и *C. jejuni*, редкие виды кампилобактерий: *C. hyoilei* (3,23 %), *C. upsaliensis* (6,45 %) и *C. hyointestinalis* (1,61 %).

Установлена частота кампилобактериоза ($42,1 \pm 3,3$ %) у детей с геморрагическими колитами.

Впервые предложена и апробирована методология подбора пробиотиков и аутопробиотиков, ингибирующих рост клинических изолятов *Campylobacter* spp. в системе *in vitro*, для терапии кампилобактериоза у детей.

Разработан алгоритм комплексной двухэтапной диагностики кампилобактериоза, использующий преимущества каждого метода в конкретных клинических условиях.

Установлена высокая частота детекции штаммов кампилобактерий резистентных к фторхинолонам — $45,6 \pm 3,4$ % и макролидам — $35,1 \pm 1,8$ %.

У $25,6 \pm 4,3$ % изолятов кампилобактерий выявлена резистентность к не менее чем 3 антимикробным препаратам.

Выявлена высокая степень согласованности результатов фенотипического и генотипического анализа резистентности кампилобактерий к антибактериальным препаратам (88,3 %), что свидетельствует о возможности применения молекулярно-генетических методов для быстрой оценки потенциальной чувствительности *Campylobacter* spp. к антибиотикам.

Разработана модель прогнозирования негладкого течения кампилобактериоза, основанная на оценке наличия гемоколита, длительности и выраженности лихорадки, частоты стула в и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Впервые выявлен генотип кампилобактерий (сочетание генов, кодирующих цитолетальный растягивающий токсин — *cdtA*, В, С и ключевой жгутиковый белок, обеспечивающий адгезию к эпителиоцитам, — *flgE*), наличие которого сопровождается тяжелым течением заболевания и высоким риском осложнений.

Впервые установлена структура постинфекционных ФРОП у детей после кампилобактериоза, ранее описанная только у взрослых.

Разработана модель прогнозирования формирования ФРОП у детей, перенесших

кампилобактериоз, включающая ряд прогностических параметров: тяжесть инфекции по шкале Кларка, уровень *Bacteroides fragilis*, генотип возбудителя *flgE+*, *cdtB+* и *cdtC+*, наличие гемоколита, высокий уровень зонулина на 14 сутки заболевания и возраст пациента менее 3 лет.

На основе проведенного исследования разработана методика персонифицированной терапии негладкого течения кампилобактериоза и постинфекционных ФРОП с использованием аутопробиотиков и пробиотиков, широкое внедрение которой позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным и снизить число осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые представлены данные о наиболее распространенных в регионе генотипах и серотипах кампилобактерий, выделенных от детей. Полученные результаты позволяют уточнить представления о путях распространения кампилобактериоза. Расширение баз региональных данных о генотиповом составе кампилобактерий позволяет также повысить качество проведения эпидемиологических исследований различного типа.

Разработка комплексной диагностики кампилобактериоза с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентного иммуноанализа (ФИА) позволила на треть повысить частоту детекции возбудителя у пациентов с гемоколитами.

На основании усовершенствованного капельного метода разработана технология персонифицированного подбора антибиотиков, пробиотиков и аутопробиотиков с учетом чувствительности к ним изолята возбудителя.

Впервые выявлены значительные преимущества применения пробиотиков и аутопробиотиков в качестве средства монотерапии кампилобактериоза с целью предотвращения затяжных форм и длительного бактериовыделения.

Установлена ключевая роль в патогенезе кампилобактериоза у детей изменений микробиоценоза кишечника, особенностей иммунного ответа и факторов патогенности микроорганизма (наличие кофакторов бактериальных токсинов и факторов адгезии), оценка которых позволяет прогнозировать характер течения заболевания.

Полученные данные могут быть использованы в принятии управленческих решений (руководителями федерального министерства здравоохранения и региональных министерств, руководителями лечебно-профилактических учреждений, работающих с больными кампилобактериозом) для совершенствования качества оказания медицинской помощи.

Методология и методы исследования

Представляемая работа является комплексным клинико-экспериментальным исследованием, включающим элементы качественного и описательного количественного нерандомизированного исследования, основанного на сборе первичной информации. Объектом проведенного исследования являлись дети, поступавшие в отделение кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА для лечения кампилобактериоза. В исследовании также анализировались клинические изоляты *Campylobacter* spp., полученные от данных пациентов.

Предметом исследования явились проявления инфекционного процесса у детей

с кампилобактериозом, а также экспериментальные модели данной инфекции *in vivo* и *in vitro*. Область исследования включала изучение частоты и факторов риска развития, клинической манифестации предмета исследования, оценку эффективности различных схем терапии, изучение риска развития неблагоприятных исходов заболевания, разработку методологии диагностики, лечения и диспансерного наблюдения детей с кампилобактериозом. В исследовании использованы общенаучные и специальные методы исследования, используемые в медицине и статистике.

Документация и дизайн исследования утверждены на заседании Локального этического комитета при ФГБУ ДНКЦБ ФМБА (протокол №11 от 05.03.2019 г). В ходе проведенного исследования отзывов информированного согласия не регистрировалось.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная модель диагностики позволяет идентифицировать 92,6 % случаев кампилобактериоза, значительно повышая точность исследования. Культуральный метод необходим для персонифицированного подбора средств этиотропной терапии и углубленного эпидемиологического анализа за распространенностью кампилобактерий.

2. Тяжелое течение кампилобактериоза статистически достоверно чаще наблюдается при наличии ключевых факторов патогенности возбудителя: стержневого жгутикового белка FLGE, необходимого для эффективного связывания с энтероцитами, а также сочетания активной (CDTV) и вспомогательных (CDTA, CDTC) субъединиц цитолетального растягивающего токсина, обеспечивающего гибель энтероцитов и персистенцию кампилобактерий. Наиболее тяжелые формы заболевания наблюдаются у детей 1–3 лет с предшествующими кампилобактериозу курсами антибактериальной терапии.

3. Схемы лечения кампилобактериоза на основе пробиотиков и аутопробиотиков целесообразно применять всем пациентам при негладком течении кампилобактериоза, повторном бактериовыделении и для коррекции ФРОП, сформировавшихся после перенесенной инфекции, в связи с высокой эффективностью и профилем безопасности.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным числом наблюдений, строгим соблюдением критериев включения и исключения из исследования, использованием адекватных стандартных методик, применением современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на 40 различных конференциях, форумах и конгрессах: XXII международной научной конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина — 2019» (Санкт-Петербург, 2019), XI, XIII и XIV Российских форумах «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт-Петербург, 2019, 2021, 2022), 21, 22, 23 и 24 международных медицинских Славяно-Балтийских научных форумах «Санкт-Петербург — Гастро» (Санкт-Петербург, 2019, 2020, 2021, 2022), 6th International Conference on Nutrition & Growth K. D. (Valencia, Spain, 2019), 10th Probiotics, Prebiotics

& New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health (Rome, Italy, 2019), Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019), II International Conference “Food security: national and global drivers” (Samarkand, Uzbekistan, 2020), Международных конференциях «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2022), III и V Российских гастроэнтерологических конгрессах с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости» (Санкт-Петербург, 2020, 2023), International Conference On Beneficial Microbes “ICOBM-2021” (online, 2020), XXIV, XXV и XXVI Международных конференциях «Кашкинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2022), VII научно-практической школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология» (Сочи, 2020), II, III и IV Международных научных конференциях «Микробиота человека и животных» (Санкт-Петербург, 2020, 2021, 2023), XIII и XIV Всероссийских форумах «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (Санкт-Петербург, 2020, 2021), 8th International Conference on Nutrition & Growth (Porto, Portugal, 2021), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (Москва, 2019, 2022), II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» (Санкт-Петербург, 2022), XXV Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 2022), Съезде педиатров России — 2022 (Москва 2022), 12th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, WSPID 2022 (online, 2022), VIII Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2022), XI Общероссийской конференции «Flores Vitae. Педиатрия и неонатология» (Москва 2023), XV, XIV и XVI Всероссийских научно-практических конференциях «Воронцовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, 2022, 2023), VII Всероссийском форуме «Здоровье детей. Современная стратегия профилактики и терапии ведущих заболеваний» (Санкт-Петербург, 2023), Первом всероссийском конгрессе «Наследие профессора Н. П. Шабалова» (Санкт-Петербург, 2023), V Всероссийском медицинском конгрессе «Прибалтийская весна — 2023» (Калининград, 2023), XVI Научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Краснодар, 2023), III Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва 2023).

Личный вклад автора в проведенное исследование заключался в планировании исследования, непосредственном участии в клиническом обследовании больных, организации проведения всех лабораторных исследований, самостоятельном выполнении экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*. Автор лично сформировал базу данных, провел их статистическую обработку, обобщил полученные результаты, подготовил научные статьи для публикации, заявки на патенты, диссертацию и автореферат.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются в работе клинических отделений ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая

больница № 23» (г. Нижний Новгород), ГБУЗ НО «Нижегородская клиническая больница № 8» (г. Нижний Новгород), ООО «Стомамедсервис» (г. Гатчина), ГБУЗ СКДИБ (г. Краснодар), СПб ГБУЗ «Поликлиника № 88» (г. Санкт-Петербург). Основные материалы диссертационной работы введены в практику преподавания студентам и клиническим ординаторам ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (г. Санкт-Петербург) и ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск).

Изданы методические рекомендации Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Аутопробиотическая поддержка в комплексной терапии детей с бактериальным носительством» под редакцией профессора, члена-корреспондента РАН А. Н. Суворова (СПб., 2020. 16 с.).

Объем и структура диссертации

Материалы исследования изложены на 297 страницах компьютерного набора, включают: введение, обзор литературы, характеристику обследованных больных и описание методов исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и обозначений, список литературы. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 51 рисунком. Библиографический указатель включает 326 источников (49 отечественных и 277 иностранных).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 23 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Получены 3 патента РФ на изобретения: «Способ лечения затяжного течения кишечной инфекции кампилобактериозной этиологии у детей раннего возраста» патент № 2022104660 от 21.02.2022, «Способ лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей» патент № 2021114955 от 25.05.2021, «Способ прогнозирования степени тяжести гемолитико-уремического синдрома у детей с инфекционными заболеваниями» патент № 2797122 С1 от 31.05.2023; одобрена заявка на изобретение № 2072697220 от 23.12.2023 «Способ определения чувствительности кампилобактерий к пробиотикам и аутопробиотикам».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее клиническое исследование проведено в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (г. Санкт-Петербург) в период с 2019–2023 гг. (таблица 1). Обязательным было получение информированного согласия законных представителей пациента на участие в исследовании. Часть лабораторных и экспериментальные исследования выполнены в ФГБНУ ИЭМ (г. Санкт-Петербург).

Таблица 1 – Описание дизайна и объектов исследования

Объект исследования, время проведения	Дизайн исследования
1. Клинические и лабораторные особенности и отдаленные исходы кампилобактериоза	
203 пациента, 2019–2022 гг.	Одноцентровое исследование «случай — контроль»
2. Изучение эффективности терапии кампилобактериоза у детей	
84 пациента, 2019–2021 гг.	Одноцентровое исследование «случай — контроль»
3. Персонафицированная симбионтная терапия детей с негладким течением кампилобактериоза	
34 пациента, 2019–2022 гг.	Одноцентровое исследование «случай — контроль»
4. Персонафицированная симбионтная терапия детей с ФРОП после кампилобактериоза	
40 пациентов, 2018–2022 гг.	Одноцентровое исследование «случай — контроль»
5. Изучение частоты кампилобактериоза у детей с ОКИ, протекающими с синдромом геморрагического колита	
400 пациентов, 2019–2022 гг.	Одноцентровое проспективное исследование
6. Изучение антагонистической активности пробиотиков и аутопробиотиков в отношении кампилобактерий <i>in vitro</i>	
43 штамма <i>Campylobacter</i> spp. + 12 пробиотиков и 23 штамма аутопробиотиков, 2018–2020 гг.	Экспериментальное контролируемое нерандомизированное исследование <i>in vitro</i>
7. Оценка эффективности пробиотиков на экспериментальной модели кампилобактериоза у мышей	
100 мышей + культура <i>C. jejuni</i> 508, 2018–2019 гг.	Экспериментальное контролируемое нерандомизированное исследование <i>in vivo</i>

Клинико-лабораторные методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование детей с кампилобактериозом в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Отбор больных для исследований осуществлялся методом случайной выборки.

Критерии включения больных в исследование:

1. Возраст детей от 1 месяца до 17 лет (менее 18 лет на момент завершения наблюдения).
2. Отсутствие органической и/или функциональной патологии органов пищеварения в анамнезе.
3. Отсутствие эпизодов ОКИ в течение предшествующих 12 месяцев (для детей до 1 года — с рождения).

Критерии исключения больных из исследования:

1. Несоблюдение протокола исследования.
2. Тяжелые и среднетяжелые формы заболеваний в период катamnестического наблюдения.

Лабораторное обследование проводили в 1 и 7 дни госпитализации, в соответствии с протоколом оказания медицинской помощи детям при кампилобактериозе. Все пациенты получали комплексную терапию, включающую лечебное питание, оральную регидратацию, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, применение энтеросорбентов, пробиотиков и ферментных препаратов. Назначение антибактериальных препаратов осуществлялось по показаниям на основании практических рекомендаций по антибактериальной терапии. Оценка типа, тяжести, течения и варианта кампилобактериоза проводилась в соответствии с классификацией заболевания, предложенной Н. В. Воротынцевой и А. В. Гореловым. Критериями выздоровления служили нормализация частоты и консистенции стула, отсутствие рвоты, лихорадки и болей в животе, нормализация клинических и биохимических показателей крови, отсутствие воспалительных изменений в копрограмме и отрицательные результаты посева кала на кампилобактериоз. После выписки из стационара пациенты продолжали находиться под врачебным наблюдением в течение 1 года с обязательной оценкой состояния через 90, 180, 270 и 365 дней с момента выписки. Интерпретация жалоб пациентов осуществлялась на основании Римских критериев диагностики IV пересмотра и клинических рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.

Оценка эффективности различных схем лекарственной терапии кампилобактериоза

Эффективность различных схем лекарственной терапии кампилобактериоза была оценена у 84 пациентов в возрасте 4–6 лет. В исследование не включались дети с начатой амбулаторно терапией антибактериальными препаратами.

На основании выбранной врачами схемы лечения пациенты были разделены на три группы. Пациенты группы 1 применяли пробиотик, содержащий 10^9 КОЕ *Lactobacillus GG* и 10^9 КОЕ *Bifidobacterium lactis BB-12*, и не получали антибактериальный препарат, пациенты группы 2 — указанный пробиотик и азитромицин (в дозировке 10 мг/кг/сутки *per os*), пациенты группы 3, помимо пробиотика, в первые 2–3 дня лечения получали цефтриаксон (в дозировке 50 мг/кг/сутки внутримышечно или внутривенно) с последующей заменой на азитромицин (в дозировке 10 мг/кг/сутки *per os*).

Оценка эффективности персонифицированной симбионтной терапии

Персонифицированная симбионтная терапия детей с негладким течением кампилобактериоза заключалась в пероральном применении средств, содержащих культуру аутопробиотиков. Аутопробиотики — индигенные непатогенные штаммы бактерий, выделенные из микробиоты кишечника человека, проверенные на отсутствие факторов патогенности и предназначенные для введения в организм в концентрации, сопоставимой с рекомендованной дозой пробиотиков.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. Возраст пациентов от 3 до 36 месяцев.
2. Наличие на 7 сутки с момента поступления в стационар не менее одного признака негладкого течения кампилобактериоза (диарея; примесь крови в стуле; воспалительные изменения в копрограмме; боль в животе) или повторного выделения культуры *Campylobacter* spp.

Пациенты группы А получали аутопробиотик, основанный на индигенном штамме *E. faecium*, группы П — пробиотический штамм *E. faecium* L3. Пробиотики и аутопробиотики применяли в виде жидкой формы, представляющей собой закваску на основе соевого молока SuproPlus 2640, концентрация 40 г/л, содержащую 10^8 КОЕ живых бактерий в 1 мл. Пробиотик и аутопробиотик принимали между приемами пищи в течение 10 дней. Дети от 3 до 12 месяцев — по 5 мл 2 раза в день, 12–36 месяцев — по 10 мл 2 раза в день. У детей старше 3 лет применяли драже, содержащие 10^8 КОЕ живых бактерий в 1 г.

При формировании в период катамнестического наблюдения ФРОП для их коррекции также применялась терапия сходными аутопробиотиками и пробиотиками. В исследование включали пациентов в возрасте от 12 месяцев до 17 лет с клинически подтвержденными ФРОП. Длительность приема составляла 14 дней. Режим приема и дозировка не отличались. Результаты лечебного использования аутопробиотических и пробиотических штаммов у наблюдаемых пациентов оценивали на основании динамики клинических проявлений, данных копрологического исследования и изучения микробиоценоза кишечника методом ПЦР.

Изучение частоты кампилобактериоза у детей с ОКИ, протекающими с синдромом геморрагического колита

Установление этиологии ОКИ и макроскопической примеси крови в стуле у 400 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $5,8 \pm 2,5$ лет) осуществляли с применением четырех методов: ПЦР, посева кала (на возбудители тифо-паратифозной и дизентерийной групп микроорганизмов, кампилобактериоз и условно патогенную флору), ФИА (тест-системы Mari Ros, Финляндия) и иммунохроматографическое (ИХ) исследование кала (тест-системы «РЭД *Campylobacter*», ООО «РЭД», Россия).

Иммунологические методы исследования

Для серотипирования *S. jejuni* применяли метод пассивной гемагглютинации, основанный на выявлении термостабильного антигена (ТА).

Оценка параметров иммунного ответа организма при кампилобактериозе проводилось на 1 и 7 день госпитализации. Исследование лейкограммы крови осуществляли стандартным методом. Фенотипирование лимфоцитов проводили в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител серии (НПЦ «Медбиоспектр», Москва), сравнивая их с референсными значениями. Оценка концентрации иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, а также цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8) проводилась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови («Вектор-Бест-Балтика», Россия). Исследование фекального кальпротектина осуществлялось с помощью сэндвич-варианта твердофазного ИФА (R-Biopharm AG, Германия). Определение фекального зонулина — методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (Immunlognostik AG, Германия).

Культуральные методы исследований

Культивирование кампилобактерий осуществляли в микроаэрофильных условиях на специальной питательной среде «Кампилобакагар» (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболensk).

Профили антибиотикорезистентности культур кампилобактерий определяли дискодиффузионным методом в чашках Петри на агаре Мюллера — Хинтона с дефибринированной кровью с использованием дисков с антибиотиками (Oxoid, Великобритания), в соответствии с методикой Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST). Положительный контроль осуществляли с применением эталонной культуры *C. jejuni* ATCC 33560.

Молекулярно-генетические методы

Комплексную оценку микробиоценоза кишечника в острый период и в период реконвалесценции кампилобактериоза производили с помощью ПЦР. Применялся набор праймеров «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия). Полученные данные были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого микроорганизма в 1 г фекалий в десятичных логарифмах (lg КОЕ/г).

Также было проведено исследование микробиоты кишечника у 203 детей с кампилобактериозом методом 16S рРНК-секвенирования. Для исследования композиции микробиоты применяли ампликонное секвенирование маркерного переменного участка V3–V4 бактериальных генов 16S рРНК.

Для определения частоты выявления генов антибиотикорезистентности и вирулентности осуществляли выделение ДНК из изолированных колоний кампилобактерий, выращенных на колумбийском агаре с бараньей кровью в течение 18–24 час, набором QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Нидерланды). Секвенирование осуществляли на приборе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай) с длиной прочтений 2×100. Сиквенс-тип определяли из контигов каждого генома с использованием программного обеспечения Seemann T. mlst v2.19.0. Анализ схемы аллелей *C. jejuni* был выполнен из базы данных веб-сайта открытого доступа PubMLST.org, размещенной в Оксфордском университете.

Экспериментальные модели изучения кампилобактериоза

Исследование антагонистической активности пробиотиков и аутопробиотиков в отношении кампилобактерий *in vitro* проведено с января по март 2022 г. Клинические изоляты *C. coli* и *C. jejuni* были получены из коллекции бактериальных культур ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. В качестве пробиотических штаммов использовались *Bifidobacterium longum* PXN 30, *E. faecium* L3, *Lactobacillus acidophilus*, *Sacharomyces boulardii*, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938, *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum* 8R-A3, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) в концентрации 10⁸ КОЕ/г. В качестве аутопробиотиков были использованы индигенные штаммы *E. faecium* в концентрации 10⁸ КОЕ/г, выделенные у пациентов из того же материала, что и *Campylobacter* spp. Аутопробиотические энтерококки были получены от детей с подтвержденным кампилобактериозом. Оценку результатов проводили на основании измерений зон задержки роста кампилобактерий.

Эффективность применения пробиотиков и антибиотиков при лечении кампилобактериоза оценивали на биологической модели — на самцах беспородных

белых мышей в возрасте от 8 до 10 недель весом 20–30 г. Была использована культура *C. jejuni* 508, обладавшая максимальным набором оцениваемых факторов вирулентности *C. jejuni*. В качестве пробиотических штаммов использовался лиофилизат, содержащий *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* в концентрации 10^8 КОЕ/г, и молочнокислая закваска, содержащая *E. faecium* L3 в концентрации 10^8 КОЕ/г. Для проведения эксперимента мыши были разделены на 5 групп по 20 животных: группа К+, получавшая кампилобактерии и фосфатный буфер вместо пробиотиков; группа П1, получавшая кампилобактерии совместно с *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*; группа П2, получавшая кампилобактерии и *E. faecium* L3; группа А, получавшая кампилобактерии и азитромицин; группа К-, получавшая вместо кампилобактерий и пробиотиков фосфатный буфер.

Длительность эксперимента составляла 7 дней. Каждый день мышам вводили *per os* через желудочный зонд 200 мкл пробиотиков (группы П1 и П2) или антибиотика (группа А) и 200 мкл фосфатного буфера (группы К+ и К-). На второй день мышей из групп К+, П1, П2 и А перорально заражали через желудочный зонд суспензией, содержащей *C. jejuni* 508 в концентрации 10^{10} КОЕ/г. Мышам из группы К- кампилобактерии не вводили. Контроль веса мышей производился ежедневно. На 7 день эксперимента у мышей собирали пробы фекалий для оценки персистенции возбудителя культуральным методом.

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с помощью программы Statistica for Windows версии 13.3 (StatSoft, США). Данные представлены в виде средних значений со стандартной ошибкой, медианы с интерквартильным размахом. Достоверность различий между количественными признаками оценивали с помощью критериев Стьюдента и Манна — Уитни, между качественными — с помощью точного критерия Фишера, χ^2 -Пирсона. Поправки по методу Бонферрони применяли при множественных сравнениях. Для выявления связи между качественными переменными применяли отношение шансов. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона, Взаимосвязь признаков определяли с использованием коэффициента корреляции Мэтьюса, Пирсона или Спирмена. Значение коэффициента корреляции (r) оценивали по шкале Чеддока. Качество бинарного классификатора оценивали посредством ROC-анализа. Разработку модели прогнозирования развития неблагоприятных исходов кампилобактериоза и негладкого течения заболевания осуществляли с помощью дискриминантного анализа. Для формирования алгоритма диагностики применялся метод дерева решений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка диагностической эффективности методов идентификации кампилобактерий

Оценка диагностической эффективности методов идентификации кампилобактерий была осуществлена в два этапа. На первом этапе для разработки алгоритма диагностики и оценки эффективности лабораторных методов было проведено исследование проб фекалий детей, включаемых в основную исследуемую группу (230 детей). На втором этапе на основании анализа 400 проб фекалий детей с

геморрагическим проявлениями в стуле была проведена апробация диагностической модели и оценки ее эффективности.

Положительный результат был получен в 202 (87,8 %) пробах при проведении ПЦР, в 192 (83,5 %) — при проведении ФИА и в 57 (24,8 %) по данным посева. У 136 (59,1 %) детей были получены положительные результаты ИХ-тестов. У 49 пациентов (21,3%) кампилобактерии были выявлены всеми 4 методами. Высокую степень соответствия показали результаты ПЦР и ФИА, они были одновременно положительны у 173 (75,2 %) пациентов с кампилобактериозом (рисунок 1).

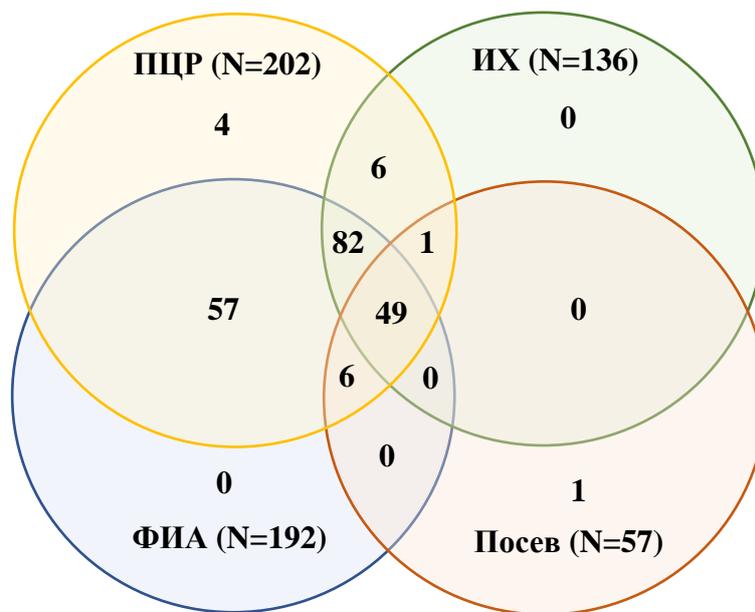


Рисунок 1 – Результаты детекции *Campylobacter* spp. различными методами (N=230)

Для повышения эффективности диагностики кампилобактериоза был применен алгоритм дерева решений. В результате проведенного анализа был выявлен оптимальный порядок диагностики. На первом этапе выполняется ПЦР, если результат положительный, то диагностируется кампилобактериоз, если результат отрицательный, то целесообразно подключение метода ФИА, если результат положительный, то диагностируется кампилобактериоз, если результат отрицательный, то с точностью 90,9% исключается кампилобактериоз. Полученная математическая модель характеризовалась высокой точностью (92,6 % [89,6; 95,2] %) и чувствительностью (92,2 % [89,2; 95,0] %).

Было показано, что антибактериальные препараты значимо влияют на вероятность идентификации возбудителя, причем вероятность выделения или не выделения во многом зависит от времени приема антибиотиков: в случае употребления антибактериальных препаратов в период от 6 до 2 недель до развития кампилобактериоза, вероятность выделения культуры *Campylobacter* spp. значительно повышалась (OR=2,9±0,7). Вероятность идентификации кампилобактерий возрастала у пациентов с тяжелыми формами заболевания.

Разработанная модель, одновременно с методами диагностики кампилобактериоза, была оценена на тестовой выборке из 400 детей с

геморрагическими колитами: 212 (53,0 %) мальчиков и 188 (47,0 %) девочек в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $3,7 \pm 1,1$ лет).

При использовании всех методов диагностики удалось установить этиологию гемоколита у 164 (41,0 %) пациентов. Ведущим этиологическим агентом геморрагических колитов явились кампилобактерии ($n=69$; 17,25 %). Другие возбудители в виде моноинфекции бактериальной или вирусной природы (за исключением сальмонеллеза) были обнаружены не более чем в 3,0 % случаев. Применение ФИА позволило расшифровать часть проб, в которых другими методами возбудитель не выявлялся. Данный метод способствовал выявлению *Campylobacter* spp. дополнительно у 18 пациентов, у которых бактериологическим методом и при помощи ПЦР этиологию гемоколита установить не удалось. У 7 пациентов выявлены менее распространенные виды кампилобактерий: *C. hyoilei* (3,2 %), *C. upsaliensis* (6,5 %) и *C. hyointestinalis* (1,6 %). Несмотря на высокую специфичность бактериологической диагностики кампилобактериоза, низкая чувствительность метода снижает его практическую применимость (таблица 2).

Таблица 2 – Метрики оценки качества методов детекции кампилобактерий

Мера оценки	Модель	ПЦР	ФИА	Посев	ИХ
ROC-AUC*	97,7% [96,1; 100,0]%	96,1% [94,6; 97,5]%	91,6% [89,5; 93,5]%	63,2% [61,0; 65,7]%	32,9% [30,1; 35,6]%
Точность	97,5% [96,4; 100,0]%	92,6% [89,6; 95,2]%	83,9% [80,0; 87,8]%	30,0% [25,2; 34,8]%	62,6% [57,0; 68,3]%
Чувствительность	96,4% [93,3; 100,0]%	92,2% [89,2; 95,0]%	83,1% [79,0; 87,1]%	26,5% [22,1; 31,4]%	65,8% [60,2; 71,2]%
Специфичность	95,3% [92,5; 100,0]%	88,5% [87,0; 90,0]%	82,0% [77,6; 86,1]%	95,3% [93,1; 97,5]%	64,4% [58,7; 70,0]%
Каппа Коэна		0,532	0,320	0,033	-0,091

Примечание: ROC-AUC* — площадь под ROC-кривой.

Математическая модель на тестовой выборке позволяла диагностировать кампилобактериоз с точностью 97,5 %, чувствительностью 96,4 % и специфичностью 95,3 %. ROC-AUC составила 97,7 % и превосходила все другие методы диагностики. Наиболее высокую точность диагностики в первые 24 часа показал культуральный метод (92,4 %), после 72 часов — ФИА (89,7 %). На основе алгоритма дерева решений была разработана модель, которая позволяет идентифицировать 92,6 % случаев кампилобактериоза у пациентов с гемоколитами.

Исследование чувствительности штаммов *Campylobacter* spp. к антибактериальным препаратам

Для определения актуального уровня резистентности кампилобактерий среди детей в г. Санкт-Петербурге было проведено исследование 57 штаммов кампилобактерий: 37 (64,9 %) — *C. jejuni* и 20 (35,1 %) — *C. coli*, выделенных у детей, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. По результатам определения чувствительности к антибактериальным препаратам большинство штаммов были нечувствительны к ципрофлоксацину ($n=28$; 50,9 %). Резистентность к макролидам выявлялась у каждого третьего изолята *C. jejuni* и *C. coli*. Рассматриваемая в качестве альтернативы макролидам и фторхинолонам, группа

тетрациклинов сохраняла свою эффективность в отношении 61,4 % клинических изолятов. Чувствительность к тетрациклинам также сохранялась у большинства штаммов (80,0%), проявляющих резистентность к макролидам и фторхинолонам (рисунок 2).

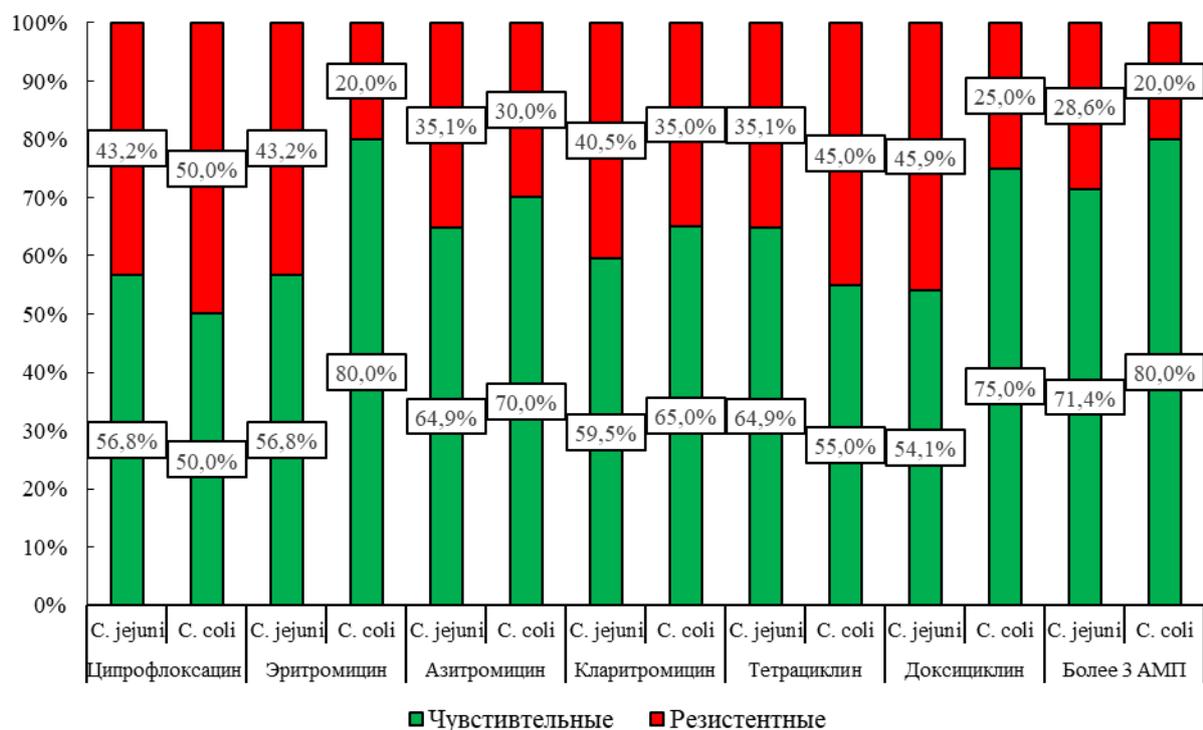


Рисунок 2 – Частота обнаружения резистентных штаммов *C. jejuni* и *C. coli* (N=57)

В исследовании преобладали изоляты, устойчивые к действию четырех и более антибактериальных препаратов. 22,8 % штаммов обладали мультирезистентностью к 4–7 антибиотикам различных групп. 4 культуры (7,0 %) были резистентны ко всем исследуемым группам антибактериальных препаратов (таблица 3).

Таблица 3 – Профили резистентности к антибиотикам выделенных изолятов *C. jejuni* и *C. coli* (N=57)

Профили резистентности	Группы антибактериальных препаратов	Число штаммов	%
Ципрофлоксацин (CIP), эритромицин (ERI), кларитромицин (CLA)	Фторхинолоны, макролиды	5	8,8%
CIP, ERI, CLA, азитромицин (AZ)	Фторхинолоны, макролиды	2	3,5%
CIP, тетрациклин (TE), доксициклин (DO)	Фторхинолоны и тетрациклины	3	5,3%
CIP, TE, DO, ERI, CLA	Фторхинолоны, макролиды, тетрациклины	1	1,8%
CIP, TE, ERI, CLA, AZ	Фторхинолоны, макролиды, тетрациклины	3	5,3%
Все тестированные группы антимикробных препаратов		4	7,0%
Всего		18	31,6%

При анализе фенотипов лекарственной устойчивости кампилобактерий, включающих до 6 детерминант, удалось установить 6 спектров антибиотикорезистентности. При сравнении результатов с данными, полученными другими исследователями [Ефимочкина Н.Р. и др., 2017; Bolinger H. et al., 2017; Schiaffino F. et al., 2019], была выявлена тенденция к дальнейшему росту числа штаммов кампилобактерий резистентных к антибиотикам.

Исследование антагонистической активности пробиотиков при кампилобактериозе

Для оценки чувствительности кампилобактерий к пробиотикам были подсчитаны размеры зон ингибирования роста. Результаты оценки антагонизма пробиотических и аутопробиотических штаммов в отношении *Campylobacter* spp. представлены на рисунке 3.

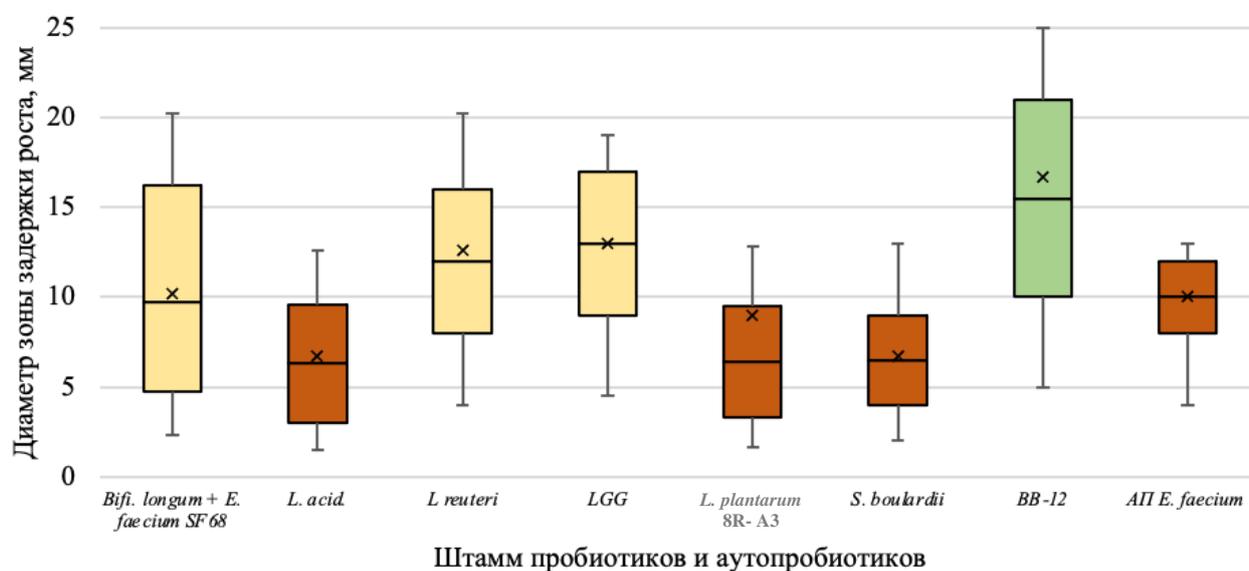


Рисунок 3 – Антагонистическая активность пробиотиков и аутопробиотиков (диаметр зоны задержки роста)

Примечание: ^x — среднее значение.

Наибольшую активность в отношении подавления роста *Campylobacter* spp. в концентрации 10^9 КОЕ показали штаммы *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (ингибировали рост 36 (85,71 %) выделенных изолятов кампилобактерий) и аутопробиотические штаммы *E. faecium* (ингибировали рост 35 (92,9 %) выделенных изолятов кампилобактерий). Достаточно выраженный антикампилобактерный эффект показали также *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG, которые блокировали рост 29 (69,05 %) штаммов *Campylobacter* spp., и *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938, которые блокировали рост 28 (66,67 %) штаммов. *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium* SF68 статистически значимо не отличались по эффективности влияния на рост кампилобактерий ($p=0,27$) и характеризовались низкой антагонистической активностью в отношении кампилобактерий.

Исследование антагонизма пробиотиков в отношении кампилобактерий *in vivo*

Для оценки эффективности использования пробиотических штаммов в системе

in vivo оценивался вес мышей. Наибольшее снижение массы отмечалось в группах А и К+ (рисунок 4). Две группы животных, получавшие пробиотики, характеризовались статистически значимо меньшим снижением массы тела ($p_{\text{П1-К}^+}=0,002$, $p_{\text{П1-А}}=0,03$, $p_{\text{П2-К}^+}=0,007$, $p_{\text{П2-А}}=0,01$). В контрольной группе К-, где животные не были инфицированы кампилобактериями, отмечалось перманентное повышение массы тела. На седьмой день средняя масса тела у мышей из групп П1 и П2 была статистически значимо выше, чем у мышей из групп А и К+ ($p_{\text{П1-К}^+}<0,001$, $p_{\text{П1-А}}=0,02$, $p_{\text{П2-К}^+}<0,001$, $p_{\text{П2-А}}=0,008$), и не отличалась значимо от массы тела мышей из группы К- ($p=0,12$ и $0,27$ соответственно). В группе мышей К+, которым не вводили пробиотики, на 7 день после инфицирования снижение рассматриваемого показателя носило наиболее значимый характер ($p=0,03$).

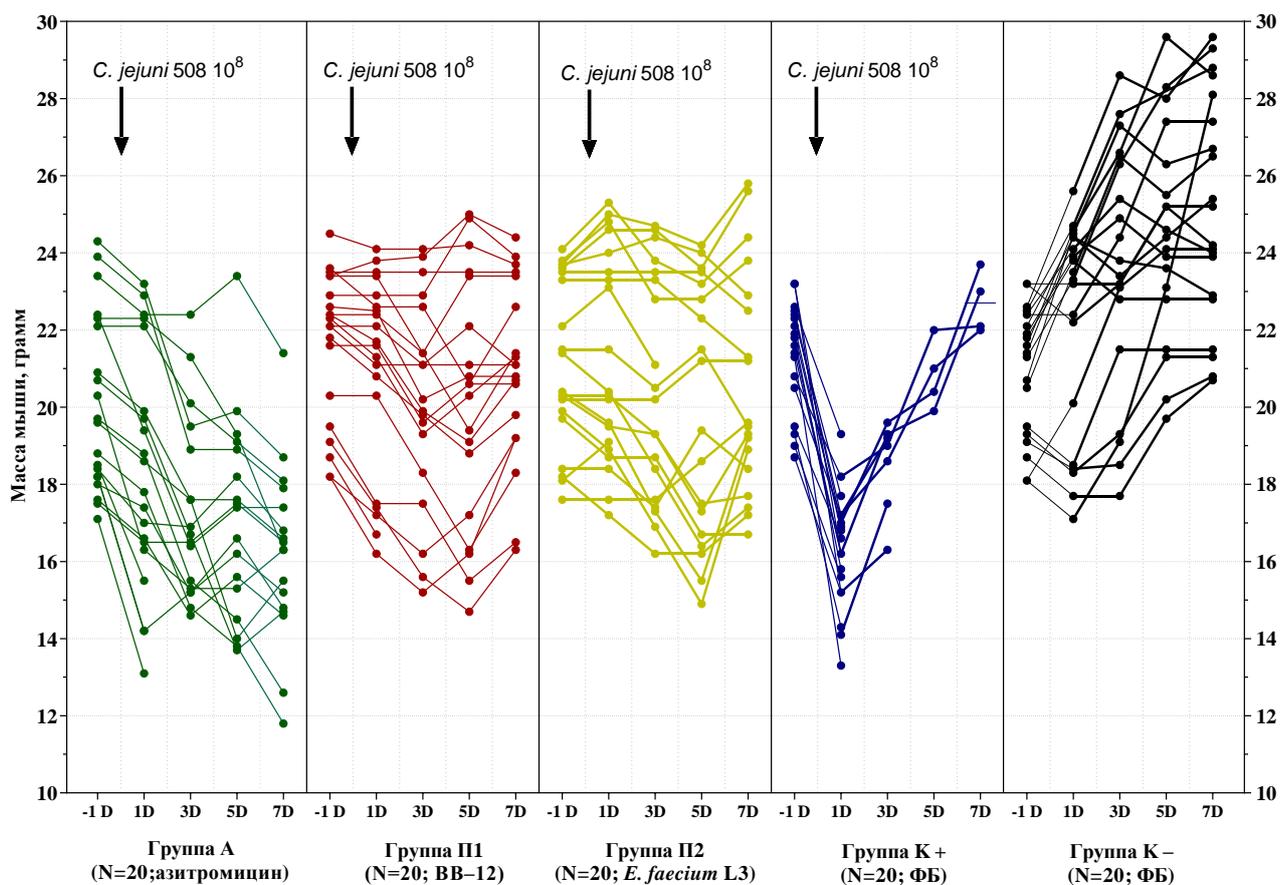


Рисунок 4 – Изменение массы мышей при экспериментальном кампилобактериозе (N=100)

Применение *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* и *Enterococcus faecium* L3 при экспериментальном кампилобактериозе у мышей снижало летальность на 65,0 % и 60,0 % и частоту бактериовыделения на 16,6 % и 57,0 %, соответственно.

Изучение фенотипических и генотипических свойств штаммов кампилобактерий

Было проведено исследование 48 штаммов кампилобактерий. Выделенные штаммы кампилобактерий по признакам были отнесены к видам *C. jejuni* ($n=32$; 66,7 %) и *C. coli* ($N=16$; 33,3 %).

Было проведено серотипирование 32 изолятов *C. jejuni*. Среди выделенных серотипов доминировали типы ТА:2, ТА:19 и ТА:37. Высокая частота выявления

серотипа ТА:37 также регистрируется в Таиланде и странах Юго-Восточной Азии. Серотипы ТА:2 и ТА:19 являются одними из наиболее широко распространенных в Северной Европе и Скандинавии, а также в США и Испании. Серотип ТА:4, ассоциированный с высоким риском осложнений аутоиммунной природы, был выявлен только у 2 пациентов.

Генотипическое исследование кампилобактерий

Было проведено сравнение разнообразия конституциональных генов *C. coli* и *C. jejuni*. Среди 32 штаммов *C. jejuni* было обнаружено 18 различных типов последовательностей мультилокусного секвенирования (МЛС), сортируемых на 12 различных комплексов. Сходные с выявленными в исследовании МЛС типы были распространены в Великобритании, странах Бенилюкса (Голландия, Люксембург) и Северной Европы (Дания, Швеция, Финляндия). Отмечалась высокая частота совпадений результатов серотипирования и генотипирования в отношении географического распространения изолята (62,5 %). Среди 16 штаммов *C. coli* путем МЛС было обнаружено 10 различных типов последовательностей МЛС, наиболее представленных в Великобритании, Голландии и Люксембурге.

Частота выявления генов резистентности кампилобактерий к антибактериальным препаратам

Среди всех генов резистентности к антибактериальным препаратам наиболее часто (62,5 % изолятов) был выявлен ген *tet(O)*, ответственный за активацию транспортеров выведения тетрациклина. Среди всех вариантов генов *tet(O)*, наиболее часто выявлялся *tet(O)*₂. Этот ген чаще всего выявлялся у изолятов, обладающих фенотипической резистентностью к тетрациклинам (n=13; 92,9 %, p<0,001). Мутации *gyrA*, приводящие к снижению чувствительности к ципрофлоксацину, были обнаружены у 29 изолятов (60,4 %; 17 *C. jejuni* и 12 *C. coli*), при этом 21 (72,4 %; p=0,017) из этих изолятов (12 *C. jejuni* и 9 *C. coli*) также проявляли фенотипическую устойчивость к ципрофлоксацину. Наиболее распространенная мутация гена *gyrA* (Т86I), обнаруженная в этом наборе данных, присутствовала у 21 из 23 изолятов (91,3 %). Ген *aadE* (*ant(6)-Ia*), повышающий устойчивость к стрептомицину, был обнаружен у 9 изолятов (18,8 %, p>0,05). Гены *aph(3')-IIIa*, определяющий устойчивость к стрептомицину, канамицину и амикацину, *aad9* и *sat4*, определяющие устойчивость к стрептомицину, были обнаружены у 4 изолятов, причем исключительно у *C. jejuni*. Только один изолят *C. jejuni* имел ген *aac(60)-aph(200)*, связанный с устойчивостью к гентамицину.

Система эффлюксного насоса *steABC*, ответственная за множественную устойчивость к противомикробным препаратам, также была широко распространена среди всех видов *Campylobacter* spp. Отсутствие *steABC* во всех 6 случаях (16,7%) сопровождалось фенотипической чувствительностью ко всем исследуемым противомикробным препаратам. При сопоставлении фенотипической и генотипической резистентности отмечалась высокая частота совпадения результатов (84,2 %; p=0,012).

Исследование генов вирулентности кампилобактерий

Гены *flaA*, *flgB*, *fliM*, *fliY*, *cheA*, *cheY*, *dnaJ* и *cdtB* присутствовали во всех протестированных штаммах. Гены *cheB*, *cheW*, *cheZ*, *cadF*, *ciaB*, *cdtC* и *fur* были

обнаружены у всех штаммов *C. jejuni* и лишь у части штаммов *C. coli*. Гены *wlaN* и *virB11*, ассоциированные с высоким риском формирования синдрома Гийена — Барре, были обнаружены только у 2 изолятов *C. jejuni* и 4 изолятов *C. coli*. 16 штаммов *C. jejuni* и 8 штаммов *C. coli* имели неполный набор генов, осуществляющих адгезию и хемотаксис.

У 83,3 % пациентов с кампилобактериозом тяжелой степени тяжести было выявлено сочетание 3 генов вирулентности: *flgE+*, *cdtB+* и *cdtC+*.

Ген *flgE+* обеспечивает подвижность кампилобактерий и движение через вязкий слой муцина кишечника. Гены *cdtB*, *cdtC* отвечают за работу цитолетального токсина. Токсическая субъединица CDTB отвечает за ферментативную активность, а CDTC принимает участие в связывании с рецепторным аппаратом клеточной мембраны энтероцитов и интернализации CDTB. CDTB также обладает нуклеазной активностью, которая стимулирует повреждение ДНК посредством разрыва двойной цепи, что приводит к «растяжению» и апоптотической гибели энтероцитов. Выявление *Campylobacter* spp. с генотипом *flgE+*, *cdtB+* и *cdtC+* сопровождалось более тяжелым течением кампилобактериоза (повышением частоты дефекации, длительности сохранения диареи и лихорадки).

Клинико-лабораторная характеристика кампилобактериоза

Средний показатель тяжести кампилобактериоза по шкале Кларка составил $12,6 \pm 1,6$ баллов. Тяжесть состояния у 17 (48,57 %) пациентов определялась развитием дегидратации на фоне выраженного энтероколитического синдрома, проявляющегося многократной жидким стулом с примесью крови. Наибольшее количество пациентов с кампилобактериозом были в возрасте 4–6 лет (34,48 %). Частота рвоты и болей в животе также была максимальной в данной возрастной группе. Примесь крови в стуле наиболее часто регистрировалась в группе детей от 7 до 14 лет. При анализе клинической картины кампилобактериоза доминировали 2 варианта течения заболевания: гастроэнтеритический ($n=78$; 38,42 %) и колитический ($n=88$; 43,35 %). Гастроэнтеритический вариант характеризовался преимущественным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнотой, рвотой, отказом от еды, неинвазивным типом диареи, умеренными явлениями интоксикации и слабыми болями преимущественно в околопупочной области. Клиника энтероколитического варианта кампилобактериоза определялась вовлечением в процесс толстой кишки и появлением колитического синдрома. Данный вариант регистрировался во всех возрастных группах детей. Клиническая картина энтероколитического варианта кампилобактериоза характеризовалась инвазивной диареей с геморрагическими проявлениями в стуле ($n=82$; 93,18 %), болями в животе умеренной силы (средний показатель $3,7 \pm 1,1$ балла по шкале оценки боли), длительной ($3,9 \pm 1,8$ дней) фебрильной или субфебрильной лихорадкой.

У 37 детей (18,23 %) клиническая картина заболевания не позволяла отнести их ни к одному из вариантов кампилобактериоза. Пациенты были отнесены к 2 другим «условным» вариантам, с преобладанием болевого синдрома или синдрома интоксикации. Особенностью «токсического» варианта кампилобактериоза было превалирование интоксикационного синдрома над поражением ЖКТ: заболевание дебютировало с подъема температуры, в ряде случаев сопровождающегося тошнотой

(n=2; 11,11 %) и кашицеобразным стулом (n=3; 16,67 %). Постановка диагноза у данной группы пациентов представляла значительные трудности. Абдоминальный вариант превалировал в группе детей младшего и старшего школьного возраста. Заболевание характеризовалось выраженными болями в животе (средний показатель $7,7 \pm 2,1$ балла по шкале оценки боли) на фоне умеренных явлений интоксикации, поздней манифестации или отсутствия диарейного синдрома (рисунок 5).

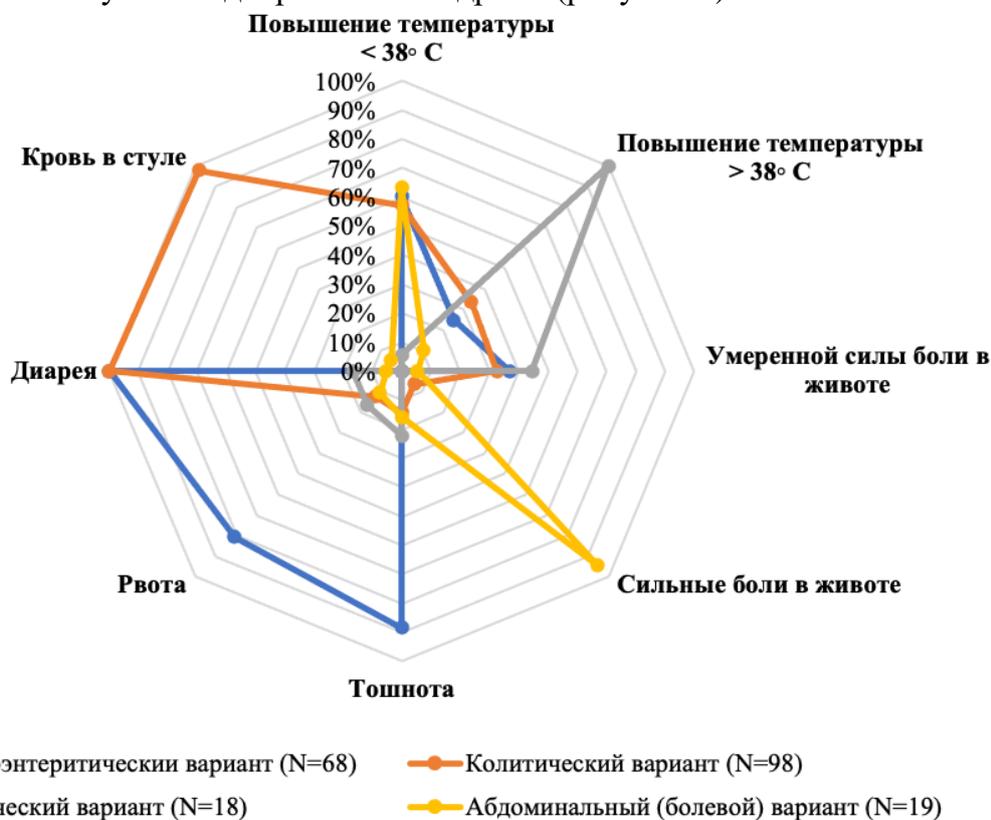


Рисунок 5 – Частота выявления симптомов заболевания кампилобактериоза в зависимости от клинического варианта (N=203)

У 200 (98,52 %) пациентов с кампилобактериозом были выявлены осложнения. Частота развития эксикоза составила 98,52 %. У 38,42 % выраженность дегидратации достигала 2 степени, у 60,10 % отмечался эксикоз 1 степени. Статистически достоверно чаще выраженные водно-электролитные нарушения проявлялись у детей до 3-х лет по сравнению с детьми других возрастов ($p < 0,001$). Выраженные боли в животе, потребовавшие исключения хирургической патологии, статистически чаще встречались в группе детей в возрасте старше 7 лет ($p < 0,001$). С частотой 3,45 % и 4,43 % выявлялись реактивные изменения поджелудочной железы и печени, имевшие место во всех возрастных группах пациентов. Реактивный панкреатит протекал бессимптомно с изолированным повышением амилазы крови в 2–2,5 раза выше референсных показателей.

Изменения лабораторных показателей при кампилобактериозе

Изменения в гемограмме у большинства пациентов (n=156; 76,85 %) характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом до $15-35 \times 10^9$ клеток/л и ускорением СОЭ до 15–40 мм/ч. Средний уровень лейкоцитов составил $17,8 \times 10^9$ клеток/л. Отмечалась сильная положительная корреляция между тяжестью кампилобактериоза по шкале Кларка и общим уровнем лейкоцитов ($r=0,56$; $p=0,047$).

Среди биохимических показателей наиболее часто регистрировались гипогликемия (средний уровень — $3,4 \pm 0,6$ ммоль/л), повышение уровня креатинина (средний уровень — $41,2 \pm 3,5$ мкмоль/л) и мочевины (средний уровень — $6,2 \pm 0,7$ ммоль/л). Уровень СРБ был повышен у 70,44 % пациентов. Наиболее высокий средний показатель уровня СРБ отмечался в группе детей от 7 до 14 лет ($79,6 \pm 23,7$ мг/л).

Типичным для кампилобактериоза было выявление в копрограмме признаков колита (49,26 %) или гемоколита (33,33 %) на фоне выраженных нарушений переваривания пищи. Средний уровень фекального кальпротектина значительно отличался у детей с различными вариантами кампилобактериоза ($p < 0,001$). Его значение было повышено у 63,95 % детей с гастроэнтеритическим вариантом, у 81,48 % с энтероколитическим вариантом и у всех 85 больных (100 %) с абдоминальным вариантом. Была выявлена сильная корреляционная связь между уровнем фекального кальпротектина и общей тяжестью заболевания по шкале Кларка ($r = 0,66$; $p = 0,012$). Во всех группах отмечалась тенденция к отчетливому снижению среднего уровня фекального кальпротектина к 14 дню болезни. Уровень фекального зонулина был высоким во все дни его определения, сохраняясь или даже возрастая на 14-й день болезни. Концентрация зонулина в кале пропорциональна увеличению пропускной способности кишечника, что может наблюдаться на фоне воспалительного процесса различного генеза. Прогрессирование уровня зонулина при данных состояниях может быть объяснено как остаточными проявлениями инфекционного процесса, так и следующими за ними нарушениями состава кишечной микробиоты.

Изменения микробиоты кишечника при кампилобактериозе

При бактериологическом исследовании у 43 пациентов (21,18 %) на 1 сутки стационарного лечения был выявлен избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее часто выявлялись лактознегативные *E. coli* ($n = 14$; 6,90 %) и *Klebsiella* spp. ($n = 12$; 5,91 %). Изменение состава симбиотических микроорганизмов характеризовалось сниженным уровнем микроорганизмов родов *Lactobacillus* spp. (9,2 [8,8; 9,6] % и 10,3 [9,8; 10,8] %, $p < 0,001$) и *Bifidobacterium* spp. (6,2 [5,8; 6,6] %, $p < 0,001$).

По данным ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) изменения микробиоценоза во все периоды исследования характеризовались снижением *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. относительно референсных значений. Наиболее значимым на 7 сутки было снижение среднего уровня содержания *Bacteroides thetaiotaomicron*, являющегося антагонистом *Campylobacter* spp. Одним из механизмов антибактериального действия *B. thetaiotaomicron*, помимо конкуренции за метаболиты и сайты прикрепления, влияния на ангиогенез, иммунитет, моторику кишечника, является их способность индуцировать экспрессию ангиогенина, вырабатываемого клетками Панета и обладающего бактерицидной активностью. Нельзя также не отметить относительно высокие показатели содержания в фекалиях пациентов с кампилобактериозом *B. fragilis* (рисунок 6). Данный микроорганизм содействует способности *Campylobacter* spp. к инвазии за счет модификации муцинов на поверхности эпителиоцитов путем их фукозилирования [Luijckx Y. et al., 2020].

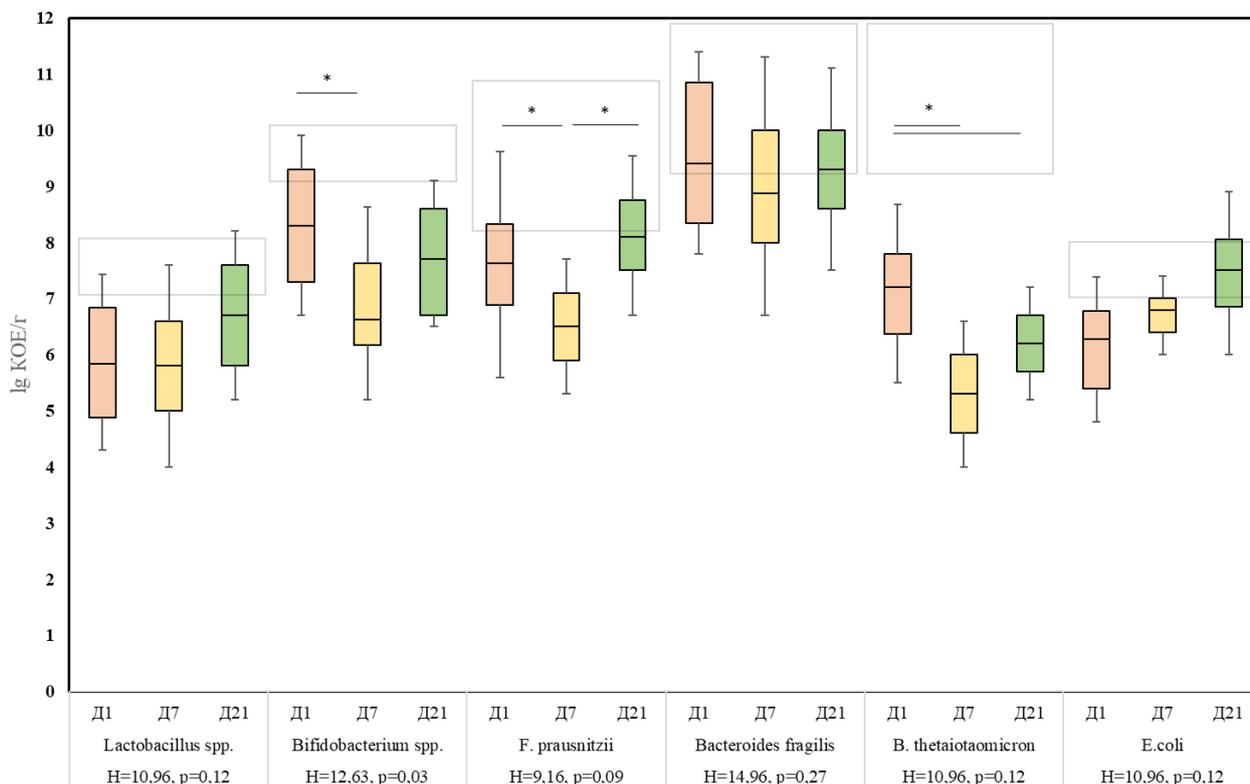


Рисунок 6 – Изменения состава микробиоценоза кишечника по данным ПЦР-РВ в различные периоды кампилобактериоза (N=203)

При метагеномном исследовании было установлено, что данные, полученные методом ПЦР-РВ и 16S рРНК-секвенирования, имеют высокую степень согласованности. Индекс α -разнообразия Шеннона кишечной микробиоты был значительно ниже у пациентов с кампилобактериозом тяжелой степени по сравнению с формами легкой и средней тяжести ($p = 0,011$).

Для детей при кампилобактериозе было характерно доминирование грамположительных анаэробных бактерий, на долю которых приходилось 71 ± 23 %. Детальный анализ распределения операционных таксономических единиц выявил наличие следующих бактериальных филлов: *Actinobacteria* (*Actinomycetota*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidota*), *Tenericutes*, *Cyanobacteria* (*Cyanobacteriota*), *Firmicutes* (*Bacilliota*), *Proteobacteria* (*Pseudomonadota*) и *Verrucomicrobia*.

Анализ методом главных компонент (рисунок 7) показал, что при более легком течении кампилобактериоза отмечалась выраженная кластеризация на уровне в зоне типа *Proteobacteria*, при более тяжелом течение в зонах, соответствующих представителям филлов *Verrucomicrobia* и *Bacteroidetes*. Это может быть связано с присутствием *Akkermansia* spp. и *B. fragilis*. Оба рода бактерий могут способствовать инвазии возбудителя за пределы слизистой оболочки кишечника.

Несколько неожиданным было обнаружение фила *Tenericutes*, представителями которого, в частности, являются микоплазмы. Эти одни из наиболее мелких по размерам бактерий, отличающиеся отсутствием клеточной стенки, чаще ассоциируются с патологическими процессами в дыхательной системе и урогенитальном тракте человека. Роль их в составе кишечного микробиоценоза остается малоизученной. В то же время у пациентов с легкими и среднетяжелыми

формами кампилобактериоза было выявлено наличие ассоциаций, необходимых для гармоничного функционирования микробиоты: в основном *Firmicutes*, сочетающихся с микроорганизмами филов *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Archaea*.

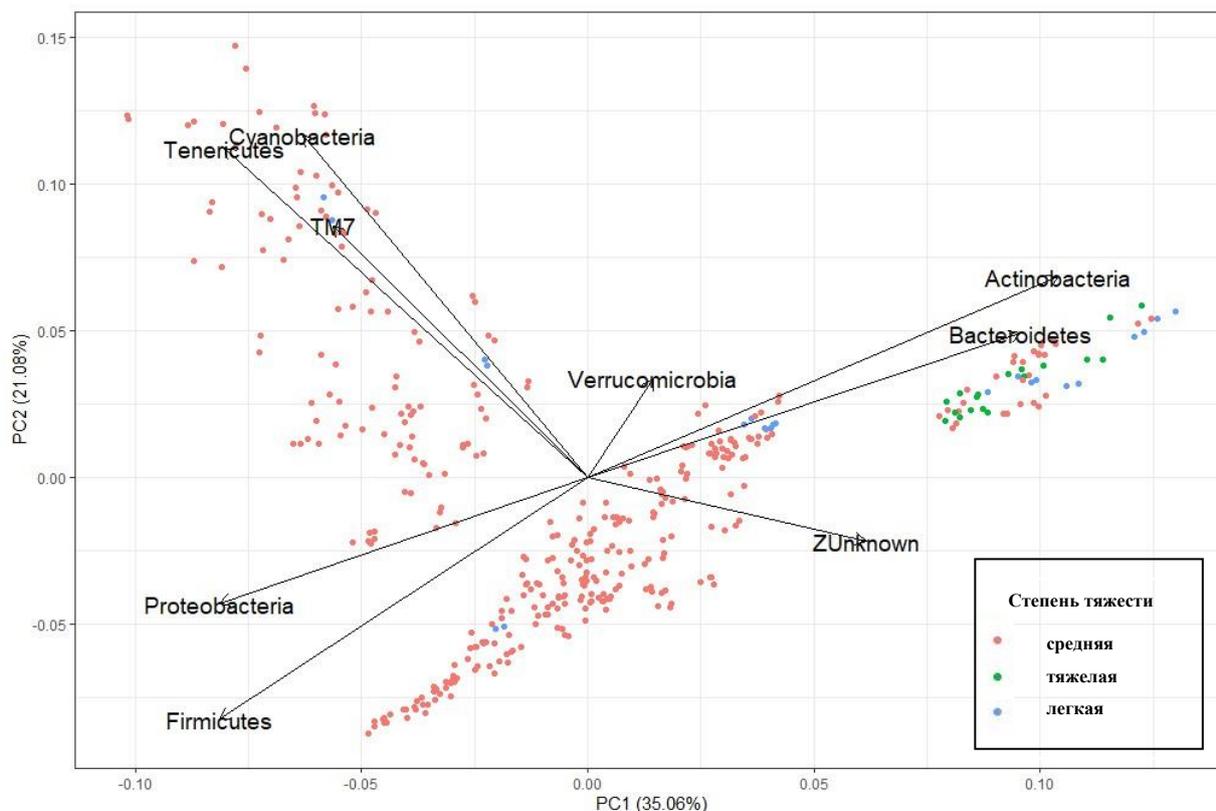


Рисунок 7 – Анализ главных компонент фекальных проб детей с различной тяжестью кампилобактериоза (N=203)

Особенности иммунного ответа

Особенности иммунного ответа оценивали на 1 и 7 сутки кампилобактериоза у 46 пациентов 4–6 лет. Анализ выявленных различий между формами кампилобактериоза свидетельствовал о превалировании при тяжелой форме заболевания признаков избыточной активации клеточного звена иммунного ответа. Для острого периода кампилобактериоза было характерно снижение количества клеток с рецепторами негативной активации CD95+ и повышение содержания CD16+ лимфоцитов. Уже в первые сутки заболевания отмечалось повышение уровня IL-1 β , IL-6 и IL-8. У пациентов с кампилобактериозом тяжелой степени тяжести значение IL-8 было статистически значимо выше, чем при кампилобактериозе средней степени тяжести ($p=0,002$). Повышение данного маркера на первые сутки заболевания было одним из наиболее значимых предикторов тяжелого течения кампилобактериоза ($OR=7,6\pm 1,7$; $p<0,001$). Отмечалась сильная корреляционная связь между уровнем IL-8 и тяжестью инфекции по шкале Кларка ($r=0,781$; $p=0,006$).

Клинико-лабораторные особенности кампилобактериоза в зависимости от этиологии заболевания и генотипа возбудителя

Анализ выраженности и длительности сохранения симптомов кампилобактериоза показал более высокие шансы развития тяжелой формы

заболевания при инфицировании *C. coli* ($p < 0,001$). У пациентов младшего возраста отмечалась более высокая частота выявления *C. jejuni* (72,00 % и 28,00 %, соответственно, $p = 0,021$). При этом начиная с возраста 3 лет частота выявления *C. coli* не отличалась от *C. jejuni*. Частота выявления тенезмов при кампилобактериозе, ассоциированном с *C. coli*, превышала частоту при кампилобактериозе, вызванном *C. jejuni*, в 2,7 раза ($p = 0,02$). Выявление *C. coli* чаще приводило к негладкому течению кампилобактериоза ($p = 0,02$). *C. jejuni* значительно чаще выявляли при гастроэнтеритическом варианте кампилобактериоза ($p = 0,03$), в то время как при выявлении *C. coli* чаще имел место энтероколитический вариант заболевания ($p = 0,02$).

Сравнение эффективности различных схем лекарственной терапии кампилобактериоза

Для сравнения различных схем лечения кампилобактериоза было проведено проспективное одноцентровое исследование у 84 детей в возрасте от 4 до 6 лет. Ведущими симптомами в клинической картине у пациентов были диарея и лихорадка. У 57 пациентов (67,85 %) отмечалось появление гемоколита. Данный синдром статистически значимо реже отмечался у детей в 1 группе (монотерапия пробиотиками) по сравнению с другими ($p_{1,2} = 0,03$, $p_{1,3} = 0,01$).

Общая продолжительность антибактериальной терапии была статистически значимо выше у пациентов 3 группы (применяли 2 антибактериальных препарата и пробиотик; $6,8 \pm 1,7$ дней) по сравнению с группой 2 (применяли 1 антибактериальный препарат и пробиотик; $4,5 \pm 1,1$ дня, $p = 0,03$). Стоит также отметить, что ни у одного пациента из группы 1 не возникло клинической необходимости назначения антибактериальных препаратов.

Длительность лихорадки и диареи были наибольшими у детей из группы 3. У пациентов группы 2 отмечалось более быстрое купирование диареи по сравнению с пациентами 3 группы ($p = 0,002$). Пациенты группы 1 по скорости разрешения всех остальных оцениваемых симптомов были сопоставимы с пациентами группы 2 ($p > 0,05$), также показавшими быструю положительную клиническую динамику, и значительно превосходили пациентов группы 3 ($p < 0,001$). На 7 сутки отмечалась нормализация уровня СРБ у всех пациентов группы 1, у 24 пациентов из группы 2 (80,00 %) и у 16 пациентов (66,67 %) из группы 3 ($p = 0,006$).

Назначение одного (группа 2) или двух антибактериальных препаратов (группа 3) по данным исследования фекалий пациентов методом ПЦР-РВ на 7 сутки болезни приводило к значимому снижению содержания ряда маркерных симбиотических микроорганизмов. Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе 3. Данная группа имела статистически значимо более низкие уровни *B. thetaiotaomicron* и *Lactobacillus* spp., чем группы 1 и 2 ($p = 0,011$ и $0,031$). Снижение среднего уровня содержания микроорганизма относительно референсных значений наблюдалось в отношении *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *F. prausnitzii* в группах 2 и 3. В группе 1 средний уровень всех микроорганизмов находился в пределах референсных интервалов. *B. thetaiotaomicron* и *F. prausnitzii* играют определяющую роль в продукции бутирата и восстановлении гомеостаза после перенесенной инфекции.

Высокую эффективность при лечении кампилобактериоза как в отношении купирования симптомов заболевания, так и снижения рисков негладкого течения

показала схема, основанная на монотерапии пробиотиком. В лечении тяжелых и среднетяжелых форм значительную эффективность сохраняют антибактериальные препараты группы макролидов. Назначение антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов приводило к значимому нарушению качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника, удлинению симптомов кампилобактериоза и негладкому течению заболевания.

Прогнозирование негладкого течения и повторного бактериовыделения при кампилобактериозе

Критериям негладкого течения соответствовали 34 пациента. Повторное бактериовыделение наблюдалось у 17 из 57 детей (29,82 %). Наиболее значимым предиктором неблагоприятного течения кампилобактериоза было сочетание 3 генов *Campylobacter* spp. *flgE+*, *cdtB+* и *cdtC+*. Наибольший риск формирования бактериовыделения отмечался при назначении за месяц до кампилобактериоза антибиотиков группы защищенных пенициллинов (RR=3,8 [3,1; 4,5]; p=0,01) и цефалоспоринов (RR=2,9 [2,6; 3,2]; p=0,04). При терапии пробиотиками на догоспитальном этапе снижался риск негладкого течения (RR=0,7 [0,5; 0,9]; p=0,04), и повторного бактериовыделения (RR=0,5 [0,2; 0,8]; p=0,001).

На основании дискриминантного анализа факторов, предрасполагающих к негладкому течению, была создана модель прогнозирования. Для оценки вероятности развития негладкого течения рассчитывали показатели линейных дискриминантных функций ЛДФ1 (отсутствие негладкого течения) и ЛДФ2 (негладкое течение) по формулам, основанным на коэффициентах, приведенных в таблице 4.

Таблица 4 – Модель оценки вероятности негладкого течения кампилобактериоза у детей (N=203)

Наименование признаков	Единицы измерения и градации признаков	Условное обозначение	Коэффициенты		P
			ЛДФ1 (Низкая вероятность негладкого течения кампилобактериоза)	ЛДФ2 (Высокая вероятность негладкого течения кампилобактериоза)	
Уровень СРБ в 1 сутки	мг / л	X ₁	5,94	7,23	0,01
Наличие гемоколита	Есть – 1 Нет – 0	X ₂	8,47	18,56	0,02
Возраст от 1 до 3 лет	Да – 1 Нет – 0	X ₃	1,39	3,62	0,13
Лихорадка более 5 дней	Есть – 1 Нет – 0	X ₄	5,36	6,37	0,004
Частота стула в 1 сутки	количество эпизодов	X ₅	0,63	0,99	0,12
Константы			-65,34	-96,51	

Модель позволяет выделять пациентов двух групп — с низкой и высокой вероятностью негладкого течения кампилобактериоза — и имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -65,34 + 5,94 \times X_1 + 8,47 \times X_2 + 1,39 \times X_3 + 5,36 \times X_4 + 0,63 \times X_5;$$

$$\text{ЛДФ2} = -96,51 + 7,23 \times X_1 + 18,56 \times X_2 + 3,62 \times X_3 + 6,37 \times X_4 + 0,99 \times X_5.$$

Для решения задачи прогноза тяжести болезни в формулы ЛДФ подставляются значения включенных в модель признаков, полученных при обследовании конкретного

больного, и производится решение уравнений. При ЛДФ2>ЛДФ1 прогнозируется высокая вероятность негладкого течения кампилобактериоза, при ЛДФ1>ЛДФ2 прогнозируется низкая вероятность негладкого течения кампилобактериоза.

Оценка качества созданной модели показала, что ее классификационная способность (точность) составила 97,5 %. Чувствительность модели составила 98,2 %, специфичность — 93,9 %. Модель основана на минимально необходимом числе анализируемых клинико-лабораторных признаков и может быть использована для оптимизации тактики ведения пациента в медицинских учреждениях всех уровней.

Персонафицированная симбионтная терапия детей с негладким течением кампилобактериоза

В проспективное исследование было включено 34 ребенка с негладким течением кампилобактериоза. Пациенты группы А (n=15) получали аутопробиотические закваски на основе индигенных *E. faecium*, пациенты группы П (n=19) получали пробиотик *E. faecium* L3. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика клинических проявлений в обеих исследуемых группах. При оценке абдоминальных болей было установлено, что частота предъявления данной жалобы в группе А уменьшилась с 73,33 % (n=11) до 13,33 % (n=2; p<0,001) и 52,63 % (n=10) до 15,79 % (n=3; p=0,017). При терапии аутопробиотиками отмечалось значительное повышение среднего уровня содержания *F. prausnitzii* по сравнению с терапией *E. faecium* L3 (p=0,006). Средний уровень *B. fragilis* в группе П был статистически выше, чем в группе А (p<0,001). Данный микроорганизм в острый период кампилобактериоза ассоциировался с более тяжелым течением инфекционного процесса и, вероятно, выступал в качестве условно-патогенного представителя микробиоты кишечника. Как результат пробиотической терапии у 26 пациентов отмечалось полное разрешение симптомов заболевания. Добиться элиминации всех симптомов заболевания не удалось у 8 детей (23,53 %): у 6 пациентов (31,57 %) из группы П и только у 2 пациентов (13,33 %) из группы А (p=0,21).

Результаты катamnестического наблюдения пациентов, перенесших кампилобактериоз

В исследование были включены 203 ребенка, перенесшие кампилобактериоз. Весь период наблюдения (12 месяцев) прошли только 149 (73,4 %) пациентов. Наиболее частыми причинами исключения из исследования становились отказ от участия (n=19; 35,2 %), инфекционные заболевания других органов и систем (n=14; 25,9 %), повторные эпизоды острых кишечных инфекций тяжелой и средней степени тяжести (n=12; 22,2 %), нарушение протокола наблюдения (n=9; 16,7 %).

У 52 пациентов (25,62 %) жалобы на изменения состояния здоровья сохранялись с момента завершения лечения по поводу кампилобактериоза. 61 пациент (40,9 %) за весь период катamnестического наблюдения не отмечали каких-либо значимых симптомов возможной постинфекционной патологии. Среди них преобладали пациенты старших возрастных групп (7–14 лет — n=19; 15–17 лет — n=23) с гастроэнтеритическим вариантом кампилобактериоза (n=42). Ни у одного из них также не было выявлено повторного выделения *Campylobacter* spp. из кала.

По итогам катamnестического наблюдения различные формы ФРОП диагностированы у 67 пациентов (33,0 %). Было выявлено 4 нозологические формы

ФРОП: синдром раздраженного кишечника, функциональные запоры, функциональная диарея и функциональная диспепсия. В старшей группе (с 4 лет) у 37 детей (18,2 %) диагностированы: синдром раздраженного кишечника (n=19; 51,4 %), функциональная диспепсия (n=14; 37,8 %) и функциональные запоры (n=4; 10,8 %). В младшей возрастной группе (0–4 года) у 30 детей (14,8 %) диагностированы функциональные запоры (n=18; 60,0 %) и функциональная диарея (n=12; 40,0 %).

У пациентов различных возрастных групп были выявлены статистически значимые отличия в частоте регистрации различных симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта. В возрасте 1–3 лет отмечали более частое раннее насыщение (n=30; 76,9 %, p=0,028) по сравнению с пациентами других возрастных групп. Нарушения консистенции стула и повышение его частоты наблюдалось в наибольшей доле случаев у детей до года (n=9; 42,1 %, p=0,04). Частота запоров была максимальной в группе детей 3 до 7 лет (n=18; 38,3 %; p=0,17). Среди жалоб на первое место по значимости пациенты и их представители ставили абдоминальный болевой синдром (рисунок 8).

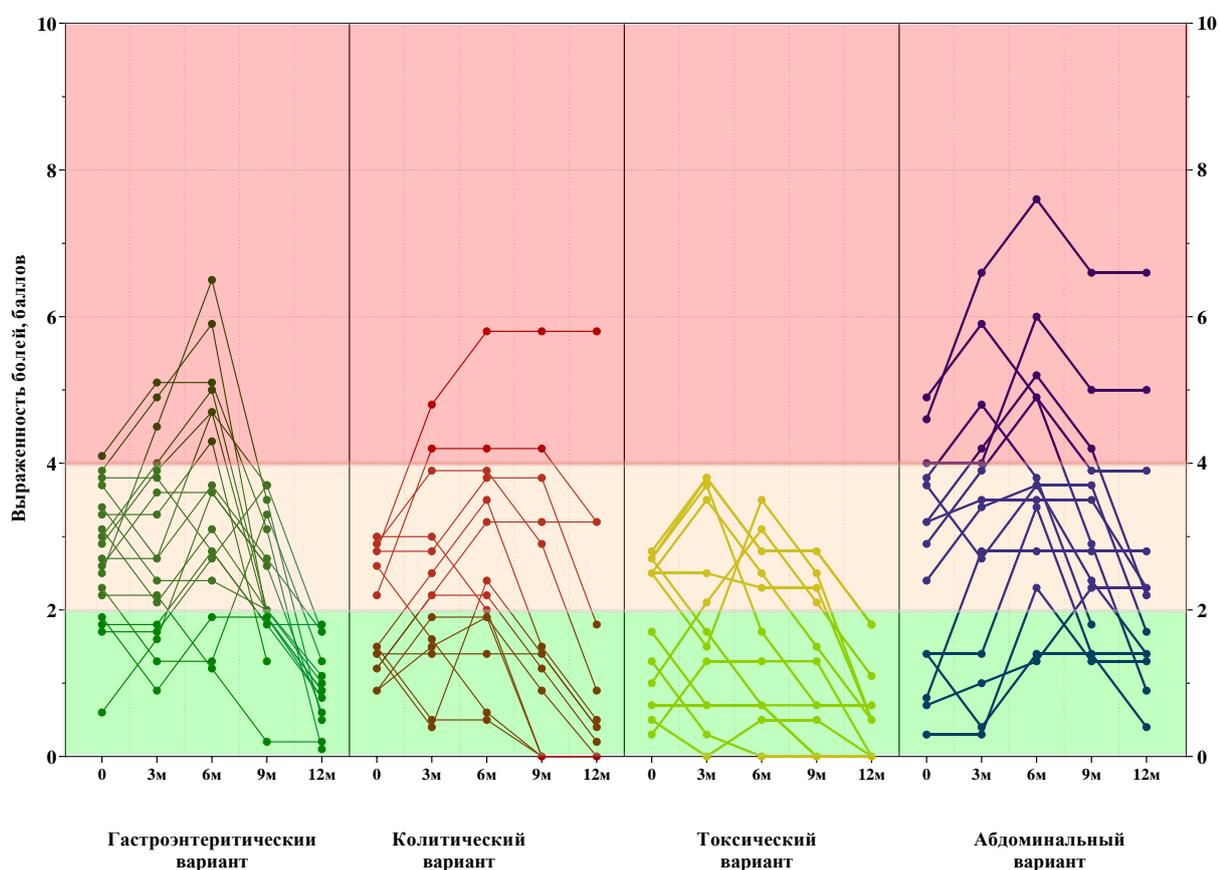


Рисунок 8 – Динамика изменения болевого синдрома в ходе катамнестического наблюдения у пациентов с различными вариантами кампилобактериоза (N=60)

Для коррекции данных состояний применялись пробиотики и аутопробиотики. Пациенты группы А (n=20) получали аутопробиотик *E. faecium*, пациенты группы II (n=27) — получали пробиотик *E. faecium* L3. На фоне терапии у 33 детей отмечалась отчетливая положительная клиническая динамика, характеризовавшаяся исчезновением болей в животе, нормализацией частоты, формы и консистенции стула, уменьшением метеоризма и вздутия живота. При применении *E. faecium* L3 было

выявлено снижение количества *Bifidobacterium* spp. ($p=0,036$), а также тенденции к увеличению количества *E. coli* ($p=0,096$). Применение аутопробиотиков, наоборот, сопровождалось статистически значимым повышением *Lactobacillus* spp. ($p=0,021$), *Bifidobacterium* spp. ($p=0,047$), *F. prausnitzii* ($p=0,044$) и *B. thetaiotaomicron* ($p=0,049$), что свидетельствует о более выраженном положительном воздействии на индигенную микробиоту кишечника аутопробиотических штаммов *E. faecium* по сравнению с пробиотическим штаммом *E. faecium* L3.

Прогнозирование функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей после кампилобактериоза

Сопоставление проводилось между группой пациентов с развившимися в период катamnестического наблюдения ФРОП ($n=67$, 33,01 %) и без них ($n=126$; 67,99 %). У детей с ФРОП чаще имел место вынужденный перевод на искусственное вскармливание (25,37 и 11,91 %, соответственно; $p=0,017$). Предшествовавшая госпитализации терапия антибактериальными препаратами повышала относительный риск формирования ФРОП ($OR=2,1\pm 1,3$, $p=0,038$). Средний уровень тяжести течения кампилобактериоза по интегральной шкале Кларка был статистически значимо выше у детей с ФРОП ($14,6\pm 1,2$ и $11,9\pm 0,7$ баллов, соответственно; $p=0,04$). При тяжести заболевания более 15 баллов по шкале Кларка шансы формирования ФРОП значительно повышались ($OR=2,6\pm 0,5$; $p=0,031$). Среди показателей иммунного ответа статистически значимое влияние на формирование ФРОП показали: повышение уровня IL-8 ($OR=1,7\pm 0,5$; $p=0,047$), низкое содержание IgA в сыворотке ($OR=1,7\pm 0,43$; $p=0,037$) и CD95+ лимфоцитов в периферической крови ($OR=1,6\pm 0,4$; $p=0,043$).

Выявление колитического синдрома при копрологическом исследовании сочеталось с более частым формированием ФРОП (36,7 и 15,0 %, соответственно; $p=0,04$). Увеличивало шансы неблагоприятного течения катamnестического периода повышение уровня фекального зонулина на 14 день болезни ($OR=2,3\pm 0,4$; $p=0,003$).

При оценке результатов метагеномного исследования микробиоценоза кишечника методом главных компонент было выявлено 5 кластеров микробиоты. У 46 пациентов (68,66 %), сформировавших ФРОП (кластер 5), состав микробиоценоза кишечника характеризовался доминированием родов *Parabacteroides*, *Sutterella*, *Diaphorobacter*, *Bilophila*, *Peptostreptococcus*, *Haemophilus*, *Bacteroides* и *Granulicatella* на фоне снижения ключевых симбиотических микроорганизмов родов *Enterococcus* и *Lactobacillus*. Пациенты других кластеров имели значительные отличия в составе кишечной микробиоты. У 67 детей (кластер 2) ФРОП не регистрировались. У данной группы детей отмечалось высокое содержание облигатных представителей микробиоты, относящихся к родам *Faecalibacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, и других родов, которые, как правило, относятся к представителям симбиотической микробиоты. Входящие в состав *Firmicutes* представители родов *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Cristensinella* и *Blautia*, а также грамтрицательные *Dialister*, обладающие способностью ферментировать лактат, значительно чаще выявлялись в ЖКТ детей без ФРОП (рисунок 9). Пациенты трех других кластеров имели значительные отличия в составе кишечной микробиоты. Что свидетельствует о том, что восстановление микробиоценоза кишечника после кампилобактериоза может реализовываться различными путями.

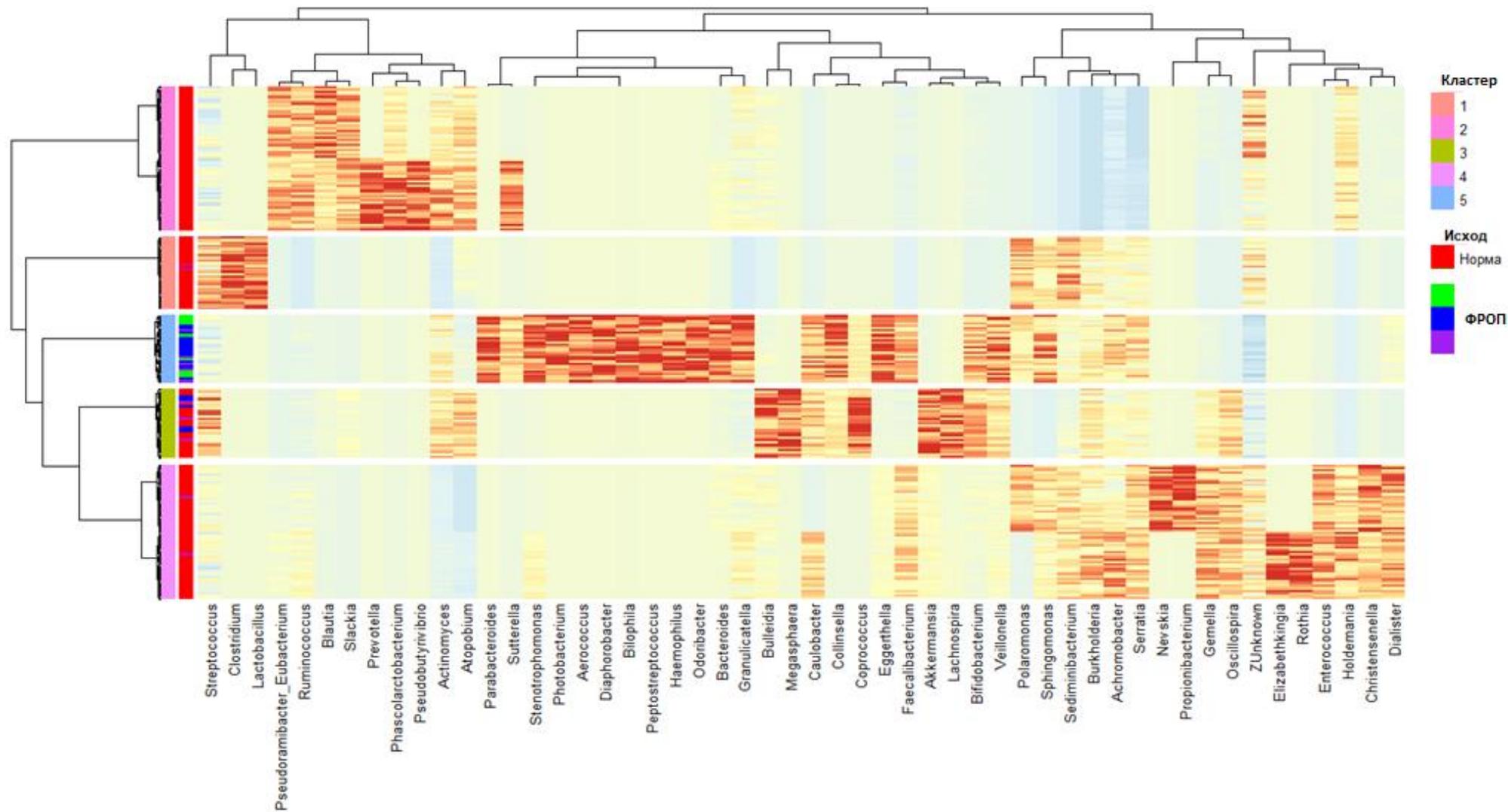


Рисунок 9 – Состав микробиоценоза кишечника при кампилобактериозе на 21 сутки по данным 16S рРНК-секвенирования, анализ на уровне родов (N=203)

Для повышения эффективности прогнозирования ФРОП и учета комплекса факторов, играющих роль в формировании данной патологии, методом математического анализа была разработана модель. Для оценки вероятности развития ФРОП рассчитываются показатели линейных дискриминантных функций (таблица 5).

Таблица 5 – Модель прогноза формирования ФРОП у детей после кампилобактериоза (N=203)

Наименование признаков	Единицы измерения и градации признаков	Условное обозначение	Коэффициенты		p
			ЛДФ1 (отсутствие развития ФРОП)	ЛДФ2 (наличие развития ФРОП)	
Тяжесть кампилобактериоза по шкале Кларка	Баллы	X ₁	0,69	0,89	0,012
Выявление у возбудителя генотипа <i>flgE+</i> , <i>cdtA+</i> и <i>cdtC+</i>	Есть — 1 Нет — 2	X ₂	6,31	9,31	0,031
Уровень <i>Bacteroides fragilis</i>	Ig КОЕ/г	X ₃	3,27	4,39	0,007
Возраст	Лет	X ₄	2,83	1,45	0,151
Наличие гемоколита	Есть — 1 Нет — 2	X ₅	8,32	9,41	0,027
Повешение уровня зонулина на 14 день заболевания	Есть — 1 Нет — 2	X ₆	6,52	9,63	0,033
Константы			-61,35	-74,68	

Модель позволяет классифицировать пациентов по двум уровням — отсутствие развития ФРОП и формирование ФРОП — и имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -61,35 + 0,69 \times X_1 + 6,31 \times X_2 + 3,27 \times X_3 + 2,83 \times X_4 + 8,32 \times X_5 + 6,52 \times X_6;$$

$$\text{ЛДФ2} = -74,68 + 0,89 \times X_1 + 9,31 \times X_2 + 4,39 \times X_3 + 1,45 \times X_4 + 9,41 \times X_5 + 9,63 \times X_6.$$

При ЛДФ2 > ЛДФ1 прогнозировалось развитие ФРОП, при ЛДФ2 < ЛДФ1 прогнозировалось отсутствие развития ФРОП. Чувствительность модели составила 99,03 %, специфичность — 97,54 %, точность — 95,57 %.

Модель позволяет выявить пациентов с высоким риском формирования ФРОП для своевременной оптимизации тактики их ведения.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность диагностики кампилобактериоза составляет при использовании ПЦР — 92,2 %, ФИА — 83,1 %, бактериологического исследования — 26,5 %, специфичность — 88,5 %, 82,0 % и 95,3 %, соответственно. Наиболее высокую точность диагностики в первые 24 часа имеет культуральный метод (92,4 %), после 72 часов — ФИА (89,7 %). На основе алгоритма дерева решений разработана модель, заключающаяся в последовательном применении ПЦР и ФИА, позволяющая с чувствительностью 96,4 % и специфичностью 95,3 % диагностировать кампилобактериоз у детей.

2. Пробиотики и аутопробиотики в системе *in vitro* обладают штаммоспецифическим антагонистическим действием в отношении кампилобактерий. Наибольший эффект оказывают штаммы *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* и *Enterococcus faecium*, ингибирующие рост 85,7 % и 92,9 % изолятов кампилобактерий. Применение *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* и *Enterococcus faecium* L3 при экспериментальном кампилобактериозе у мышей снижало летальность на 65,0 % и 60,0 % и частоту бактериовыделения на 16,6 % и 57,0 %, соответственно.

3. Кампилобактериоз у детей протекает преимущественно в двух клинических вариантах — энтероколитическом (43,3 %) и гастроэнтеритическом (38,4 %). У детей 1–3 лет отмечена большая продолжительность интоксикационного, диарейного и болевого синдрома, сопровождающихся наиболее выраженными нарушениями микробиоценоза кишечника. Изменения микробиоценоза характеризуются снижением альфа-разнообразия, снижением уровня симбиотических микроорганизмов *Lactobacillus* spp., *F. prausnitzii* и *B. thetaiotaomicron* и увеличением популяции условно-патогенных энтеробактерий и *B. fragilis*.

4. В этиотропной терапии тяжелых и среднетяжелых форм кампилобактериоза у детей раннего возраста наибольшую эффективность имеют антибактериальные препараты группы макролидов. При легких и среднетяжелых формах монотерапия пробиотическими средствами сопоставима по эффективности с применением комбинации пробиотика и азитромицина. Назначение антибактериальных препаратов группы цефалоспоринов при кампилобактериозе приводит к замедлению процесса выздоровления за счет значимого повреждения микробиоценоза кишечника, приводя к повышению длительности лечения и финансовых затрат, а также риску повторного выделения возбудителя. Предшествующие кампилобактериозу курсы антибактериальной терапии, ранний перевод на искусственное вскармливание, а также гастроэнтерологическая патология у родственников являются факторами риска повторного выделения возбудителя кампилобактериоза после лечения у детей раннего возраста.

5. Функциональные расстройства органов пищеварения формируются у 33,01 % детей, перенесших кампилобактериоз. Функциональные запоры диагностируются в 11,2 % случаев, синдром раздраженного кишечника — в 3,5 %, функциональная диспепсия — в 2,8 %, функциональные абдоминальные боли, не классифицируемые в другие рубрики, — в 2,1 %, функциональная диарея — в 1,4 %. Ведущими клиническими симптомами в период катмнеза у детей после кампилобактериоза являются абдоминальные боли и нарушения дефекации в виде запоров.

6. На основании методов математического моделирования установлен комплекс прогностических факторов, определяющих формирование функциональных расстройств органов пищеварения у детей после кампилобактериоза: тяжесть инфекции по шкале Кларка, уровень *Bacteroides fragilis*, генотип возбудителя *flgE+*, *cdtB+* и *cdtC+*, наличие гемоколита, высокий уровень зонулина на 14 сутки заболевания и возраст пациента менее 3 лет. Также прогностическим ориентиром является увеличение

представительства родов условно-патогенных бактерий *Bilophila*, *Haemophilus*, *Odoribacter*, *Granulicutella*, *Burcholderia* и *Suterella*, снижение процентного содержания облигатных представителей кишечного микробиоценоза, лактобацилл и энтерококков, а также представительство бактерий родов *Ruminococcus*, *Pseudobutiricum*, *Cristensinella*, *Holdemania*, значение которых в составе микробиоценоза еще остается малоизученным.

7. Применение персонифицированной терапии аутопробиотиками на основе индигенных штаммов *E. faecium* является эффективным методом лечения как негладкого течения кампилобактериоза с повторным бактериовыделением, так и функциональных расстройств пищеварения, сформировавшихся после перенесенной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследованию на кампилобактериоз подлежат дети с колитом и гемоколитом, длительной или рецидивирующей диареей, а также пациенты с подозрением на клинику «острого живота» на фоне диареи и септические больные. Для диагностики заболевания целесообразно использовать комплексный подход к выявлению возбудителя с применением культуральных методов, ПЦР и ФИА в фекалиях, позволяющих своевременно проводить адекватную этиотропную терапию и определить профиль антибиотикорезистентности микроорганизма. Диагностика гемоколитов в современных условиях не может ограничиваться только культуральными методами, а должна включать ПЦР и ФИА, в том числе из-за высокой частоты кампилобактериоза. При этом определение чувствительности штаммов кампилобактерий к антибиотикам, пробиотикам и аутопробиотикам позволяет значительно повысить результаты лечения при кампилобактериозе.

2. На основании алгоритма дерева решений разработана модель, основанная на последовательном применении методов ПЦР и ФИА, позволяющая с чувствительностью 96,4 % и специфичностью 95,3 % диагностировать кампилобактериоз. Предлагается следующий порядок диагностики кампилобактериоза. На 1 этапе выполняется ПЦР. Если результат положительный, то диагностируется кампилобактериоз. Если результат отрицательный, то переходим ко 2 этапу и выполняем тест ФИА. Если результат положительный, то диагностируется кампилобактериоз. Если результат отрицательный, то с точностью 90,9 % диагностируется отсутствие кампилобактериоза.

3. Применение нитрофуранов и цефалоспоринов III поколения у пациентов с геморрагическими колитами в качестве стартовой терапии без применения мер по идентификации возбудителя может быть контрпродуктивно из-за высокой частоты кампилобактериоза, при котором данные лекарственные препараты замедляют выздоровление и повышают вероятность негладкого течения заболевания.

4. Для повышения эффективности лечения кампилобактериоза целесообразно дополнительное исследование микробиоценоза кишечника с использованием ПЦР «Колонофлор-16». Применение модели прогнозирования негладкого течения кампилобактериоза, основанной на оценке параметров тяжести инфекционного процесса: высокий уровень СРБ, наличие гемоколита, лихорадка длительностью не менее 5 дней, возраст от 1 до 3 лет, высокая частота стула в 1 сутки, — позволяет выявить пациентов группы риска и своевременно скорректировать терапевтическую тактику.

5. Дети, перенесшие кампилобактериоз и отнесенные к группе высокого риска формирования неблагоприятных исходов заболевания (тяжесть инфекции по шкале Кларка более 12 баллов, высокий уровень *Bacteroides fragilis*, генотип возбудителя *flgE+*, *cdtA+* и *cdtC+*, наличие гемоколита, высокий уровень зонулина на 14 сутки заболевания, возраст пациента менее 3 лет), нуждаются в длительном, в течение не менее 1 года, наблюдении на предмет выявления симптомов функциональных расстройств органов пищеварения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. Гончар, Н.В. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика (обзор) / Н.В. Гончар, К.Д. Ермоленко, О.И. Климова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 92–104.

2. Гончар, Н.В. Персонализируемая симбионтная терапия детей с функциональными расстройствами органов пищеварения / Н.В. Гончар, К.Д. Ермоленко, Г.Г. Алехина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — № 12. — С. 44–52.

3. Демченко, Д.Д. Маркетинговая оценка потенциала российского фармацевтического рынка в рамках этиотропной терапии детей, больных кампилобактериозом / Д.Д. Демченко, К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин [и др.] // Детские инфекции. — 2022. — Т. 21, № 2. — С. 38–45.

4. Ермоленко, К.Д. Актуальная роль этиотропной терапии при бактериальных кишечных инфекциях у детей / К.Д. Ермоленко // Фарматека. — 2022. — Т. 29, № 9. — С. 56.

5. Ермоленко, К.Д. Актуальные подходы к лечению функциональных запоров у детей / К.Д. Ермоленко, Л.А. Кириленко, В.В. Долгих // Фарматека. — 2023. — Т. 30, № 4–5. — С. 109–114.

6. Ермоленко, К.Д. Антагонистическая активность пробиотиков и бактериоцинов в отношении *Campylobacter* spp. / К.Д. Ермоленко, Н.П. Болдырева, Э.А. Мартенс [и др.] // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2019. — Т. 14, № 1. — С. 460–469.

7. Ермоленко, К.Д. Антагонистическая активность пробиотиков при кампилобактериозе / К.Д. Ермоленко, С.Е. Украинцев, Н.П. Гладышева [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2023. — Т. 21, № 5. — С. 24–32.

8. Ермоленко, К.Д. Возможности патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей / К.Д. Ермоленко // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т. 17, № 4. — С. 110–117.

9. Ермоленко, К.Д. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов кампилобактериоза у детей / К.Д. Ермоленко // Детские инфекции. — 2023. — Т. 22, № 1. — С. 14–18.

10. Ермоленко, К.Д. Диагностическая ценность шкалы Кларка для прогнозирования этиологии кишечных инфекций у детей / К.Д. Ермоленко, И.В. Раздьяконова, К.Ю. Ермоленко // Клиническая инфектология и паразитология. — 2023. — Т. 12, № 2. — С. 98–108.

11. Ермоленко, К.Д. Диарея путешественников у детей / К.Д. Ермоленко, А.М. Комарова, А.С. Драп [и др.] // Фарматека. — 2016. — № 11. — С. 88–94.

12. Ермоленко, К.Д. Дисфункция билиарного тракта у детей: возможные пути коррекции / К.Д. Ермоленко, М.В. Алагова // Поликлиника. — 2023. — № 5. — С. 73–78.
13. Ермоленко, К.Д. Клинико-лабораторные предикторы негладкого течения кампилобактериоза у детей / К.Д. Ермоленко, Т.В. Потапова // Клиническая инфектология и паразитология. — 2022. — Т. 11, № 2. — С. 156–165.
14. Ермоленко, К.Д. Необходимость индивидуального подбора пробиотиков, содержащих лактобациллы и энтерококки, для повышения эффективности терапии кампилобактериоза / К.Д. Ермоленко, Н.А. Болдырева, Э.А. Мартенс [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — № 2. — С. 88–93.
15. Ермоленко, К.Д. Отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста / К.Д. Ермоленко, С.Е. Украинцев, Н.В. Гончар [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2023. — Т. 22, № 6. — С. 528–536.
16. Ермоленко, К.Д. Персонализированная симбионтная терапия детей с затяжным течением кампилобактериоза / К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар, Е.И. Ермоленко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 1. — С. 31–37.
17. Ермоленко, К.Д. Персонализированная терапия бактериофагами заболеваний органов пищеварения / К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 47–54.
18. Ермоленко, К.Д. Поражение печени при кампилобактериозе у детей (клинический случай) / К.Д. Ермоленко, М.В. Алагова, И.В. Раздьяконова // Клиническая инфектология и паразитология. — 2023. — Т. 12, № 4. — С. 368–377.
19. Ермоленко, К.Д. Пробиотики в терапии острых кишечных инфекций у детей / К.Д. Ермоленко, Н.П. Болдырева, Е.И. Ермоленко // Фарматека. — 2020. — Т. 27, № 9. — С. 68–73.
20. Ермоленко, К.Д. Профилактика и лечение постинфекционных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста / К.Д. Ермоленко // Фарматека. — 2021. — Т. 28, № 9. — С. 52–56.
21. Ермоленко, К.Д. Рациональная терапия кампилобактериоза у детей / К.Д. Ермоленко, Э.А. Мартенс, Н.П. Болдырева [и др.] // Фарматека. — 2019. — Т. 26, № 10. — С. 40–44.
22. Ермоленко, К.Д. Резистентность кампилобактерий к антибактериальным препаратам в Санкт-Петербурге / К.Д. Ермоленко, Т.В. Потапова // Фарматека. — 2021. — Т. 28, № 1. — С. 76–80.
23. Ермоленко, К.Д. Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста / К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100, № 5. — С. 117–123.
24. Ермоленко, К.Д. Существует ли проблема этиотропной терапии инвазивных диарей? (клинический случай) / К.Д. Ермоленко, М.К. Бехтерева, Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 104–112.
25. Ермоленко, К.Д. Частота постинфекционных функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей после кампилобактериоза / К.Д. Ермоленко // Клиническая инфектология и паразитология. — 2022. — Т. 11, № 4. — С. 380–386.
26. Ермоленко, К.Ю. Оценка тяжести состояния и прогнозирование исходов инфекционных заболеваний у детей / К.Ю. Ермоленко, К.Д. Ермоленко, Ю.С.

Александрович [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. — 2022. — Т. 11, № 3. — С. 192–203.

27. Патент № 2788397 Российская Федерация, МПК А61К 35/744 (2015.01), А61Р 1/00 (2006.01). Способ лечения затяжного течения кишечной инфекции кампилобактериозной этиологии у детей раннего возраста : № 2022104660 : заявл. 21.02.2022 : опубл. 18.01.2023 / Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Ермоленко Е.И., Скрипченко Н.В.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». — 12 с.

28. Патент № 2766765 Российская Федерация, МПК А61К 35/741 (2015.01), А61Р 1/14 (2006.01). Способ лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей : № 2021114955 : заявл. 25.05.2021 : опубл. 15.03.2022 / Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Суворов А.Н.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». — 12 с.

29. Патент № 2797122 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). Способ прогнозирования степени тяжести гемолитико-уремического синдрома у детей с инфекционными заболеваниями : № 2022116912 : заявл. 22.06.2022 : опубл. 31.05.2022 / Ермоленко К.Д., Скрипченко Н.В., Леденко Л.А. [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». — 10 с.

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

31. Потапова, Т.В. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты кампилобактериоза / Т.В. Потапова, К.Д. Ермоленко, Д.А. Лиознов [и др.] // Фарматека. — 2017. — № 13. — С. 40–43.

32. Ermolenko, K. Consortium of indigenous fecal bacteria in the treatment of metabolic syndrome / K. Ermolenko, E. Ermolenko, M. Kotyleva [et al.] // Microorganisms. — 2022. — Vol. 10, № 8. — P. 1574.

Список сокращений

- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ИФА — иммуноферментный анализ
- ИХ — иммунохроматографический
- КОЕ — колониеобразующие единицы
- ЛДФ — линейная дискриминантная функция
- МЛС — мультилокусное секвенирование
- ОКИ — острая кишечная инфекция
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
- РАН — Российская академия наук
- рРНК — рибосомальные рибонуклеиновые кислоты
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- ТА — термостабильный антиген
- УЗИ — ультразвуковое исследование

- ФИА — флуоресцентный иммуноанализ
ФРОП — функциональные расстройства органов пищеварения
AZ — азитромицин
CD (Cluster of Differentiation) — кластер дифференцировки
CIP — ципрофлоксацин
CLA — кларитромицин
DO — доксициклин
ERI — эритромицин
EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) —
Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности
Ig A, M, G – иммуноглобулины класса А, М, G
IL — интерлейкин
lg — десятичный логарифм
MALDI-Tof — матрично-ассоциированная лазерная десорбция ионизацией
OR (Odds Ratio) — отношение шансов
PCA (Principal Component Analysis) — анализ главных компонент
r — коэффициент корреляции
ROC-AUC (Area Under Curve Receiver Operating Characteristic) — площадь под
кривой рабочей характеристики данных
RR (Relative Risk) — относительный риск
TE — тетрациклин