

К.Д. Ермоленко¹, С.Е. Украинцев^{2, 3}, Н.В. Гончар^{1, 4}, Н.В. Скрипченко^{1, 5}¹ ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация² ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация³ ООО «Нестле Россия»⁴ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста

Контактная информация:

Ермоленко Константин Дмитриевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9, тел.: +7 (812) 346-21-92, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Статья поступила: 07.09.2023, принята к печати: 18.12.2023

Обоснование. Кампилобактериоз является ведущей причиной кровавых диарей во всем мире. Именно дети первого года жизни имеют высокие риски как тяжелого течения кампилобактериоза, так и формирования осложнений, оказывающих воздействие на рост и развитие ребенка. **Цель исследования** — изучить отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста. **Пациенты и методы.** Проведено многоцентровое проспективное динамическое открытое обсервационное исследование 80 детей в возрасте от 3 мес до 2 лет. Пациенты наблюдались после кампилобактериоза 12 мес. В зависимости от вида вскармливания пациенты были разделены на три группы: 1 — кисломолочные смеси, 2 — пресная смесь без пробиотика, 3 — грудное вскармливание. Оценивали данные объективных осмотров и антропометрические показатели: рост, масса тела и z-индексы. Дополнительно оценивали качественные и количественные показатели микробиоценоза на 21-й день от момента начала заболевания. **Результаты.** В катамнестическом периоде кампилобактериоза у 17 детей (42,50%) были диагностированы функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ): функциональные запоры ($n = 11$; 27,5%), функциональная диарея ($n = 3$; 7,50%), младенческие колики ($n = 2$; 5,00%), синдром циклических рвот ($n = 1$; 2,50%). Нарушения микробиоценоза кишечника во всех группах характеризовались снижением *Bifidobacterium spp.* и *B. thetaiotaomicron*. У пациентов со сформировавшимся ФРЖКТ после кампилобактериоза отмечались снижение уровня *Bifidobacterium spp.*, *F. prausnitzii* и *B. thetaiotaomicron*, замедленные темпы прибавки массы тела. Более длительное снижение темпов прибавки массы тела отмечалось у пациентов с исходно низкими показателями. У 10 (25,00%) пациентов после перенесенного кампилобактериоза не было зафиксировано замедления прибавки массы тела. 5 из них в периоде реконвалесценции получали кисломолочную смесь. У 7 детей (17,5%) после завершения наблюдения отмечалось снижение отношения массы тела к возрасту, соответствующее дефициту массы тела, у 6 детей (15,0%) одновременно отмечалась недостаточность питания по показателю «индекс массы тела к возрасту», значимо чаще ($p = 0,0050$) при применении пресных смесей, не содержащих пробиотика. **Заключение.** У детей, находящихся на искусственном вскармливании, включение в комплекс лечебных мероприятий питательных кисломолочных смесей с пробиотиками способствует улучшению качественных и количественных показателей микробиоценоза и быстрому восстановлению темпов прибавки массы тела и роста.

Ключевые слова: *Campylobacter spp.*, гастроэнтерит, дети, кисломолочные смеси, z-индексы, гармоничное развитие

Для цитирования: Ермоленко К.Д., Украинцев С.Е., Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Отдаленные последствия кампилобактериоза у детей раннего возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(6):528–536.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2660>

ОБОСНОВАНИЕ

Ведущей причиной бактериальных энтероколитов в странах мира как с развитыми, так и с развивающимися экономиками является кампилобактериоз [1]. Сохраняется тенденция роста заболеваемости в Северной Америке, Европе и Австралии [1, 2]. В России информация о частоте выявления данной инфекции собирается фрагментарно из-за трудностей лабораторной диагностики и не дает полного представления о ее истинных масштабах [3].

Особую группу больных кампилобактериозом составляют дети первых лет жизни. [4]. Согласно данным специалистов Западной Европы, Австралии и Северной Америки, кампилобактериоз служит основной причиной острых геморрагических колитов у детей раннего воз-

раста [1]. Именно младенцы имеют наиболее высокие риски тяжелого течения инфекционного процесса [5, 6]. Особенности иммунного реагирования ребенка в данном возрасте, относительно низкий уровень колонизационной резистентности микробиоценоза кишечника, а также наличие разнообразных факторов вирулентности у штаммов *Campylobacter spp.* определяют разнообразие кишечных и внекишечных симптомов кампилобактериоза у детей первых лет жизни [4, 5].

После завершения острого периода инфекционного заболевания существует риск развития осложнений, в частности формирования острых аутоиммунных воспалительных полирадикулонейропатий (синдромы Гийена – Барре и Миллера Фишера), воспалительных

заболеваний кишечника или реактивных артритов [3]. По данным Т. Tenkate, именно группа детей раннего возраста имеет наиболее высокие риски формирования осложнения после кампилобактериоза [7]. Особое значение в данной возрастной группе пациентов приобретает воздействие инфекции на рост и развитие ребенка [2, 8]. Так, группа исследователей из университета Джона Хопкинса продемонстрировала, что тяжелые формы острых кишечных инфекций способны приводить к снижению темпов прибавки роста и массы тела [9]. Исследование Н. Veras у детей, перенесших кампилобактериоз, позволило выявить вероятные механизмы подобных процессов [10]. В частности, была показана связь наличия генов флагеллина и цитолетального токсина *Campylobacter jejuni* с длительным замедлением прибавки массы и роста у детей.

Проблема лечения кампилобактериоза и профилактики его осложнений усугубляется уменьшением чувствительности кампилобактерий к антибактериальным препаратам, приводящим к снижению результативности комплексной лекарственной терапии данного заболевания [11]. Требуют дальнейшего изучения эффекты применения различных средств патогенетической и диетической терапии, в частности пробиотиков и пребиотиков, а также специализированных смесей детского питания как в острый период заболевания, так и в период реконвалесценции [11].

Цель исследования

Целью данного исследования является изучение отдаленных последствий кампилобактериоза у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проведено как многоцентровое проспективное динамическое открытое observa-

ционное. В условиях клинко-диагностического консультативного центра ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, ММЦ Согаз и поликлиники № 88 г. Санкт-Петербурга в период с 2019 по 2021 г. наблюдались 40 детей, перенесших кампилобактериоз, и 40 детей без признаков острых кишечных инфекций. Диагноз кампилобактериоза подтверждался в условиях стационара на основании актуальных клинических рекомендаций с применением набора реагентов «АмплиСенс ОКИ скрин-FL» («ИнтерЛабСервис», Россия), а также бактериологического посева (посев кала на кампилобактериоз и дизентерийную группу).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) отрицательный результат контрольного посева на кампилобактериоз на момент включения в исследование;
- 2) возраст от 3 мес до 2 лет на момент начала заболевания;
- 3) отсутствие органической и/или функциональной патологии органов пищеварения в анамнезе.

Критерии исключения:

- 1) несоблюдение протокола исследования;
- 2) отказ родителей / законных представителей от участия ребенка в исследовании;
- 3) повторный эпизод острых кишечных инфекций в период катamnестического наблюдения;
- 4) применение лекарственных препаратов, пробиотиков в течение всего периода исследования.

При проведении исследования учитывались данные клинического наблюдения за пациентами в острый период кампилобактериоза (выраженность диареи, рвоты, общих симптомов интоксикации, эксикоза, тяжесть кампилобактериоза по шкале Кларка), анамнеза жизни

Konstantin D. Ermolenko¹, Sergey E. Ukraintsev^{2, 3}, Natalia V. Gonchar^{1, 4}, Natalia V. Skripchenko^{1, 5}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Nestlé Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Long-Term Effects of Campylobacteriosis in Infants

Background. Campylobacteriosis is the leading cause of bloody diarrhea worldwide. Infants have high risk severe campylobacteriosis as well as development of complications affecting the child growth and development. **Objective.** The aim of the study is to evaluate the long-term effects of campylobacteriosis in infants. **Methods.** A multicenter, prospective, dynamic, open, observational study included 80 children aged from 3 months to 2 years. The follow-up period after campylobacteriosis was 12 months. Patients were divided into three groups according to the feeding type: 1 — acidified milk formulas, 2 — non-acidified milk formula without a probiotic, 3 — breastfeeding. Physical examination data and anthropometric indicators were evaluated: height, body weight and z-indices. Moreover, qualitative and quantitative indicators of microbiocenosis were evaluated on the 21st day from the disease onset. **Results.** Functional gastrointestinal disorders (FGID) were diagnosed in 17 children (42.50%) at the follow-up period after campylobacteriosis: functional constipation (n = 11; 27.5%), functional diarrhea (n = 3; 7.50%), infantile colic (n = 2; 5.00%), cyclic vomiting syndrome (n = 1; 2.50%). Disorders of intestinal microbiocenosis were characterized by *Bifidobacterium* spp. and *B. thetaiotaomicron* decrease in all groups. Patients with FGID after campylobacteriosis had profound decrease in the level of *Bifidobacterium* spp., *F. prausnitzii* and *B. thetaiotaomicron*, and slower rate of body weight gain. The more profound decrease in body weight gain rates was observed in patients with initially low indicators. 10 (25.00%) patients after campylobacteriosis had no slowdown in body weight gain. 5 of them were administered with acidified milk formula during the convalescence period. 7 children (17.5%) had a decrease in weight-to-age ratio relevant to body weight deficiency, while 6 children (15.0%) moreover had malnutrition in BMI-to-age index significantly more frequently (p = 0.0050) with non-acidified milk formula without a probiotic after completion of the follow-up. **Conclusion.** The inclusion of children on formula feeding in the complex of therapeutic measures (with acidified milk formulas with probiotics) contributes to the improvement of qualitative and quantitative indicators of microbiocenosis and the rapid restoration of the body weight gain and growth rates.

Keywords: *Campylobacter* spp., gastroenteritis, children, acidified milk formula, z-score, harmonious development

For citation: Ermolenko Konstantin D., Ukraintsev Sergey E., Gonchar Natalia V., Skripchenko Natalia V. Long-Term Effects of Campylobacteriosis in Infants. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):528–536. (In Russ).

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2660>

(эпидемиологические данные, анамнез болезни, течение беременности и родов у матери, динамика психомоторного и физического развития ребенка, вакцинальный статус, особенности питания, сопутствующие заболевания различных органов и систем). Подробно анализировались данные амбулаторных карт наблюдения за ребенком, предоставляемых родителями.

Все пациенты в острый период кампилобактериоза получали стандартную базисную комплексную терапию, включающую регидратацию, применение энтеросорбентов и препаратов панкреатических ферментов [12]. При наличии геморрагических проявлений в стуле к терапии добавлялись гемостатики (этамзилат). Назначение антибактериальных препаратов осуществлялось при необходимости на основании практических рекомендаций по антибактериальной терапии, разработанных НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора [9].

Пациенты продолжали находиться под врачебным наблюдением в течение 12 мес. Включение пациентов в исследование происходило после выписки из стационара и осуществлялось в 5 контрольных точках: 21, 90, 180, 270 и 360 дней с момента появления первых симптомов кампилобактериоза. Проводилась обязательная оценка самочувствия и состояния пациента.

Перед началом катамнестического наблюдения родителям были подробно разъяснены возможные клинические симптомы, характерные для отдаленных осложнений кампилобактериоза, даны рекомендации по питанию и обеспечению психоэмоционального благополучия ребенка. В ходе исследования пациенты имели возможность обратной связи с куратором в случае нарушения состояния ребенка.

Дети были разделены на три группы в зависимости от вида вскармливания:

- группа 1 (КМ) — кисломолочная смесь ($n = 14$);
- группа 2 (СТ) — стандартная пресная смесь без пробиотика ($n = 10$);
- группа 3 (ГВ) — грудное вскармливание ($n = 16$).

В качестве контрольной группы рассматривались 40 детей, сопоставимых по возрасту, наблюдавшихся в кабинете здорового ребенка поликлиники № 88 Красносельского района Санкт-Петербурга. Все дети, включенные в контрольную группу, находились на грудном вскармливании и не имели за весь период наблюдения признаков острых кишечных инфекций.

Дети всех групп получали прикорм в соответствии с возрастом, сроки введения прикорма значимо не отличались.

Учитывали появление жалоб на боли в животе, диспептические явления со стороны верхнего (отрыжка, тошнота и рвота) и нижнего (метеоризм, флатуленция, запоры и диарея) отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменения аппетита, общего самочувствия во время наблюдения. Для облегчения интерпретации характера стула применялась графическая таблица классификации стула по Бристольской шкале.

У детей раннего возраста в связи с трудностями самостоятельного предъявления жалоб на появление болей в животе применялись методики косвенной оценки клинических симптомов. Они включали оценку различных поведенческих (мимика лица, движения тела и плач) и физиологических показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление и кожная реакция), ассоциированных с болью. В случае выявления патологических симптомов пациенты получали рекомендации по медикаментозной и диетической коррекции данных состояний. Интерпретация симптомов и постановка диаг-

ноза осуществлялись с применением Римских критериев IV пересмотра [13, 14].

В дополнение к клинической оценке проводили регулярную оценку антропометрических данных. Были исследованы следующие параметры:

- абсолютная прибавка массы (dW) — разность между двумя значениями массы тела, полученными в двух последовательных наблюдениях;
- относительная прибавка массы тела (pW) — отношение разности между двумя значениями массы тела, полученными в двух последовательных наблюдениях, к первичному наблюдению;
- масса тела к возрасту (weight for age z-score; WAZ);
- индекс массы тела (ИМТ) к возрасту (body mass index for age z-score; BAZ);
- рост к возрасту (height-for-age z-score; HAZ).

Параметры вычислялись с использованием программы AnthroPlus по предложенным ВОЗ справочным и стандартным показателям физического развития детей [15].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ интерпретация полученных значений проводилась по следующим критериям:

- WAZ: дефицит массы тела — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, избыточная масса тела или ожирение — при $> +2$ SDS;
- HAZ: низкорослость — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+2$ SDS, высокорослость — при $> +2$ SDS;
- BAZ: недостаточность питания — при < -2 SDS, норма — от -2 до $+1$ SDS, избыточная масса тела — от $+1$ до $+2$ SDS, ожирение — при $> +2$ SDS [16].

Микробиоценоз кишечника детей оценивали в периоде реконвалесценции кампилобактериоза на 21-й день с момента начала заболевания на основании исследования образцов фекалий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Выделение ДНК из фекалий осуществляли с помощью набора ДНК-ЭКСПРЕСС (ООО «Литех», Россия). Применялся набор праймеров «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия), служащий для выявления общей бактериальной массы, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca/pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и *Candida* spp. Полученные результаты были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) изучаемых микроорганизмов в 1 г фекалий в десятичных логарифмах (lg КОЕ/г).

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США). Для количественных данных каждой группы вычислены дескриптивные характеристики: в случае нормального распределения — среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (σ), минимум, максимум, в случае ненормального — медиана и квартили. Для оценки соответствия распределения исследуемой выборки закону нормального распределения применяли метод Колмогорова – Смирнова. Размер выборки предвительно не рассчитывался.

Качественные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. Для определения статистической значимости различий в сравниваемых

выборках использовали ранговый *U*-критерий Манна – Уитни (2 переменных), критерий Краскела – Уоллиса (в случае сравнения более 2 переменных). Статистическую обработку данных о концентрации возбудителей в кале выполняли после предварительной логарифмической трансформации исходных величин. Статистически значимыми считали результаты анализа при $p < 0,05$.

Для большей информативности и наглядности представления результатов исследования применялось построение коробчатых графиков (box-plot,) предложенных J. Tukey в 1977 г. как метод визуализации распределения. Применение коробчатых графиков облегчало сравнение медиан путем добавления к графику доверительного интервала медианы. Центральная часть графика соответствовала 2-му и 3-му квартилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному

значению в данной группе. Графики и диаграммы построены в программе Excel.

Этическая экспертиза

Выполнение работы было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России как не противоречащее этическим нормам (протокол № 111 от 05.03.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов (табл. 1) были сопоставимы по возрасту ($H = 0,83$; $p = 0,63$) и полу ($p = 0,42$).

На момент начала катamnестического наблюдения (начальная точка наблюдения — 21-й день от момента появления симптомов кампилобактериоза) у 26 (65,0%) детей имелись жалобы на состояния здоровья (табл. 2):

Таблица 1. Характеристика обследованных детей с учетом пола и возраста

Table 1. Characteristics of examined children by gender and age

Возрастные группы	Мальчики		Девочки		Всего		Средний возраст	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %	Медиана, мес	ДИ, мес
Группа 1 (КМ)	6	42,86	8	57,14	14	17,5	11	3,4
Группа 2 (СТ)	5	50,0	5	50,0	10	12,5	10	3,6
Группа 3 (ГВ)	10	62,5	6	37,5	16	20,0	10	2,8
Группа 4 (К)	20	50,0	20	50,0	40	50,0	11	3,9
Всего	41	51,25	39	48,75	80	100	10	2,8

Примечание. КМ — кисломолочная смесь; СТ — стандартная пресная смесь без пробиотика; ГВ — грудное вскармливание; К — контроль; ДИ — доверительный интервал.

Note. AMF (КМ) — acidified milk formula; NAMF (СТ) — non-acidified milk formula without a probiotic; BF (ГВ) — breastfeeding; C (К) — control; CI (ДИ) — confidence interval.

Таблица 2. Частота выявления жалоб пациентов через 21 день после появления симптомов кампилобактериоза

Table 2. Patient complaints 21 days after campylobacteriosis symptoms onset

Параметр	Группа 1 КМ		Группа 2 СТ		Группа 3 ГВ		<i>p</i>	Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
Запоры	4	25,0	7	70,0	5	35,71	$p = 0,12$ $p_{1,2} = 0,045$	16	40,0
Отсутствие самостоятельного стула	1	6,25	2	20,0	2	14,29	$p = 0,71$	5	12,5
Нарушения консистенции стула	3	18,75	6	60,0	5	35,71	$p = 0,14$	14	35,0
Метеоризм	3	18,75	8	80,0	6	42,86	$p = 0,015$ $p_{1,2} = 0,0045$ $p_{2,3} = 0,0045$	17	42,5
Вздутие живота	2	12,5	4	40,0	3	21,43	$p = 0,30$	9	22,5
Быстрая насыщаемость	4	25,0	9	90,0	5	35,71	$p = 0,004$ $p_{1,2} = 0,0029$ $p_{2,3} = 0,0035$	18	45,0
Отказ от еды	2	12,5	7	70,0	2	14,29	$p = 0,002$ $p_{1,2} = 0,0054$ $p_{2,3} = 0,0027$	14	35,0
Плохой ночной сон	3	18,75	4	40,0	7	50,0	$p = 0,41$	14	35,0
Всего	16	100,0	10	100,0	14	100,0	–	40	1,00

Примечание. Указаны значения ошибки при проведении точного теста Фишера при сравнении трех групп. При выявлении статистических различий при попарных сравнениях они указывались дополнительно. В группе 4 (контроль) жалобы выявлены не были. КМ — кисломолочная смесь; СТ — стандартная пресная смесь без пробиотика; ГВ — грудное вскармливание.

Note. The error values for the Fisher exact test in comparison of three groups are indicated. In case of detecting statistical differences in pairwise comparisons, they were indicated additionally. No complaints were identified in Group 4 (control). AMF (КМ) — acidified milk formula; NAMF (СТ) — non-acidified milk formula without a probiotic; BF (ГВ) — breastfeeding.

беспокойство, плач при кормлении ($n = 15$; 38,00%), метеоризм ($n = 19$; 48,00%), нарушения консистенции стула ($n = 16$; 50,00%), запоры ($n = 14$; 35,00%).

При анализе динамики симптомов в постинфекционный период у большего количества пациентов ($n = 27$; 67,50%) отмечали сохранение быстрого насыщения ($n = 8$; 20,00%), увеличения частоты стула ($n = 7$; 17,50%), беспокойства при приеме пищи ($n = 6$; 15,00%) и метеоризма ($n = 7$; 17,50%). Дети предъявляли жалобы на метеоризм ($n = 3$; 7,50%), учащенный стул ($n = 2$; 5,00%), снижение аппетита ($n = 2$; 5,00%), запоры ($n = 1$; 2,50%). У детей из группы 2 доминировали метеоризм ($n = 4$; 10,00%), вздутие живота ($n = 3$; 7,50%), снижение аппетита ($n = 3$; 7,50%) и умеренный дискомфорт в животе ($n = 3$; 7,50%). В единичных наблюдениях имели место запоры ($n = 1$; 2,50%), диарея ($n = 1$; 2,50%).

Наиболее часто появление или усиление диспептических симптомов отмечали в период с 1-й по 2-ю контрольную точку наблюдения. У 13 пациентов в этот период регистрировалось снижение частоты дефекации до двух и менее раз в неделю ($n = 13$; 32,50%), появлялись затруднения при самостоятельной дефекации ($n = 11$; 27,50%). На 2-м мес катamnестического наблюдения эпизоды длительной задержки стула, уменьшения частоты дефекации до двух раз в неделю, изменения консистенции стула (плотный, комочками, тип 1–2 по Бристольской шкале оценки стула) были выявлены у 22 (35,00%) детей. Значительно реже ($n = 5$; 12,50%) отмечалась периодическая учащенная дефекация (три и более раз в сутки). Частота выявления диарейного синдрома была максимальной в первые 3 мес наблюдения ($n = 13$; 32,50%), имела отчетливую тенденцию к снижению в динамике наблюдения за пациентами. Так, на 9-й мес наблюдения данный симптом отмечали у 3 (7,50%) пациентов. Стоит также отметить, что длительность диарейного синдрома только в двух случаях превышала 14 дней (средняя продолжительность — $8 \pm 4,8$ дня), в клинической картине не было обнаружено признаков интоксикации, появлению симптомов не предшествовали погрешности в питании.

Характерной чертой наблюдаемого контингента было непостоянство жалоб, частое изменение ведущего симптома функциональных запоров, затрудняющее постановку окончательного диагноза с применением критериев, требующих сохранения симптомов не менее 6 мес.

По результатам наблюдения на основании Римских критериев IV пересмотра функциональные расстройства

желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) были диагностированы у 17 детей (табл. 3). Частота выявления убывала в ряду: «функциональные запоры» ($n = 10$; 25,0%), «функциональная диарея» ($n = 3$; 7,50%), «младенческие колики» ($n = 2$; 5,0%), «синдром циклических рвот» ($n = 2$; 5,0%). У всех пациентов были исключены «симптомы тревоги» (упорный крик, повторные рвоты, рвота с кровью, отсутствие набора массы тела или потеря массы тела, появление крови в стуле, необъяснимая лихорадка).

Частота выявления ФРЖКТ не имела статистически значимых различий между группами пациентов, перенесших кампилобактериоз и получавших разное питание (см. табл. 3).

Как видно из рис. 1, нарушения микробиоценоза кишечника во всех группах характеризовались уменьшением уровня симбиотических микроорганизмов разной степени выраженности. Наиболее выраженное снижение по сравнению с уровнем контроля касалось *Bifidobacterium* spp. и *B. thetaiotaomicron* ($p = 0,03$ и $p = 0,01$ соответственно). Данный показатель был ниже значений пациентов из контрольной группы на 2 Ig КОЕ/г у 12 детей из группы 3 (75,00%) и 8 детей из группы 2 (80%).

Анализ состава микробиоценоза кишечника у пациентов в зависимости от формирования ФРЖКТ (рис. 2) в катamnестический период позволил выявить характерные изменения в виде значительного снижения уровня *Bifidobacterium* spp., *F. Prausnitzii* и *B. thetaiotaomicron* при формировании данной патологии. Нельзя исключить, что подобные изменения могут свидетельствовать о возможной роли нарушений микробиоценоза кишечника при формировании в постинфекционном периоде ФРЖКТ.

Формирование ФРЖКТ и сопутствующие данным заболеваниям клинические симптомы влияют на пищевое поведение ребенка, его рост и развитие (рис. 3). 75% пациентов ($n = 30$) после перенесенного кампилобактериоза замедляли темпы прибавки массы тела и переходили в более низкий коридор развития. Наиболее выраженная тенденция по длительному снижению прибавки массы тела отмечалась у пациентов с исходно низкими показателями (1–3-й коридор). Лишь у 10 (25,0%) пациентов после перенесенного кампилобактериоза не было зафиксировано замедления прибавки массы тела, причем 4 из них (10,0%) в периоде реконвалесценции получали смесь NAN кисломолочный, а у 1 пациента, получавшего данную смесь, отмечалась более быстрая прибавка массы тела. В дальнейшем в ходе катamnестического наблюдения симптомы ФРЖКТ не определялись

Таблица 3. Частота выявления функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов исследуемых групп

Table 3. Functional bowel disorders frequency in patients of different study groups

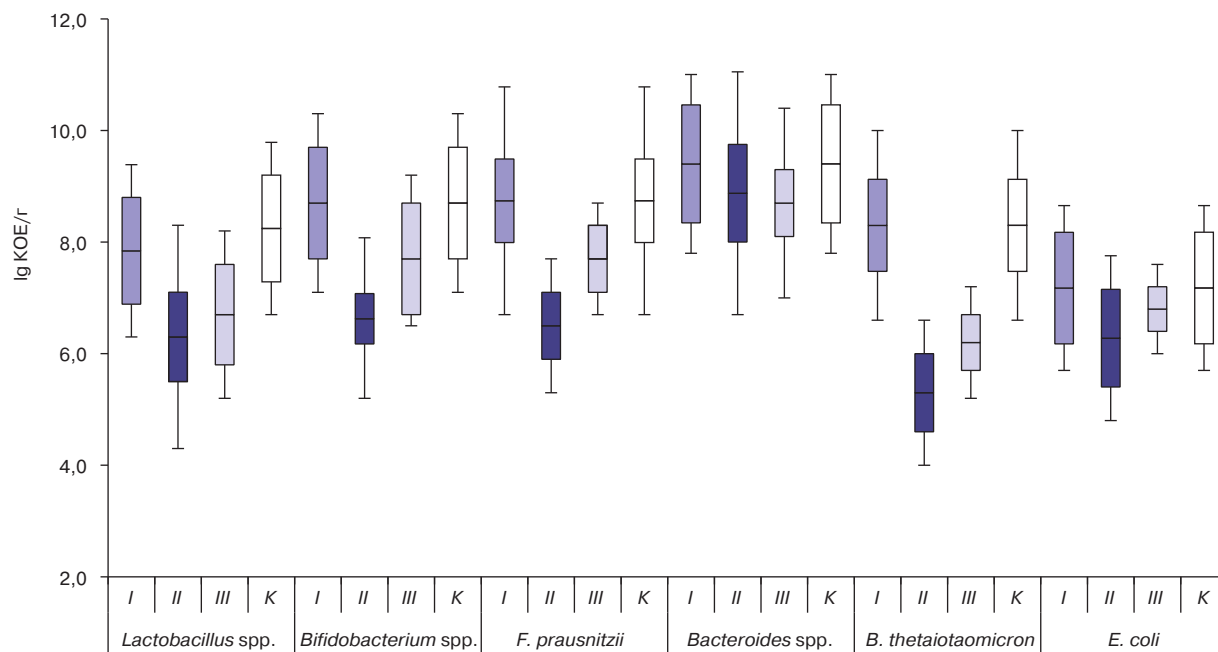
Параметр	Группа 1 КМ		Группа 2 СТ		Группа 3 ГВ		p	Всего	
	n	%	n	%	n	%		n	%
Функциональные запоры	2	14,29	4	40,0	4	25,0	$p = 0,63$	10	25,0
Функциональная диарея	1	7,14	1	10,0	1	6,25	$p = 0,94$	3	7,5
Младенческие колики	0	0	1	10,0	1	6,25	$p = 0,52$	2	5,0
Синдром циклических рвот	0	0	1	10,0	1	6,25	$p = 0,25$	2	5,0
Всего	3	21,43	7	70,0	7	43,75	$p = 0,062$ $p_{1,2} = 0,017$	17	42,5

Примечание. Для оценки значимости различий применялся точный тест Фишера. В группе 4 (контроль) ФРЖКТ диагностированы не были. КМ — кисломолочная смесь; СТ — стандартная пресная смесь без пробиотика; ГВ — грудное вскармливание.

Note. Fisher exact test was used to assess the statistical significance of differences. Group 4 (control) did not diagnose any functional bowel disorders. AMF (КМ) — acidified milk formula; NAMF (СТ) — non-acidified milk formula without a probiotic; BF (ГВ) — breastfeeding.

Рис. 1. Особенности микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста на 21-е сут с момента начала заболевания по данным ПЦР в режиме реального времени

Fig. 1. Features of intestinal microbiocenosis in infants 21 days after disease onset according to real-time PCR

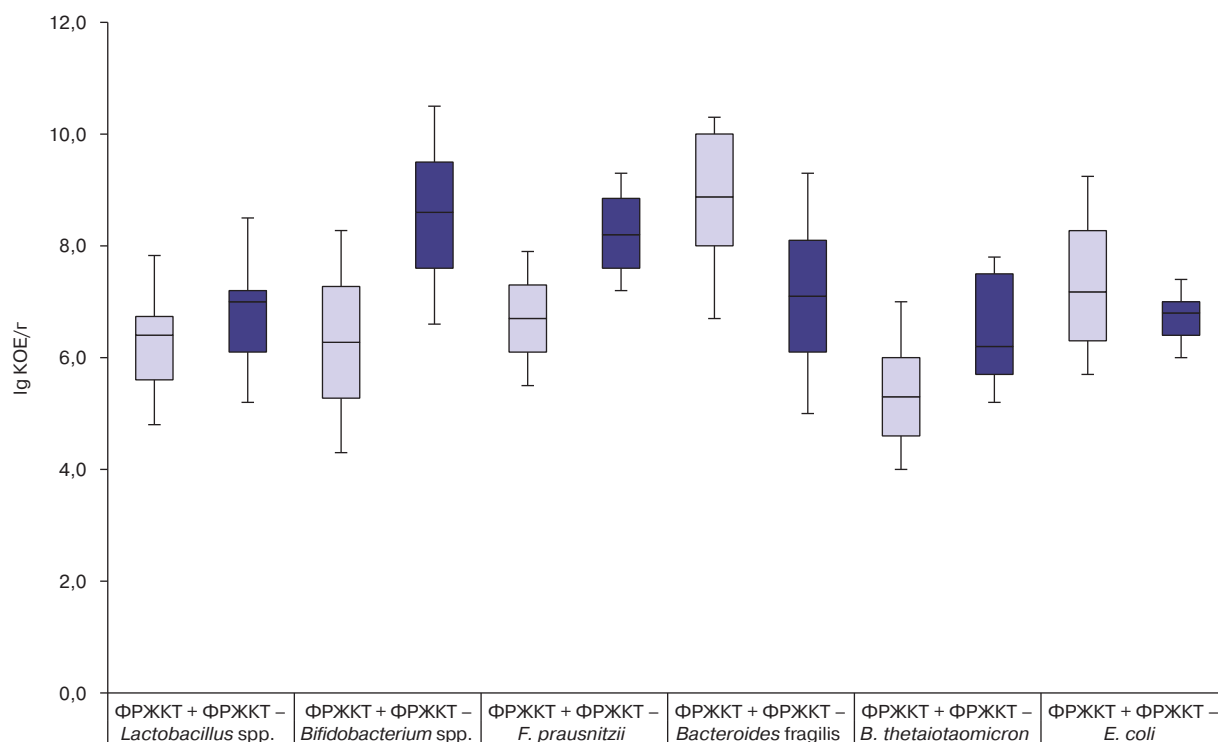


Примечание. Обозначения на оси абсцисс: I — группа 1 (КМ), II — группа 2 (СТ), III — группа 3 (ГВ), К — контрольная группа. Центральная часть диаграммы соответствует 2-му и 3-му квартилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному значению показателя.

Note. X-axis: I — group 1 (AMF), II — group 2 (NAMF), III — group 3 (BF), C (K) — control group. The central part of the diagram corresponds to the 2nd and 3rd distribution quartiles, the variation line corresponds to the minimum and maximum indicator value.

Рис. 2. Параметры микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста на 21-е сут с начала заболевания по данным ПЦР в режиме реального времени в зависимости от формирования ФРЖКТ

Fig. 2. Features of intestinal microbiocenosis in infants 21 days after disease onset according to real-time PCR depending on the functional bowel disorders development



Примечание. Центральная часть диаграммы соответствует 2-му и 3-му квартилям распределения, линии погрешностей — минимальному и максимальному значению показателя.

Note. The central part of the diagram corresponds to the 2nd and 3rd distribution quartiles, the variation line corresponds to the minimum and maximum indicator value.

у большинства пациентов ($n = 28$; 70,0%). У 12 пациентов (30,0%) даже после года наблюдения при оценке центильных таблиц масса тела была на 1 ($n = 7$; 17,5%) или 2 ($n = 4$; 10,0%) коридора ниже, чем до заболевания.

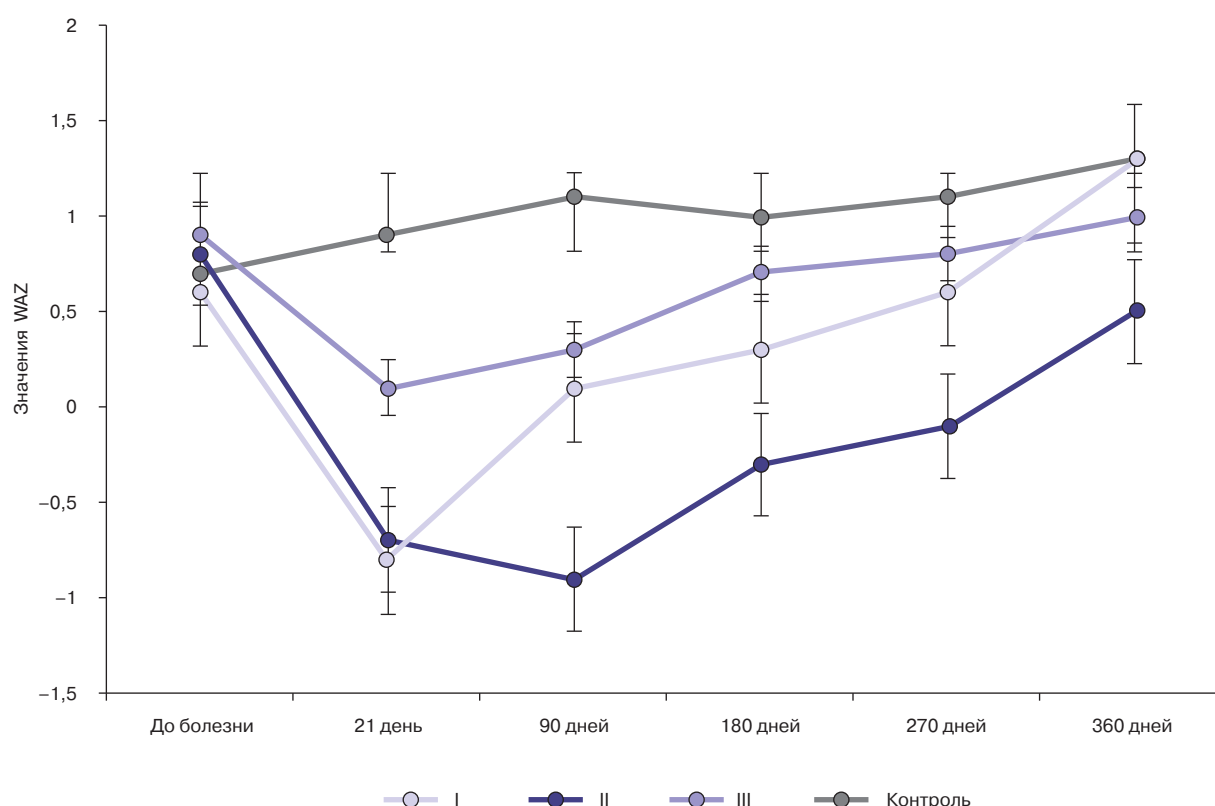
По итогам наблюдения у 7 детей отмечалось снижение индекса «масса тела к возрасту», соответствующее дефициту массы тела, у 6 детей одновременно отмечалась недостаточности питания по показателю «индекс массы тела к возрасту». Все они сформировали ФРЖКТ в периоде катамнестического наблюдения. Из них 5 детей получали смеси, не содержащие пробиотика. После проведенной терапии у 1 ребенка отмечалась избыточная масса тела по соотношению «масса тела к возрасту», что также свидетельствует о значительных нарушениях питания.

Наиболее высоким было количество пациентов с дефицитом массы тела (табл. 4) в группе, получавшей стандартные пресные смеси без пробиотика ($n = 5$; 12,5%). Это еще раз показывает, что осознанный выбор определенной детской молочной смеси играет важную роль в восстановлении нормальной траектории развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных ранее исследований показывают, что группа пациентов младшего возраста имеет наиболее высокие шансы тяжелого течения кампилобактериоза и уязвима для негативного воздействия как лекарственных препаратов, так и самого возбудителя. Наиболее показательным является воздействие кам-

Рис. 3. Изменение значения индекса WAZ (weight age z-score; индекс «масса к возрасту») в динамике наблюдения
Fig. 3. Changes in the WAZ index (weight age z-score; mass-to-age index) in dynamics



Примечание. I — группа 1 (кисломолочная смесь) II — группа 2 (пресная смесь без пробиотика), III — группа 3 (грудное вскармливание).
Note. I — group 1 (AMF), II — group 2 (NAMF), III — group 3 (BF).

Таблица 4. Распределение антропометрических показателей в изучаемой выборке ($n = 40$)

Table 4. Distribution of anthropometric parameters in the study sample ($n = 40$)

Показатель	z-score											
	< -2		От -2 до -1		От -1 до 0		От 0 до +1		От +1 до +2		> +2	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
WAZ	7	17,50	7	17,50	12	30,00	6	15,00	8	20,00	1	2,50
HAZ	1	2,50	6	15,00	15	37,50	14	35,00	3	7,50	1	2,50
BAZ	6	15,00	8	20,00	7	17,50	11	27,50	5	12,50	3	7,50

Примечание. WAZ — масса тела к возрасту (weight for age z-score); HAZ — рост к возрасту (height for age z-score), BAZ — индекс массы тела к возрасту (body mass index for age z-score).

Note. WAZ — mass-to-age (weight for age z-score); HAZ — height-to-age (height for age z-score), BAZ — BMI-to-age (body mass index for age z-score).

пилобактерий на состав микробиоценоза кишечника и работу ЖКТ [8].

Большинство факторов, значительно повышающих вероятность негладкого течения постинфекционного периода и реконвалесцентного бактериовыделения, ассоциированы с дефектами питания детей [16]. Пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, входящий в состав детской молочной смеси «NAN кисломолочный», способен поддерживать симбиотическую микробиоту, нормализовать моторику кишечника, сокращая длительность диареи [17]. Важным преимуществом смеси является включение в ее состав нуклеотидов [18], принимающих активное участие в восстановлении анатомической и функциональной состоятельности эпителия пищеварительного тракта [19].

Проведенное исследование имеет ряд ограничений: количество включенных пациентов определило несоответствие полученных результатов критериям нормального распределения, что не позволяет однозначно экстраполировать результаты исследования на большие группы и требует дальнейшего накопления наблюдений.

Одновременно с этим требуют дальнейшего изучения причины различий в составе микробиоценоза кишечника у пациентов сравнимых групп. Несмотря на статистическую значимость параметров по целому ряду маркерных микроорганизмов, отсутствие данных о составе микробиоценоза до инфицирования оставляет нерешенным вопрос, являются данные феномены следствием инфекционного процесса и проводимой терапии или факторами, предопределившими характер протекания заболевания.

Несмотря на имеющиеся ограничения, данные, полученные в ходе исследования, согласуются с результатами других авторов. Исследование M.I. Hossain, проведенное в Южной Азии, также продемонстрировало, что тяжелые формы кампилобактериоза способны замедлять рост детей в возрасте до 5 лет [20]. В качестве вероятных механизмов, лежащих в основе данного процесса, авторы предполагают развитие мальабсорбции, повышенной кишечной проницаемости и нарушений моторики, следующих за нарушениями микробиоценоза кишечника и субоптимальным иммунным ответом при кампилобактериозе у детей младшего возраста. При анализе данных, полученных на животных моделях кампилобактериоза [21], была также подтверждена связь нарушения качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника и затяжного течения инфекционного процесса (длительное нарушение частоты и консистенции стула, замедление прибавки массы тела животных).

Формирование микробиоты кишечника человека в первые два года жизни характеризуется рядом стереотипных изменений в рамках определенной «программы». Отклонения от этой нормальной программы развития могут приводить к дефициту массы тела и нарушениям роста [22]. Кампилобактериоз способен вмешиваться в данные процессы, создавая серьезные трудности для выбора оптимальной схемы питания ребенка после перенесенной инфекции.

Грудное молоко оказывает наиболее сильное гармонизирующее воздействие на микробиоценоз кишечника младенцев, обеспечивая эффективное переваривание и одновременно устойчивость к внешним влияниям [23]. Это согласуется и расширяет ранее полученные данные, свидетельствующие о протективном эффекте грудного вскармливания при кампилобактериозе [18, 24], что еще раз подтверждает: грудное вскармливание —

лучший способ формирования оптимального состава кишечной микробиоты у ребенка. Одновременно с этим пациенты, находящиеся на искусственном вскармливании, имеют высокие риски как формирования ФРЖКТ в кампестическом периоде кампилобактериоза, так и замедления роста и развития. Одним из механизмов, лежащих в основе данного процесса, является нарушение состава микробиоценоза кишечника. В частности, в проведенном исследовании наблюдалась связь между неблагоприятным течением кампестического периода и низким содержанием бифидобактерий. Ранее было показано, что бифидобактерии, в частности *Bifidobacterium* spp., содержат гены, участвующие в поглощении и метаболизме олигосахаридов грудного молока, и играют важную роль в формировании здорового кишечного сообщества в раннем детстве [25]. Так, в работе M.R. Vombhof обсуждается важная роль данных микроорганизмов в утилизации энергии из нутриентов и их влияние на баланс гормонов [26]. Выявленное у детей с неблагоприятным течением кампестического периода снижение двух маркерных микроорганизмов — *F. prausnitzii* и *B. thetaiotaomicron* — подтверждает их значение для регуляции проницаемости кишечного барьера и уменьшения уровня тканевого воспаления [27]. При нахождении в кишечнике в достаточном количестве данные микроорганизмы, вероятно, способны препятствовать формированию висцеральной гиперчувствительности и ФРЖКТ у детей, перенесших кампилобактериоз.

Таким образом, нарушения состава кишечной микробиоты при кампилобактериозе носят долгосрочный характер и способны оказывать существенное влияние на программирование роста ребенка.

У детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, включение в комплекс лечебных мероприятий питательных смесей с пробиотиками оказывает выраженный терапевтический эффект и может применяться также в качестве одного из основных средств реабилитации реконвалесцентов кампилобактериоза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

С.Е. Украинцев занимает должность медицинского директора ООО «Нестле Россия».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Sergey E. Ukraintsev holds the position of medical director of Nestlé Russia.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

К.Д. Ермоленко

<https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>

С.Е. Украинцев

<https://orcid.org/0000-0001-6540-9630>

Н.В. Гончар

<https://orcid.org/0000-0002-5938-2934>

Н.В. Скрипченко

<https://orcid.org/0000-0002-7218-9346>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kaakoush NO, Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Man SM. Global epidemiology of *Campylobacter* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):687–720. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-15>
2. Cribb DM, Varrone L, Wallace RL, et al. Risk factors for campylobacteriosis in Australia: outcomes of a 2018–2019 case-control study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):586. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07553-6>
3. Бехтерева М.К., Ныrkova О.И., Сиземов А.Н. Кампилобактериоз // *Педиатр*. — 2012. — Т. 3. — № 3. — С. 102–109. [Behtereva MK, Nirkova OI, Sizemov AN. Campylobacteriosis. *Pediatrician*. 2012;3(3):102–109. (In Russ).]
4. Потапова Т.В., Лиознов Д.А., Драп А.С., Ермоленко К.Д. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты кампилобактериоза // *Фарматека*. — 2017. — Т. 5. — № 13. — С. 40–43. [Potapova TV, Lioznov DA, Drap AS, Ermolenko KD. Epidemiological and clinical and laboratory aspects of campylobacteriosis. *Farmateka*. 2017;5(13):40–43. (In Russ).]
5. Горелов А. В. Кампилобактериоз у детей // *Инфекционные болезни*. — 2004. — Т. 2. — № 3. — С. 80–82. [Gorelov AV. Campylobacteriosis in children. *Infectious Diseases*. 2004;2(3):80–82. (In Russ).]
6. Samie A, Moropeng RC, Tanih NF, et al. Epidemiology of *Campylobacter* infections among children of 0–24 months of age in South Africa. *Arch Public Health*. 2022;80(1):107. doi: <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00850-1>
7. Tenkate T, Stafford R. Risk factors for campylobacter infection in infants and young children: a matched case-control study. *Epidemiol Infect*. 2001;127(3):399–404. doi: <https://doi.org/10.1017/s0950268801006306>
8. Ермоленко К.Д. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов кампилобактериоза у детей // *Детские инфекции*. — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 14–18. — doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-14-18> [Ermolenko KD. Possibilities of prediction of campylobacteriosis adverse outcomes in children. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023;22(1):14–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-1-14-18>]
9. MAL-ED Network Investigators. Relationship between growth and illness, enteropathogens and dietary intakes in the first 2 years of life: findings from the MAL-ED birth cohort study. *BMJ Glob Health*. 2017;2(4):e000370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000370>
10. do Nascimento Veras H, Medeiros PH, Ribeiro SA, et al. *Campylobacter* jejuni virulence genes and immune-inflammatory biomarkers association with growth impairment in children from Northeastern Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(10):2011–2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3337-0>
11. Ермоленко К.Д., Мартенс Э.А., Болдырева Н.П., Ермоленко Е.И. Рациональная терапия кампилобактериоза у детей // *Фарматека*. — 2019. — Т. 26. — № 10. — С. 40–44. — doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.40-44> [Ermolenko KD, Martens EA, Boldyreva NP, Ermolenko EI. Rational therapy for campylobacteriosis in children. *Farmateka*. 2019;26(10):40–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.10.40-44>]
12. Бехтерева М.К., Анохин В.А., Халиуллина С.В. *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным кампилобактериозом*. — 2018. [Bekhtereva MK, Anokhin VA, Khaliullina SV. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam, bol'nym kampilobakteriozom*. 2018. (In Russ).]
13. Benninga MA, Nurko S, Faure C, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00182-7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>
14. Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 150–161. — doi: <https://doi.org/10.21508/10274065-2020-65-4-150-161> [Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(4):150–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/10274065-2020-65-4-150-161>]
15. de Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. *WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. World Health Organization; 2006.
16. Mitakakis TZ, Wolfe R, Sinclair MI, et al. Dietary intake and domestic food preparation and handling as risk factors for gastroenteritis: a case-control study. *Epidemiol Infect*. 2004;132(4):601–606. doi: <https://doi.org/10.1017/s0950268804002365>
17. Jungersen M, Wind A, Johansen E, et al. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. *Microorganisms*. 2014;2(2):92–110. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms2020092>
18. Morrow A, Ruiz-Palacios G, Altaye M, et al. Human milk oligosaccharide blood group epitopes and innate immune protection against campylobacter and calicivirus diarrhea in breastfed infants. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:443–446. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4242-8_61
19. Тихомирова О.И., Скрипченко Н.В., Бехтерева М.К., Кириленко Л.А. Результаты апробации смесей «Нан» и «Нан кисломолочный» при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста // *Вопросы детской диетологии*. — 2004. — Т. 2. — № 4. — С. 56–59. [Tikhomirova OI, Skripchenko NV, Bekhtereva MK, Kirilenko LA. Rezul'taty aprobatsii smesei "NAN" i "NAN kislomolochnyi" pri ostrykh kishhechnykh infektsiyakh u detei rannego vozrasta. *Pediatric Nutrition*. 2004;2(4):56–59. (In Russ).]
20. Hossain MI, Nasrin S, Das R, et al. Symptomatic and Asymptomatic *Campylobacter* Infections and Child Growth in South Asia: Analyzing Data from the Global Enteric Multicenter Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(6):1204–1211. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0347>
21. Sung J, Morales W, Kim G, et al. Effect of repeated *Campylobacter* jejuni infection on gut flora and mucosal defense in a rat model of post infectious functional and microbial bowel changes. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(6):529–537. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.12118>
22. Li H, Chen H, Wang J, et al. Influence of microplastics on the growth and the intestinal microbiota composition of brine shrimp. *Front Microbiol*. 2021;12:717272. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.717272>
23. Lee G, Pan W, Peñataro Yori P, et al. Symptomatic and asymptomatic *Campylobacter* infections associated with reduced growth in Peruvian children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2036. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002036>
24. Bian X, Garber JM, Cooper KK, et al. *Campylobacter* abundance in breastfed infants and identification of a new species in the global enterics multicenter study. *mSphere*. 2020;5(1):e00735-19. doi: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00735-19>
25. Childs CE, Røytö H, Alhoniemi E, et al. Xylo-oligosaccharides alone or in synbiotic combination with *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* induce bifidogenesis and modulate markers of immune function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled, randomised, factorial cross-over study. *Br J Nutr*. 2014;111(11):1945–1956. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114513004261>
26. Bomhof MR, Saha DC, Reid DT, et al. Combined effects of oligofructose and *Bifidobacterium animalis* on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):763–771. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20632>
27. Wiredu Ocansey DK, Hang S, Yuan X, et al. The diagnostic and prognostic potential of gut bacteria in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2176118. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2176118>