

Е.Г. Старикова¹, Н.И. Шубина², О.В. Воронкова¹, Ю.В. Ковширина¹, Н.Д. Яровой¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация² Медико-санитарная часть № 2, Томск, Российская Федерация

Распространенность и клинико-лабораторные особенности криптоспоридиоза у детей в возрасте до 5 лет: одномоментное исследование госпитальных случаев острой кишечной инфекции

Контактная информация:

Старикова Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, ассистент кафедры биологии и генетики СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3811) 90-11-01, доб. 16-93, e-mail: elena.g.starikova@yandex.ru

Статья поступила: 01.04.2018 г., принята к печати: 26.08.2018 г.

316

Простейшие рода *Cryptosporidium* являются ведущим этиологическим фактором диареи и причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Роль криптоспоридий в развитии и течении острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей в России остается неизученной. **Цель исследования** — изучить распространенность и клинико-лабораторные особенности ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, у детей в возрасте до 5 лет. **Методы.** В одномоментное исследование (период проведения — март-июнь 2017 г.) включали детей, госпитализированных с признаками ОКИ (повышение температуры, жидкий водянистый стул, слабость, снижение аппетита и/или рвота) службой скорой медицинской помощи. При поступлении в стационар у всех пациентов осуществляли взятие образцов кала. Ооцисты криптоспоридий определяли микроскопированием мазков фекалий, окрашенных по Цилю-Нильсену, после предварительного концентрирования модифицированным эфир-формалиновым методом. Наличие кишечных патогенов определяли бактериологическим методом и с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В исследование были включены 107 детей с ОКИ (девочки — 51%). Криптоспоридии были обнаружены у 28 (26%) пациентов, в 93% случаев — совместно с бактериальными и/или вирусными патогенами. Этиологическая структура ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, и ОКИ у криптоспоридиоз-отрицательных детей ($n = 79$) не различалась. При поступлении в стационар у детей с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, отмечен более высокий уровень лейкоцитов крови — $13,0 \times 10^9/\text{л}$ (9,2; 16,0) против $8,3 \times 10^9/\text{л}$ (6,1; 11,2) у детей без криптоспоридиоза ($p < 0,001$). Установлено также, что в лечении детей с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, чаще применяли антибиотики — у 21 (75%) против 39 (49%) в группе сравнения ($p = 0,026$). **Заключение.** Криптоспоридии выявляются у каждого четвертого ребенка с ОКИ в возрасте до 5 лет. Пациентов с криптоспоридиями отличает более высокий уровень лейкоцитов крови при поступлении и более частое назначение антибиотиков, чем в группе криптоспоридиозотрицательных пациентов.

Ключевые слова: дети, острая кишечная инфекция, острый гастроэнтерит, этиология, криптоспоридиоз, ротавирусная инфекция, распространенность.

(Для цитирования: Старикова Е.Г., Шубина Н.И., Воронкова О.В., Ковширина Ю.В., Яровой Н.Д. Распространенность и клинико-лабораторные особенности криптоспоридиоза у детей в возрасте до 5 лет: одномоментное исследование госпитальных случаев острой кишечной инфекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (4): 316–321. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1925)

ОБОСНОВАНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются одной из частых причин смерти детей в возрасте до 5 лет [1]. По данным эпидемиологических исследований, наблюдается тенденция к снижению смертности от ОКИ, но уровень заболеваемости остается стабильным [2]. Этиология ОКИ весьма разнообразна. Так, в развивающихся странах у детей в возрасте до 5 лет наряду с вирусными агентами значительную долю в структуре возбудителей острых диарей занимают бактерии и паразиты [3]. В экономически развитых странах в этиологической структуре ОКИ лидируют энтеровирусы [4].

Одним из этиологических факторов инфекционной диареи являются криптоспоридии — одноклеточные

паразиты рода *Cryptosporidium*, типа *Apicomplexa* (споровики). У детей младшего возраста и пациентов со сниженной иммунологической резистентностью криптоспоридии могут вызывать тяжелую патологию с поражением висцеральных органов и летальным исходом [5]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Азии и Африке (обследовано 22 тыс. новорожденных и детей раннего возраста), было показано, что криптоспоридии являются одними из четырех патогенов, вызывающих наиболее тяжелые случаи диареи у детей до 5 лет [6]. Кроме того, криптоспоридии являются вторым наиболее значимым этиофактором диареи и смертности детей после ротавируса в той же возрастной группе [7]. В международном исследовании GEMS (Global Enterics Multi-

Center Study), проведенном в странах с низким уровнем жизни, было установлено, что у детей первых двух лет жизни наиболее частой причиной умеренной и тяжелой диареи была ротавирусная инфекция, причиной смерти от диареи — криптоспоридии и термостойкая токсинпродуцирующая энтеротоксигенная *Escherichia coli* [7].

Криптоспоридии распространены повсеместно, и являются частой причиной вспышек ОКИ. По некоторым выборочным данным, антитела к антигенам криптоспоридий имеются у 88% населения [8]. У детей с ОКИ криптоспоридии были обнаружены в 29% случаев [9]. Несмотря на данные о высокой патогенности указанных паразитов для детей младшего возраста, в настоящее время в Томске и Томской области не проводится исследований по идентификации криптоспоридий. Поскольку наиболее тяжелые последствия ОКИ, включая смертельный исход, показаны для детей в возрасте до 5 лет, именно эта возрастная группа представляет наибольший интерес с точки зрения изучения этиологической и патогенетической роли криптоспоридий.

Целью нашего исследования было изучить распространенность и клинико-лабораторные особенности ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, у детей в возрасте до 5 лет.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 5 лет включительно, госпитализированные в стационар в порядке оказания скорой медицинской помощи с признаками ОКИ;

- получение письменного информированного согласия на участие ребенка в исследовании от его родителя (законного представителя).

Критерии невключения:

- наличие злокачественных и доброкачественных новообразований, аутоиммунных болезней.

Диагностические критерии

ОКИ устанавливали у детей, предъявлявших (со слов их родителей) при поступлении жалобы на жидкий водянистый стул от 3 до 10 раз/сут, повышение температуры до 38–39°C, слабость, снижение аппетита и/или рвоту.

Условия проведения

В исследование включали больных, госпитализированных в инфекционное отделение ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2» (Томск). Исследование кала (выявление ооцист криптоспоридий) проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (Томск). Бактериологическое исследование кала и общеклинический анализ крови выполнены на базе клинико-диагностической лаборатории ОГБУЗ «Медико-санитарная часть № 2». Исследования кала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью установления этиологической структуры ОКИ проводили в ООО «Открытая лаборатория» (Томск).

Продолжительность исследования

Пациенты, соответствующие критериям включения, были обследованы однократно — при поступлении в стационар. Исследование проводилось в период с марта по июнь 2017 г.

Elena G. Starikova¹, Natalia I. Schubina², Olga V. Voronkova¹, Yulia V. Kovshirina¹, Nikolai D. Yarovoy¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Health Care Unit No. 2, Tomsk, Russian Federation

Prevalence and Clinical Laboratory Features of Cryptosporidiosis in Children under 5 Years of Age: A Cross-Sectional Study of Hospital Cases of Acute Intestinal Infection

Background. *Cryptosporidium* protozoa are the leading causative agent of diarrhea and cause of death in children under 5 years of age. The role of cryptosporidia in the development and course of acute intestinal infections (AII) in children in Russia remains unstudied. **Objective.** Our aim was to study the prevalence and clinical laboratory features of cryptosporidium-associated AII in children under 5 years of age. **Methods.** A cross-sectional study (conducted in March–June 2017) included children admitted to hospital with symptoms of AII (fever, loose watery stools, weakness, decreased appetite and/or vomiting) by the ambulance service. On admission, stool samples were collected from all patients. *Cryptosporidium* oocysts were determined by microscopic examination of faecal smears stained according to Tsil-Nielsen after preliminary concentration by a modified formalin-ether technique. The presence of intestinal pathogens was determined by a bacteriological technique and using a polymerase chain reaction. **Results.** The study included 107 children with AII (girls — 51%). Cryptosporidia were detected in 28 (26%) patients, in 93% of cases — together with bacterial and/or viral pathogens. The etiological structure of cryptosporidium-associated AII and AII in cryptosporidiosis negative children ($n = 79$) did not differ. On admission, children with cryptosporidium-associated AII had a higher blood leukocyte count — $13.0 \times 10^9/L$ (9.2; 16.0) versus $8.3 \times 10^9/L$ (6.1; 11.2) in children without cryptosporidiosis ($p < 0.001$). It has been also found that antibiotics were more often used in the treatment of children with cryptosporidium-associated AII — in 21 (75%) versus 39 (49%) in the comparison group ($p = 0.026$). **Conclusion.** Cryptosporidia are detected in every fourth child with AII under 5 years of age. Patients with cryptosporidia are distinguished by a higher level of blood leukocytes upon admission and a more frequent prescription of antibiotics than in the group of cryptosporidiosis negative patients.

Key words: children, acute intestinal infection, acute gastroenteritis, aetiology, cryptosporidiosis, rotavirus infection, prevalence.

(For citation: Starikova Elena G., Schubina Natalia I., Voronkova Olga V., Kovshirina Yulia V., Yarovoy Nikolai D. Prevalence and Clinical Laboratory Features of Cryptosporidiosis in Children under 5 Years of Age: A Cross-Sectional Study of Hospital Cases of Acute Intestinal Infection. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 316–321. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1925)

Исходы исследования

Основной исход исследования: доля детей с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями.

Дополнительные исходы исследования: факторы (клинические и лабораторные показатели), ассоциированные с развитием ОКИ, вызванной криптоспоридиями.

Методы оценки исходов исследования

Концентрирование ооцист криптоспоридий в образцах кала пациентов проводили с применением эфир-формалинового метода, модифицированного использованием одноразового устройства Mini Parasep (Diasys LTD, США) для центрифугирования со специализированным фильтром. Препараты готовили следующим образом: на обезжиренное предметное стекло наносили осадок, полученный после концентрирования кала в устройстве Mini Parasep, высушивали на воздухе. Далее мазки окрашивали по Цилю-Нильсену (Эколаб, Россия). Окрашенные препараты микроскопировали с иммерсионной системой на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss, Германия). Ооцисты криптоспоридий, окрашенные по Цилю-Нильсену, имели вид округлых красных образований диаметром 3–5 мкм [10].

Наличие в фекалиях бактериальных патогенов определяли путем посевов кала на питательные среды (Левина, Плоскирева, Эндо, висмут-сульфит агар) с дальнейшим пересевом колоний на среду Клиглера (производитель сред — ФГБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», пос. Оболensk, Россия). Также для определения патогенных бактерий и вирусов применяли метод ПЦР. РНК/ДНК выделяли из кала с помощью набора «РИБО-преп» (Амплиценс, Россия). ПЦР проводили на амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Россия) с использованием набора «ОКИ-скрин» (Амплиценс, Россия). Набор содержит диагностикумы для определения ДНК сальмонелл, шигелл, кампилобактерий, ротавируса, норовируса, аденовируса, астровируса. ПЦР-диагностику проводили всем пациентам, включенным в исследование.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (протокол № 5123 от 27.12.2017 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей двух независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни, сравнение качественных показателей — с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений в одной из ячеек таблицы 2×2 менее 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

За период проведения исследования в инфекционное отделение были госпитализированы 570 человек, из них 399 были в возрасте ≤ 5 лет. Отказались от участия в исследовании родители 102 детей, у 190 поступивших

больных не было жидкого стула. Таким образом, в исследование приняли участие 107 детей (девочки — 51%), медиана возраста — 12 (12; 24) мес. Все дети были госпитализированы с жалобами на повышение температуры до 38–39°C, боль в животе, слабость и снижение аппетита, 106 (99%) пациентов — на жидкий водянистый стул от 3 до 10 раз/сут, 89 (83%) — на рвоту. Число дефекаций на момент поступления в стационар составило 3 (2; 6) раза/сут.

Основной исход исследования

Ооцисты криптоспоридий были обнаружены в кале 28/107 (26%) детей с ОКИ. Криптоспоридии с патогенами только вирусной природы отмечены в 7/28 (25%) случаях, только с бактериями — также в 7/28 (25%). Ассоциированная вирусно-бактериальная этиология ОКИ зарегистрирована у 12/28 (43%) пациентов. Наиболее часто криптоспоридии обнаруживали вместе с ротавирусом и сальмонеллами (табл. 1). В группе криптоспоридиознегативных пациентов ($n = 79$) в 6 (8%) случаях не удалось уточнить этиологию заболевания ни бактериологическим, ни ПЦР-исследованием фекалий. Среди выявленных патогенов причиной ОКИ чаще всего были вирусы — у 29/79 (37%) детей (в сравнении с группой больных с криптоспоридиями $p = 0,549$), бактерии — у 14/79 (18%) ($p = 0,707$), ассоциированная вирусно-бактериальная этиология заболевания выявлена в 30/79 (38%) случаях ($p = 0,765$). Анализ частоты обнаружения отдельных инфекционных агентов показал, что ряд патогенов и комбинаций патогенов встречались только у криптоспоридиозопозитивных больных, либо только у пациентов без криптоспоридий (см. табл. 1). Однако сделать на этом основании вывод, что для криптоспоридий характерны симбиотические отношения с определенными этиологическими агентами ОКИ, не представляется возможным ввиду малой выборки.

Факторы риска развития ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями

Группа больных с ОКИ, у которых были обнаружены криптоспоридии в кале, была сопоставима с больными без криптоспоридий по возрасту, физическому состоянию при поступлении (температура тела), лабораторным показателям крови (скорость оседания эритроцитов), особенностям течения ОКИ (табл. 2). Общеклинический анализ крови при поступлении в стационар выявил более высокий уровень лейкоцитов у криптоспоридиозопозитивных пациентов (в среднем в 1,4 раза) по сравнению с таковым у больных без криптоспоридиоза. У 19/28 (68%) криптоспоридиозопозитивных пациентов уровень лейкоцитов превышал 11×10^9 /л. Кроме того, было установлено, что при ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, чаще назначали антибактериальные препараты (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Криптоспоридии являются причиной ОКИ (в большинстве случаев в сочетании с другими патогенами) у каждого четвертого ребенка в возрасте до 5 лет, госпитализированного в стационар. Развитие ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, сопровождается более высоким уровнем лейкоцитов в крови при поступлении, чем у больных с ОКИ другой этиологии, а также более высокой частотой назначения антибактериальных препаратов.

Таблица 1. Этиологическая структура острых кишечных инфекций
Table 1. The etiological structure of acute intestinal infections

Патогены	Криптоспоридиоз(+) n = 28, абс. (%)	Криптоспоридиоз(-) n = 79, абс. (%)	p
Бактерии не обнаружены	9 (32)	35 (44)	0,254
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	7 (9)	0,186
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (14)	4 (5)	0,330
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (4)	3 (4)	0,495
<i>Salmonella spp.</i>	3 (11)	2 (3)	0,366
Сальмонеллез	5 (18)	8 (10)	0,343
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	3 (4)	1,000
<i>Escherichia coli</i>	0 (0)	2 (3)	1,000
<i>Citrobacter braakii</i>	1 (4)	1 (1)	0,320
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	1 (4)	1 (1)	0,320
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Salmonella spp.</i>	0 (0)	2 (3)	1,000
<i>Salmonella spp.</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Salmonella spp.</i>	0 (0)	3 (4)	1,000
<i>Salmonella spp.</i> + <i>Salmonella typhimurium</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	2 (3)	1,000
<i>Serratia odorifera</i>	0 (0)	1 (1)	1,000
<i>Campylobacter spp.</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Serratia marcescens</i>	1 (4)	0 (0)	1,000
Вирусы не обнаружены	9 (32)	14 (18)	0,213
Ротавирус	16 (57)	59 (75)	0,085
Ротавирус + норовирус	1 (34)	3 (4)	1,000
Норовирус	2 (7)	1 (1)	0,367
Ротавирус + астровирус	0	1 (1)	1,000
Астровирус	0	1 (1)	1,000

Обсуждение основного результата исследования

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что зараженность детей криптоспоридиозом составляет 15–25% [10–12]. Исследование, проведенное Е. Лиханской и соавт. на территории России (Москва) в 2012 г., показало, что криптоспоридиоз диагностируется у 29% детей с острыми кишечными инфекциями [9]. Полученные нами данные о зараженности криптоспоридиями детей до 5 лет с ОКИ в Томской области демонстрируют схожие результаты. При этом следует подчеркнуть, что Томская область не является эндемичным районом по криптоспоридиозу.

В исследование были включены дети возрастной группы до 5 лет, наиболее подверженной заражению криптоспоридиозом [5]. Наибольшая распространенность инфекции среди детей этой возрастной группы связана с недостаточной личной гигиеной и особенностями иммунной системы детей этого возраста [13]. Показано, что ключевым фактором лимитирования инфекции при криптоспоридиозе является количество CD4+ лимфоцитов [4]. При этом для детей младшего возраста характерно доминирование Th2-иммунного ответа, что опре-

деляет предрасположенность этой возрастной группы к криптоспоридиозу [14].

Этиологический агент ОКИ вирусной или бактериальной природы не был установлен менее чем у 10% пациентов. Именно в этих случаях мы ожидали обнаружить криптоспоридии как основной этиологический фактор ОКИ. Однако моноинфицирование криптоспоридиями при отсутствии в фекалиях патогенных вирусов и бактерий было обнаружено только у 2 пациентов, в остальных случаях (у 26 больных) отмечено сочетание криптоспоридий с вирусами и бактериями, чаще всего с ротавирусами. Поскольку наличие криптоспоридий могло негативно повлиять на тяжесть и течение заболевания, дальнейшее исследование было направлено на выявление клинико-лабораторных различий между случаями ОКИ с присутствием криптоспоридий и без них. В частности, было обнаружено, что при криптоспоридиозе наблюдается более выраженная лейкоцитарная реакция по сравнению с пациентами без криптоспоридий. Причиной такой реакции могло быть повышение на фоне инфицирования криптоспоридиями уровня интерферона γ и фактора некроза

Таблица 2. Характеристика детей с ОКИ при поступлении в стационар: сравнение групп пациентов с установленным криптоспориозом и ОКИ другой этиологии

Table 2. Characteristics of children with AI upon admission: a comparison of groups of patients with diagnosed cryptosporidiosis and AI of other aetiology

Показатели	Криптоспоридии(+) n = 28	Криптоспоридии(-) n = 79	p
Возраст, мес	19 (12; 36)	12 (11; 24)	0,139
Пол (девочки), абс. (%)	15 (53,6)	40 (50,6)	0,829
Число дефекаций, абс.	3 (2; 6)	4 (2; 7)	0,748
Температура тела, °С	38,8 (38,1; 39,4)	38,6 (37,9; 39,1)	0,410
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	13,0 (9,2; 16,0)	8,3 (6,1; 11,2)	0,001
СОЭ, мм/ч	8 (5; 10)	8 (5; 15)	0,461
Волнообразное течение ОКИ*, абс. (%)	3 (11)	7 (9)	0,722
Повторная госпитализация**, абс. (%)	1 (4)	3 (4)	1,000
Инфузионная терапия, абс. (%)	13 (46)	47 (59)	0,271
Назначение кишечных антисептиков, абс. (%)	19 (68)	63 (80)	0,206
Назначение антибиотиков, абс. (%)	21 (75)	39 (49)	0,026
Назначение противовирусных препаратов	10 (36)	41 (52)	0,187

Примечание. * — волнообразное течение ОКИ (повторное возникновение/усиление признаков ОКИ на фоне затухания острых проявлений инфекции в течение периода госпитализации — 14 сут); ** — повторная госпитализация (обращение в стационар в течение 2 мес после госпитализации по поводу ОКИ). ОКИ — острая кишечная инфекция, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.
Note. * — undulant course of OI (repetitive occurrence/aggravation of OI symptoms against the background of disappearance of acute infection manifestations during hospitalization — 14 days); ** — readmission (admission to a hospital within 2 months after OI hospitalization). OI — acute intestinal infection, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

опухли α [15], которые, как известно, являются мощными провоспалительными медиаторами и активируют механизмы врожденного иммунитета. Можно предположить, что высокий лейкоцитоз при ОКИ у пациентов в возрасте до 5 лет следует считать сигналом для врача о необходимости обследования на наличие криптоспоридий.

В исследование были включены пациенты, основным симптомом ОКИ у которых являлся частый водянистый стул. Причиной жидкого стула при криптоспориозе является изменение структуры ворсинок при инфицировании криптоспоридиями, снижение всасывательной поверхности кишечника и связанная с этим мальабсорбция [16]. Учитывая, что помимо криптоспоридий были обнаружены другие этиологические факторы, приводящие к развитию диареи, проводилось этиотропное лечение согласно поставленному диагнозу. Специфического лечения криптоспориоза (назначение противопротозойных препаратов) не проводилось, что связано с отсутствием в настоящее время зарегистрированных лекарственных препаратов, эффективных в отношении данного паразита. Для улучшения состояния пациентов с ОКИ, ассоциированной с криптоспоридиями, чаще требовалось назначение нескольких лекарственных средств, в частности антибактериальных и противовирусных препаратов. Возможно, назначение противопротозойного препарата, активного в отношении криптоспоридий, снизило бы необходимость назначения антибиотиков таким больным. С другой стороны, даже при отсутствии этиотропной терапии у 84% детей с криптоспоридиями клиническая картина ОКИ не сопровождалась волнообразным течением инфекции. Не исключено, что элиминация паразита происходила спонтанно. Однако криптоспоридии могли явиться причиной 1/3 случаев волнообразного течения и повторной госпитализации пациентов. В основе повторяющихся эпизодов диареи при криптоспориозе может лежать механизм образования тонкостенных ооцист с одним слоем

мембраны, способных к эксцистированию в организме одного хозяина и приводящих к аутоинфекции [17].

Ограничения исследования

В настоящее исследование были включены пациенты, имеющие характерные для криптоспориоза симптомы — частый водянистый стул, повышение температуры, слабость, снижение аппетита и/или рвоту. При учете лиц с ОКИ без указанных симптомов могут быть получены другие данные о распространенности криптоспориоза.

Криптоспоридии были идентифицированы в качестве единственного этиологического агента ОКИ у 2 детей. В остальных случаях вместе с криптоспоридиями регистрировались патогены бактериальной и вирусной природы. В этой ситуации сложно установить, что является основной причиной ОКИ. Косвенный вывод о том, что криптоспоридии осложняют течение ОКИ, можно сделать на основании данных о более частом назначении антибактериальных препаратов для излечения пациентов, положительных по криптоспориозу.

При профузной диарее, вызванной криптоспоридиями, концентрация ооцист достигает 10^9 /мл [18]. В таких количествах идентификация простейших не представляет затруднений. Сложнее определить их наличие при невысокой концентрации [19]. Используемый нами метод концентрирования ооцист криптоспоридий имеет порог чувствительности равный 10^3 /мл [20]. При количестве криптоспоридий ниже этого порогового значения результаты проведенного позднее микроскопирования могли быть оценены нами как отрицательные. Возможно, полученные нами данные о количестве криптоспориозоположительных пациентов ниже, чем это могло бы оказаться при использовании других методов детекции микроорганизмов. Также необходимо отметить, что метод окраски по Цилю-Нильсену может давать ложноотрицательные результаты из-за недоокрашивания

ооцист, которые могут не воспринимать краситель либо терять окраску при обесцвечивании кислотой [21], что также ведет к недоучету числа больных криптоспориозом. Идентификация окрашенных ооцист криптоспориозом не представляет затруднений благодаря характерной морфологической структуре [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные в разных частях мира исследования показывают, что криптоспориоз является распространенной инфекцией раннего детского возраста. На территории Томской области рутинная диагностика данного паразитоза у больных с ОКИ не проводится. В нашем исследовании было показано, что ооцисты криптоспориоза выявляются у 26% детей, госпитализированных по поводу ОКИ. При высоких показателях лейкоцитоза у пациентов с частым водянистым стулом и повышением температуры тела необходимо проводить дополнительное исследование на наличие криптоспориоза. Полученные данные о широкой распространенности криптоспориоза у детей до 5 лет с признаками ОКИ делают актуальным поиск эффективных патогенетических методов лечения данного паразитоза.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Благодарим руководителя лаборатории паразитологических исследований Т. Н. Полторацкую за консуль-

тивную помощь при идентификации ооцист криптоспориоза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено на средства гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (договор № 14W01.17.3455-МД).

FINANCING SOURCE

The study has been carried out with the grant of the President of the Russian Federation for the state support of young Russian scientists (Contract No. 14W01.17.3455-MD).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е. Г. Старикова <http://orcid.org/0000-0002-8899-0795>

Н. И. Шубина <http://orcid.org/0000-0003-4736-3370>

О. В. Воронкова <http://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Ю. В. Ковширина <http://orcid.org/0000-0001-6818-9792>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kelly P. Infectious diarrhea. *Medicine*. 2015;43(5):253–258. doi: 10.1016/j.mpmed.2015.02.005.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385(9966):430–440. doi: 10.1017/ice.2015.309.
3. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(1):12–20. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826df662.
4. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46 Suppl 2:S81–122. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816f7b16.
5. Thompson RC, Koh WH, Clode Pl. Cryptosporidium — what is it? *Food and Waterborne Parasitology*. 2016;4:54–61. doi: 10.1016/j.fawpar.2016.08.004.
6. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):909–948. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1.
7. Kotloff K, Nataro J, Blackwelder W, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382(9888):209–222. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2.
8. Egorov A, Frost F, Muller T, et al. Serological evidence of Cryptosporidium infections in a Russian city and evaluation of risk factors for infections. *Ann Epidemiol*. 2004;14(2):129–136. doi: 10.1016/S1047-2797(03)00122-4.
9. Лиханская Е.И., Пожалостина Л.В., Феклисова Л.В. Выявление криптоспориоза и характеристика микрофлоры кишечника у детей с острыми кишечными инфекциями // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2012. — № 5–1 — С. 63–67. [Likhanskaya EI, Pozhalostina LV, Feklisova LV, Bochkareva NM. Detection of Cryptosporidium and characterization of the intestinal microflora in children with acute intestinal infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(5–1):63–67. (In Russ).]
10. Garcia LS, Bruckner DA, Brewer TC, Shimizu RY. Techniques for the recovery and identification of Cryptosporidium oocysts from stool specimens. *J Clin Microbiol*. 1983;18(1):185–190.
11. Lima AA, Samie A, Guerrant RL. *Cryptosporidiosis*. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice*. Saunders; 2011. pp. 640–663. doi: 10.1016/b978-0-7020-3935-5.00094-x.
12. Ajampur SS, Rajendran P, Ramani S, et al. Closing the diarrhoea diagnostic gap in Indian children by the application of molecular techniques. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 11):1364–1368. doi: 10.1099/jmm.0.2008/003319-0.
13. Mor SM, Tzipori S. Cryptosporidiosis in children in Sub-Saharan Africa: a lingering challenge. *Clin Infect Dis*. 2008;47(7):915–921. doi: 10.1086/591539.
14. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmann SK, et al. Protecting the newborn and young infant from infectious disease: lessons from immune ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350–363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.
15. Bedi B, Mead JR. Cryptosporidium parvum antigens induce mouse and human dendritic cells to generate Th1-enhancing cytokines. *Parasite Immunol*. 2012;34(10):473–485. doi: 10.1111/j.1365-3024.2012.01382.x.
16. Bouzid M, Hunter PR, Chalmers RM, Tyler KM. Cryptosporidium pathogenicity and virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1): 115–134. doi: 10.1128/CMR.00076-12.
17. Tzipori S, Ward H. Cryptosporidiosis: biology, pathogenesis and disease. *Microbes Infect*. 2002;4(10):1047–1058. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01629-5.
18. Chappell CL, Okhuysen PC, Sterling CR, DuPont HL. Cryptosporidium parvum: intensity of infection and oocyst excretion patterns in healthy volunteers. *J Infect Dis*. 1996;173(1):232–236. doi: 10.1093/infdis/173.1.232.
19. Shirley DA, Moonah SN, Kotloff KL. Burden of disease from cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(5):555–563. doi: 10.1097/QCO.0b013e328357e569.
20. Weber R, Bryan RT, Bishop HS, et al. Threshold of detection of Cryptosporidium oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol*. 1991;29(7):1323–1327.
21. Baxby D, Blundell N, Hart CA. The development and performance of a simple, sensitive method for the detection of Cryptosporidium oocysts in faeces. *J Hyg (Lond)*. 1984;93(2):317–323. doi: 10.1017/s0022172400064858.
22. Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, et al. Laboratory diagnosis of parasites from the gastrointestinal tract. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 31(1):e00025-17. doi: 10.1128/CMR.00025-17.