

УДК 616.34-003.7-02-07-08-053.2+614.446.3+303.447.3+615.28  
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.46.73.004

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

© Наталья Васильевна Гончар<sup>1, 2</sup>, Наталия Викторовна Скрипченко<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>2</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

### Контактная информация:

Наталья Васильевна Гончар — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии; ведущий научный сотрудник.

E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-5938-2934

**Для цитирования:** Гончар Н.В., Скрипченко Н.В. Перспективные направления научных исследований по проблемам кишечных инфекций // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 2. С. 50–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.46.73.004>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 11.04.2023

Принята к печати: 28.04.2023

**Резюме.** Решение современных проблем диагностики и лечения кишечных инфекций у детей определяет важнейшие направления научных исследований, в ряду которых стоят молекулярно-генетические и клинические особенности возбудителей вирусных диарей, совершенствование методов терапии острых гастроэнтеритов вирусной этиологии, молекулярная диагностика токсинпродуцирующих бактериальных кишечных патогенов, биологическая безопасность и кишечные инфекции, прогнозирование антибиотик-ассоциированной диареи и подходы к лечению, клиническое значение диареи условно-патогенной бактериальной этиологии у детей, антибиотикорезистентность энтеробактерий и эффективность фаготерапии, персонифицированная симбионтная терапия реконвалесцентов кишечных инфекций.

**Ключевые слова:** кишечные инфекции; дети; этиология; диагностика; лечение.

## PROMISING AREAS OF SCIENTIFIC RESEARCH ON THE PROBLEMS OF INTESTINAL INFECTIONS

© Natalya V. Gonchar<sup>1, 2</sup>, Nataliya V. Skripchenko<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

<sup>2</sup> Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia. Professor Popov str., 9, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

### Contact information:

Natalya V. Gonchar — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology; Leading Researcher. E-mail: nvgonchar@yandex.ru ORCID 0000-0002-5938-2934

**For citation:** Gonchar NV, Skripchenko NV. Promising areas of scientific research on the problems of intestinal infections. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(2):50–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.46.73.004>

Received: 06.03.2023

Revised: 11.04.2023

Accepted: 28.04.2023

**Abstract.** The solution of modern problems of diagnosis and treatment of intestinal infections in children is determined by the most important areas of scientific research, among which are the molecular genetics and clinical features of viral diarrhea pathogens, improvement of therapy methods for acute gastroenteritis of viral etiology, molecular diagnostics of toxin-producing bacterial intestinal pathogens, biological safety and intestinal infections, prediction of antibiotic-associated diarrhea and treatment approaches, clinical significance of diarrhea of conditionally pathogenic bacterial etiology in children, antibiotic resistance of *Enterobacteriaceae* and the effectiveness of phage therapy, personalized symbiont therapy of convalescents of intestinal infections.

**Key words:** intestinal infections; children; etiology; diagnosis; treatment.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

2022–2031 гг. объявлены в России Десятилетием науки и технологий (Указ Президента РФ от 25 апреля 2022 г. № 231). Цель Десятилетия — усиление роли науки и технологий в решении важнейших задач развития общества и страны.

Актуальность научных исследований по проблемам острых кишечных инфекций (ОКИ) в мире подтверждается статистическими данными о научных публикациях в PubMed за последние 10 лет, свидетельствующими о росте числа ежегодных публикаций, посвященных острому гастроэнтериту, и отсутствии снижения числа публикаций, посвященных ротавирусному и норовирусному гастроэнтериту, а также сальмонеллезу (рис. 1).

Тематика публикаций и диссертационных исследований позволяет выделить следующие приоритетные направления научных исследований по проблемам ОКИ у детей в отечественной и зарубежной литературе: молекулярно-генетическая характеристика и клиника кишечных инфекций вирусной этиологии [1–4]; кишечные инфекции бактериальной этиологии (брюшной тиф, шигеллез, сальмонеллез) [5–10]; кишечные инфекции, вызванные условно-патогенными энтеробактериями [11, 12]; вирусные кишечные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи [13, 14]; иммунопатогенез, микробиота кишечника и оптимизация терапии кишечных инфекций [15–17].

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЙ

Активно изучаются вопросы взаимосвязи молекулярно-генетических особенностей возбу-

дителей вирусных диарей с тяжестью клинических проявлений болезни. Так, сравнение генетической структуры циркулирующих штаммов ротавируса в Катаре [18] и Индонезии [19] в период 2015–2019 гг. выявило сходство доминирующих генотипов — G3P[8]. Согласно шкале тяжести ОКИ Везикари, тяжелые формы ротавирусной инфекции в Катаре, включая диарею и рвоту, наиболее часто вызывал G3P[8], и менее часто — другие генотипы.

Данные изучения молекулярной эпидемиологии ротавирусной инфекции имеют практическое значение: в регионе Восточной Явы (Индонезия), в период с сентября 2015 г. по март 2018 г. [19] на фоне резкого падения интенсивности осадков наблюдалась смена лошадиноподобных штаммов ротавируса группы А (G3) на человеческие штаммы (G1/G3) (рис. 2). Сравнение совокупности генотипов ротавируса группы А (RVA) по последовательностям всего генома в разные периоды исследования показывает различия набора сегментов генома при смене генотипов (рис. 3).

По результатам наблюдений Референс-центра по мониторингу острых кишечных инфекций, в Российской Федерации в 2021 г. [20] сохранялось превалирование генотипа G9P[8] и отмечалось возрастание доли генотипа G3P[8] ротавирусов. Среди генотипов, не имеющих глобального распространения, установлена циркуляция генотипа G8P[8].

На фоне внедрения рутинной вакцинации против ротавируса все большее значение имеет изучение генотипических и клинических особенностей норовирусной инфекции (НВИ). В структуре циркулирующих штаммов норовируса во многих странах доминирует штамм GII, однако данные о клинических

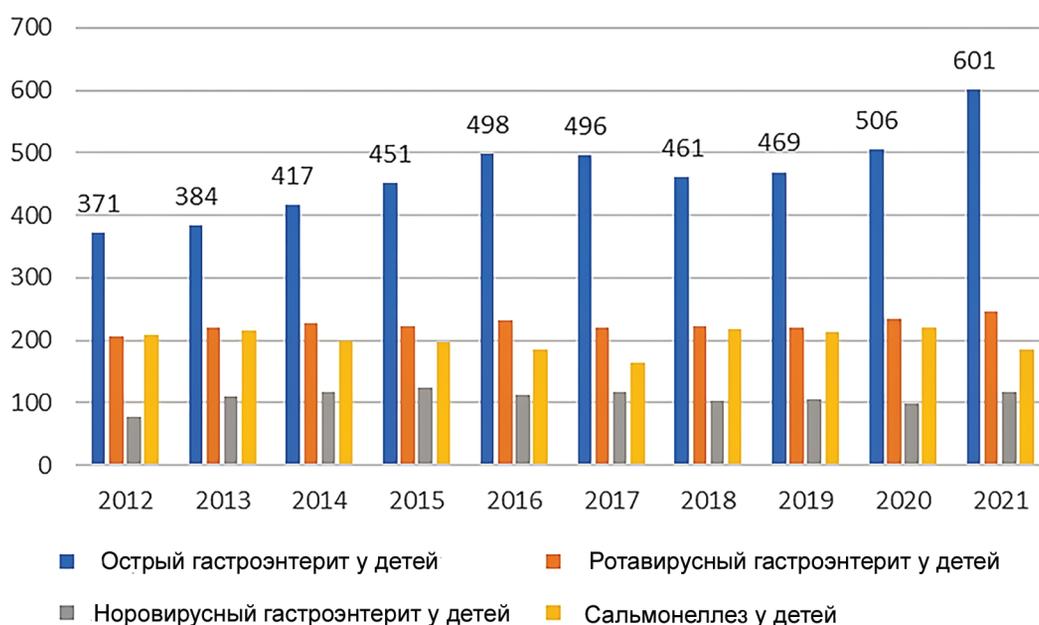


Рис. 1. Число ежегодных публикаций по теме «Острые кишечные инфекции у детей» в PubMed (2012–2021)

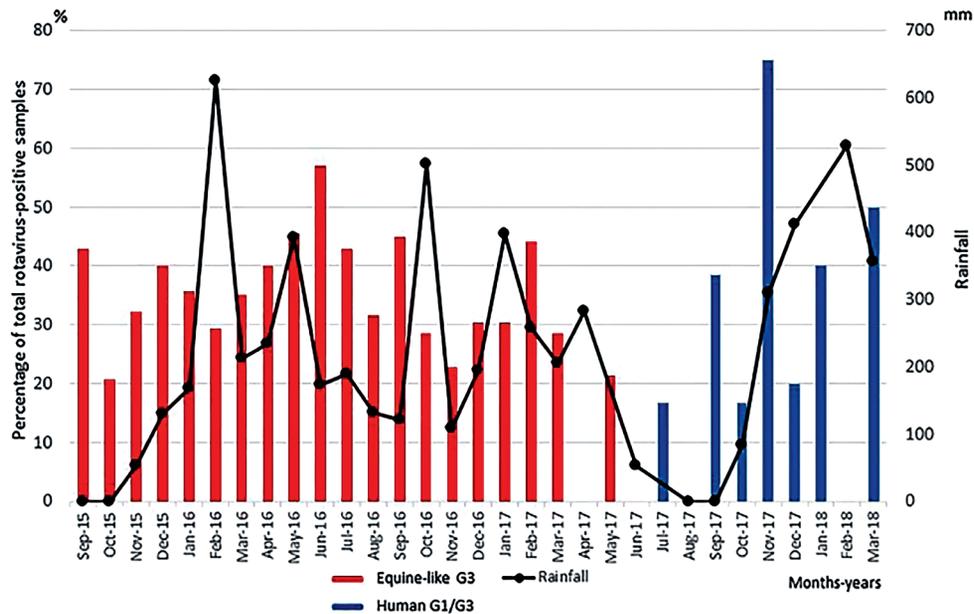


Рис. 2. Частота выделения лошадиноподобных штаммов ротавируса группы А (G3) и человеческих штаммов (G1/G3) в регионе Восточной Явы в период с сентября 2015 г. по март 2018 г. [19]

Name of strain	Genotypes										
	VP	VP4	VP6	VP1	VP2	VP3	NSP1	NSP2	NSP3	NSP4	NSP5
RVA/Hu-cc/USA/Wa/1974/G1P1A[S]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
RVA/Hu-cc/USA-DS-1/1976/G2P[4]	C2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/D05/2013/G1P[S]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/D13/2013/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/D37/2013/G1P[S]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/D63/2013/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/GRV60/2014/G1P[S]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/GRV67/2014/G1P[S]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/GRV68/2014/G1P[S]	G1	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM004/2015/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM008/2015/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM009/2015/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM044/2015/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM050/2015/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM102/2016/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM147/2016/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM169/2016/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM182/2016/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM197/2016/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM230/2016/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM369/May2017/G3P[S]	G3	P[8]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM387/July2017/G1P[S]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	-	H1
RVA/Human/IDN/STM415/2017/G3P[6]	G3	P[6]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
RVA/Human/IDN/STM453/2018/G1P[S]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
RVA/Human/IDN/STM457/2018/G1P[S]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1

Рис. 3. Сравнение совокупности генотипов RVA по последовательностям всего генома в разные периоды исследования (23 индонезийских штамма) [19]

особенностях НВИ, вызванной однотипными штаммами возбудителя, в разных странах отличаются. Например, клиническая картина НВИ у детей в Гане при инфицировании штаммами GII.4 и штаммами, не относящимися к GII.4, не имела различий [21], а у детей в Канаде клиническая картина НВИ, обусловленная штаммом GII.4, характеризовалась более высокими баллами тяжести по шкале Везикари и

более высокой продолжительностью диареи и рвоты, по сравнению с клинической картиной НВИ, вызванной штаммами, не относящимися к GII.4 [22].

Геномная организация рода *Norovirus* изучается. РНК норовируса содержит три открытые рамки считывания, которые кодируют восемь вирусных белков (<https://viralzone.expasy.org/194>). Первая классификация рода *Norovirus* основана на оценке

разнообразия нуклеотидных последовательностей, полученных при секвенировании областей ORF-1 или ORF-2. В 2013 г. предложена универсальная стандартизированная система номенклатуры и типирования норовируса, согласно которой в 2019 г. выделены 10 геногрупп (GI-GX) и 48 генотипов, внесены изменения для обозначения штаммов норовируса, поскольку частые рекомбинационные события в геноме норовирусов приводят к тому, что данные по количеству генотипов быстро устаревают. Разнообразие циркулирующих генотипов норовирусов, быстрая изменчивость их генома, способность вызывать вспышечную заболеваемость свидетельствуют о необходимости постоянного надзора за НВИ [23].

По данным наблюдений Референс-центра по мониторингу кишечных инфекций, в Российской Федерации в 2021 г. [20] генотипы / геногруппы норовирусов в очагах групповой и спорадической заболеваемости отличаются. Результаты генотипирования изолятов при вспышечной и спорадической заболеваемости свидетельствуют о разнообразии генотипов / геногрупп норовирусов.

#### **КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ НЕУСТАНОВЛЕННЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ**

Существенную медико-социальную и экономическую значимость имеют кишечные инфекции, вызванные неустановленными возбудителями, показатели заболеваемости которыми многие годы остаются высокими [20]. В ДНКЦИБ ФМБА России в этиологической структуре ОКИ они составляют более 30%. Снижение доли инфекционных диарей неустановленной этиологии может быть достигнуто за счет расширения спектра диагностируемых патогенов.

В последние годы во всем мире увеличилось число исследований, в которых сообщается о связи острых гастроэнтеритов (ОГЭ) с «кишечными» аденовирусами. Доказана этиологическая роль генотипа В3 аденовируса у младенцев и детей с диареей; генотипы С1, С2 и С5 также часто выявляются у пациентов с ОГЭ. Кроме того, генотипы А12, А18, А31 и G52 способны вызывать симптомы ОГЭ [24]. В Италии частота аденовирусных гастроэнтеритов у госпитализированных детей составляет 7,1%, что соответствует результатам исследований в Таиланде, Японии, Китае и Индии. Выявлено доминирование генотипов С (91,2%) и В (8,8%) аденовируса методом молекулярного типирования. При этом наиболее распространенные у пациентов с ОГЭ генотипы F40 и F41 не были выделены в этом исследовании [25]. Поскольку большинство коммерческих систем обнаруживают только «кишечные» штаммы F40 и F41, в настоящее время для всех известных генотипов аденовирусов должны быть разработаны новые быстрые и надежные методы детекции.

При верификации вирусных диарей стоит обратить внимание и на пареховирусы (human parechovirus, HPeV), которые, как и энтеровирусы (EV), являются представителями семейства *Picornaviridae*. Род *Parechovirus* делится на 2 вида: пареховирусы А и В. Вид *Parechovirus* А состоит из 16 типов [26].

Заболеваемость пареховирусной инфекцией точно не известна, так как она не подлежит регистрации, но предполагается, что соответствует заболеваемости энтеровирусной инфекцией [26]. В отличие от EV-инфекции, HPeV-инфекция редко встречается у детей старшего возраста и взрослых. Серологические данные показывают, что более 90% детей в возрасте до 2 лет инфицируются не менее, чем одним типом HPeV. Первичными сайтами репликации EV и HPeV служат эпителиальные клетки ротоглотки и слизистой оболочки кишечника, затем следует вирусемия и вторичное инфицирование различных органов и тканей. Большинство исследований посвящены патогенности HPeV генотипов 1 и 3. Считается, что клинические проявления, обусловленные разными генотипами HPeV, объясняются отличиями их биологических свойств. Наиболее часто циркулирующий HPeV генотипа 1 вызывает легкие желудочно-кишечные и респираторные недомогания, хотя у детей раннего возраста можно наблюдать и более тяжелое течение болезни. HPeV генотипа 3 является более патогенным типом, связанным с параличом, неонатальным сепсисом и внезапной смертью младенцев [27]. Метод ПЦР-РВ признан «золотым стандартом» диагностики HPeV-инфекции [26].

#### **ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ И ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Пробиотики применяются как лекарственные средства, способные ускорить купирование симптоматики ОГЭ. Однако недавние клинические исследования ставят под сомнение их эффективность [28]. Показано отсутствие различий в эффективности лечения детей с ОГЭ вирусной, бактериальной и сочетанной вирусно-бактериальной этиологии, ранее привитых против ротавирусной инфекции, по критериям оценки тяжести заболевания по шкале Везикари в группе 5-дневного курса использования пробиотиков *L. rhamnosus*+*L. helveticus* и в группе плацебо (рис. 4). Установлено также отсутствие различий в сроках элиминации норовирусов при оценке динамики их количества в кале в группах лечения пробиотиками и плацебо.

Объяснением данных фактов может быть смена ведущих патогенов после рутинного использования ротавирусной вакцины и недостаточная изученность терапевтических эффектов пробиотиков при ОГЭ неротавирусной этиологии.

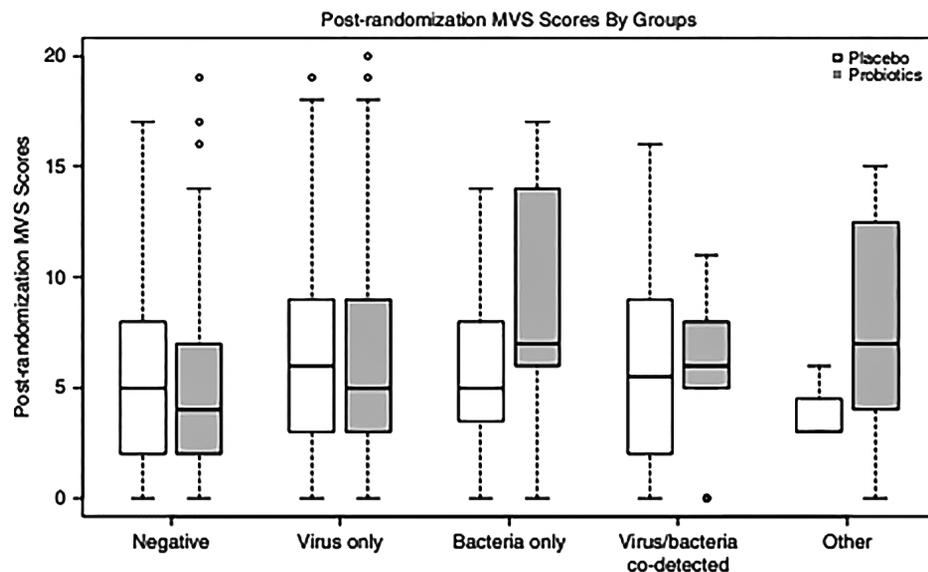


Рис. 4. Сравнение тяжести острых гастроэнтеритов по шкале Везикари у детей (n=816) по группам лечения (5-дневный прием пробиотиков *L. rhamnosus*+*L. helveticus* или плацебо) и группам этиологии заболевания [28]

Анализ изменений вирусной нагрузки в кале у больных ОГЭ представляет собой новый уникальный подход к диагностике и оценке эффективности терапии. Более высокая вирусная нагрузка отражает большую степень поражения кишечного эпителия и способствует развитию более тяжелой формы заболевания [29]. При высокой вирусной нагрузке в кале больных не исключается возможность распространения кишечных вирусов за пределы кишечника в кровоток (вирусная антигенемия) и манифестации внекишечных проявлений ОГЭ [30].

Разрабатываются новые стратегии профилактики и лечения вирусных диарей. Установлено, что определенные представители микробиоты кишечника способны оказывать ингибирующее или стимулирующее влияние на инфекционность кишечных вирусов *in vitro*. В частности, показано, что бактериальные таксоны *Ruminococcus* и *Oxalobacter* могут ингибировать ротавирусную инфекцию [31].

### ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ ПИЩЕВЫХ ТОКСИКОИНФЕКЦИЙ

Как отмечено в Государственном докладе Роспотребнадзора, заболеваемость пищевыми токсикоинфекциями неустановленной этиологии в Российской Федерации в 2021 г. по сравнению с 2020 г. увеличилась на 17,5%, не превышая среднесуточный уровень (336,11) [20]. В том числе в 2020 г. от ботулизма пострадали 112 человек, из них у 7 заболевание закончилось летальным исходом. За 9 месяцев 2021 г. от ботулизма пострадало 92 человека, из них 15 имели летальный исход. Ботулизм развивается при употреблении в пищу продуктов, содержащих токсин, вырабатываемый вегетативными формами бактерий *Clostridium botulinum*, ха-

рактеризуется парезами и параличами поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры, что в начальный период заболевания иногда сопровождается гастроэнтеритом. Инфекционный характер заболевания отчетливо проявляется в случаях ботулизма у детей первого года жизни и в крайне редких случаях ботулизма у взрослых, когда инкубационный период превышает 4–5 суток [32].

В борьбе с пищевыми токсикоинфекциями немаловажную роль играют мероприятия по гигиене детского питания, осуществляемые через систему распространения медицинских знаний, и молекулярная диагностика токсинпродуцирующих кишечных патогенов в контаминированных продуктах детского питания, позволяющая существенно повысить этиологическую расшифровку токсикоинфекций [3].

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

VII (текущая) пандемия холеры началась в 1961 г. в Южной Азии, в 1971 г. распространилась на Африку, а в 1991 г. — на Америку. В настоящее время холера является эндемической болезнью (в 2020 г. зарегистрировано 323 369 случаев в 24 странах). В Мариуполе 29 мая 2011 г. были зарегистрированы первые 3 случая холеры, вспышка продолжалась до 19 августа. Лабораторно были подтверждены 54 случая заболевания, из них 22 случая вибрионосительства. У всех инфицированных выделялся токсигенный штамм *V. cholera eltor* серовара Огава, устойчивый к тетрациклину и левомицетину. Наибольшее значение среди факторов передачи холеры имели разделка и употребление рыбы в пищу (суммарно 48,1%) [33]. Ежегодное выделение

атоксигенных холерных вибрионов свидетельствует о необходимости определения потенциальных и реальных рисков контаминации водных объектов холерными вибрионами O1/O139 серогрупп и их устранения [34].

### ПРОБЛЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ, ЭТИОЛОГИЯ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Изучение гетерогенности диареи у 981 пациента с COVID-19 позволило выделить раннюю антибиотикоассоциированную диарею (ААД) — вирусную (9,3% больных), а также позднюю ААД — бактериальную (16,7% больных), что предполагает использование различных методов лечения [35]. Токсинообразующие штаммы *C. difficile* выявлялись у 70,5% взрослых больных COVID-19 с поздней диареей и ни у одного больного с ранней диареей. Установлены факторы риска развития поздней ААД: применение перорального амоксицикла (OR=2,2) или кларитромицина (OR=3,8), а также глюкокортикоидов (OR=4,4). Поздняя ААД была связана с повышенным риском смерти пациентов через 20 дней болезни (OR=4,7). Перед развитием поздней ААД прекращалось снижение уровня С-реактивного белка и увеличение количества лимфоцитов, но увеличивалось количество лейкоцитов и нейтрофилов в крови (чувствительность 82,0%, специфичность 70,8%).

По данным современных исследований, частота выделения токсинпродуцирующих *C. difficile*, *C. perfringens*, *K. oxytoca* и *S. aureus* при ААД у госпитализированных взрослых больных составляет 19,6, 14,9, 27 и 5,2% соответственно. При этом высокая устойчивость *C. difficile* выявлена к ципрофлоксацину, низкая — к хлорамфениколу, ванкомицину и метронидазолу [36].

В настоящее время разрабатываются и внедряются новые методы лечения антибиотикоассоциированного колита, связанного с *C. difficile*, — трансплантация микробиоты кишечника здоровых доноров [37].

### ДИАРЕИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

ОКИ, вызванные условно-патогенными энтеробактериями (УПЭ) у детей в возрасте до 1 года, составляют 60% от общего количества ОКИ уточненной бактериальной этиологии [38], среди возбудителей которых лидирующая роль сегодня принадлежит *Klebsiella pneumoniae* [39]. Диареи УПЭ чаще протекают в виде моноинфекции средней степени тяжести [38].

Клебсиеллез чаще встречается у детей раннего возраста с неблагоприятным преморбидным фоном: белково-энергетической недостаточностью, рахитом, дефицитной анемией. Больным в возрасте до 1 года свойственно наличие воддефицитного экзикоза [40].

Анализ динамики частоты диагностики бактериальных ОКИ различной этиологии у детей в ДНКЦИБ ФМБА России в 2019–2021 гг. показывает, что ОКИ, вызванные условно-патогенными микробами (УПМ), выявляются практически столь же часто как кампилобактериоз (рис. 5).

### АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ И ФАГОТЕРАПИЯ

Проблемой глобального здравоохранения стали устойчивые к антибиотикам энтеробактерии (ESCAPE-патогены: *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. Aeruginosa*, *Enterobacter*). Тестирование 646 изолятов *Enterobacteriaceae* на чувствительность к антибиотикам выявило в 87,3% случаев

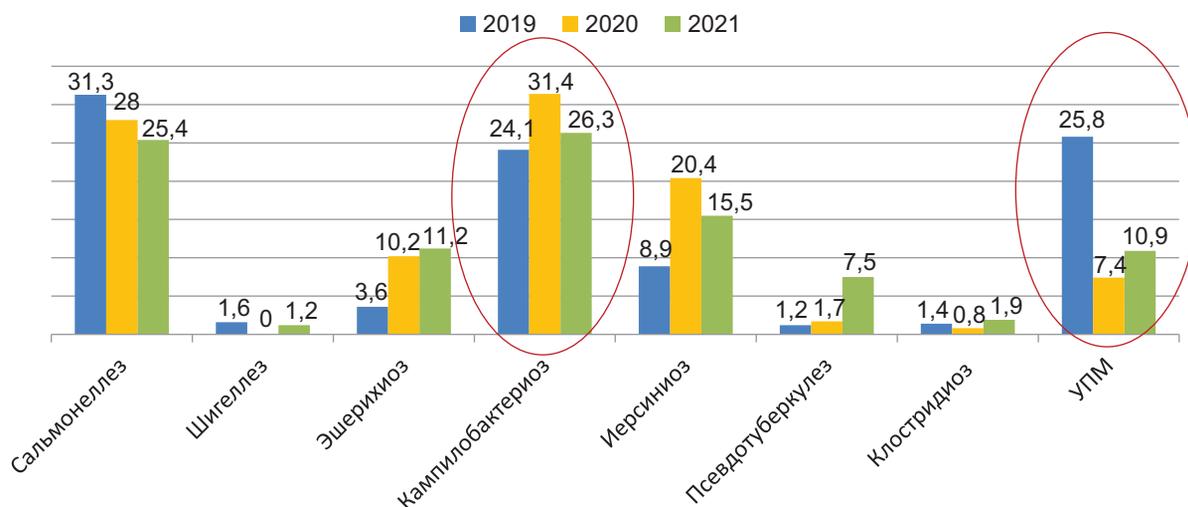


Рис. 5. Динамика частоты диагностики бактериальных ОКИ различной этиологии у детей в ДНКЦИБ ФМБА России в 2019–2021 гг. УПМ — условно-патогенные микробы

множественную лекарственную устойчивость. Гены  $\beta$ -лактамазы обнаружены в 73,2% изолятов [41].

Фаги и кодируемые фагами ферменты используются как этиотропные средства борьбы с возбудителями, устойчивыми к антибиотикам, что основано на принципах взаимодействия между фагами, патогенными бактериями и иммунными клетками (рис. 6) [42].

### ТЕНДЕНЦИИ РОСТА ФАГОРЕЗИСТЕНТНОСТИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

У детей с нарушением микробиоценоза кишечника отмечается значительная частота обнаружения фагорезистентных штаммов УПЭ. Именно поэтому проведение регулярного мониторинга чувствительности этих штаммов к бактериофагам необходимо для повышения эффективности назначаемой фаготерапии детям грудного и раннего возраста. Данные о чувствительности УПЭ к бактериофагам не являются стабильными и могут изменяться в зависимости от частоты использования антимикробных препаратов в регионе. Исследования свидетельствуют о достаточно большой доле УПЭ (43,5%), резистентных к бактериофагам [43].

Разрабатываются новые терапевтические подходы к преодолению фагорезистентности УПЭ. Имеются данные, что применение комбинации антибактериального препарата или антибиотика с бактериофагами повышает эффективность лечения стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста [38].

### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ И ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОКИ У ДЕТЕЙ

Продемонстрирована перспективность использования новых питательных низкоосмолярных регидратирующих смесей и новых энтеросорбентов-цитомукопротекторов в лечении детей с вирусными диарейными заболеваниями. Комбинированное

использование питательного низкоосмолярного регидратационного раствора с цитомукопротектором у детей с ОКИ оказывает быстрый дезинтоксикационный и антидиарейный эффект [44].

Актуальны исследования, направленные на изучение трофологического статуса при инфекционных диареях у детей как критерия состояния преморбидного фона, динамики течения заболевания и как основание для оптимизации лечебного питания. Показана корреляция тяжести инфекционного гемоколита с нарушениями питания у детей разных возрастных групп [45].

Изучаются вопросы этиотропной терапии кампилобактериоза и ее влияния на клинические проявления и микробиоценоз кишечника у детей. Проведенными исследованиями показано, что в лечении тяжелых и среднетяжелых форм кампилобактериоза у детей более эффективны антибактериальные препараты группы макролидов. Использование цефалоспоринов приводит к замедлению процесса выздоровления за счет значимого повреждения микробиоценоза кишечника [46].

Разрабатывается персоналифицированная симбионтная терапия детей-реконвалесцентов кишечных инфекций на основе использования аутопробиотиков с целью профилактики постинфекционной гастроэнтерологической патологии. Внедрение таргетных пробиотиков (аутопробиотиков) для коррекции нарушений микробиоты кишечника у детей с затяжным течением кишечных инфекций — перспективный путь повышения эффективности лечения и профилактики постинфекционной функциональной гастроэнтерологической патологии [47].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность научных исследований по проблемам острых кишечных инфекций у детей не вызывает сомнения. Перспективными направлениями исследований сегодня являются молекулярно-

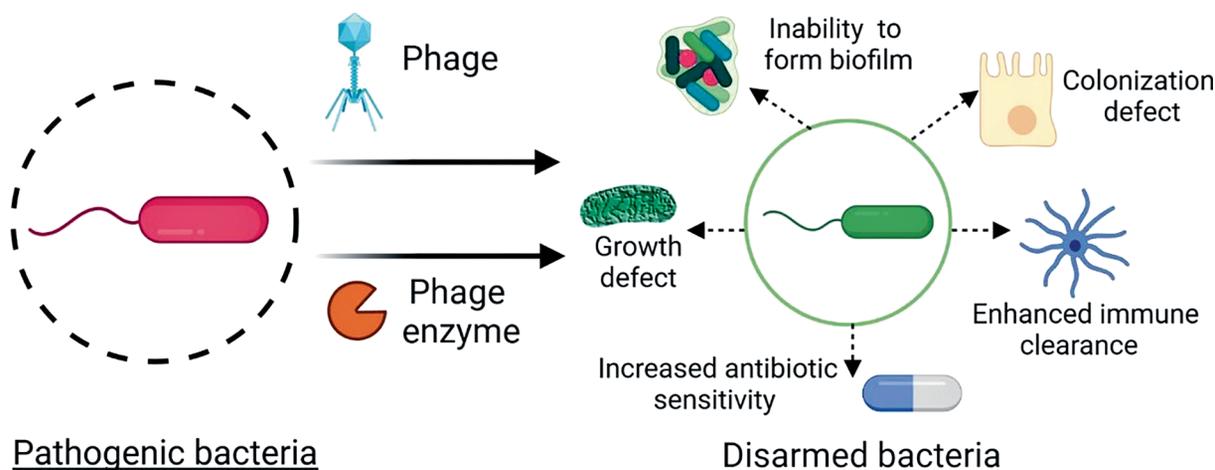


Рис. 6. Схема взаимодействия между фагами, патогенными бактериями и иммунными клетками [42]

генетические особенности возбудителей вирусных диарей, совершенствование методов терапии острых гастроэнтеритов вирусной этиологии, молекулярная диагностика токсинпродуцирующих бактериальных кишечных патогенов, биологическая безопасность и кишечные инфекции, прогнозирование антибиотикоассоциированной диареи и подходы к лечению, клиническое значение диареи условно-патогенной этиологии у детей раннего возраста, антибиотикорезистентность энтеробактерий и эффективность фаготерапии, персонифицированная симбионтная терапия реконвалесцентов кишечных инфекций. Внедрение достижений научно-технического прогресса в медицине способствует улучшению диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

### ЛИТЕРАТУРА

- Капустин Д.В., Краснова Е.И., Жираковская Е.В. и др. Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика острых кишечных вирусных инфекций в Новосибирске. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 11–17. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-11-17.
- Плоскирева А.А. Ротавирусная инфекция у детей: эпидемиологические и клинические аспекты на современном этапе. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017; (6): 5–10.
- Mumma J. et al. The Safe Start trial to assess the effect of an infant hygiene intervention on enteric infections and diarrhoea in low-income informal neighbourhoods of Kisumu, Kenya: a study protocol for a cluster randomized controlled trial. BMC Infectious Diseases. 2019; 19: 1066. DOI.org/10.1186/s12879-019-4657-0.
- Athiyyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. Front. Microbiol. 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
- Одинаев Н.С., Усманова Г.М. Распространенность брюшного тифа среди населения Республики Таджикистан. Здравоохранение Таджикистана. 2014; 4: 81–6.
- Тагирова З.Г. Особенности течения и исходов шигеллёза при различном преморбидном фоне. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018; 1: 61–6.
- Яковлев А.А., Иванова Э.Н., Котлярова С.И. и др. Моно- и коинфицированные с вирусами формы сальмонеллеза у взрослых. Журнал инфектологии. 2013; 5(3): 13–8.
- Masuet-Aumatell C., Atouguia J. Typhoid fever infection — Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. Travel Med Infect Dis. 2021; 40: 101946. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101946.
- Platts-Mills J.A., Rogawski McQuade E.T. Shigellosis in young children in low-income and middle-income countries: insights from molecular diagnostics. Curr Opin Infect Dis. 2021; 34(5): 463–70. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000758.
- Podavalenko A., Malyshev N., Zadorozhna V. et al. Incidence and risk factors of salmonellosis in Ukraine. Folia Med Cracov. 2021; 61(2): 91–102. DOI: 10.24425/fmc.2021.137226.
- Дубровская Д.Н., Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Шайхмиева В.Ф. Клинико-лабораторная характеристика острых кишечных инфекций, ассоциированных условно-патогенными энтеробактериями. Инфекционные болезни. 2016; 14(51): 90.
- Dong L.T., Espinoza H.V., Espinoza J.L. Emerging superbugs: The threat of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. AIMS Microbiol. 2020; 6(3): 176–82. DOI: 10.3934/microbiol.2020012.
- Литвинчук О.А., Горелов А.В., Подколзин А.Т., Николаева Т.А. Этиология внутрибольничных острых кишечных инфекций у детей в условиях профильного стационара. Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2012: 224.
- Chong P.P., Atmar R.L. Norovirus in health care and implications for the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis. 2019; 32(4): 348–55. DOI:10.1097/QCO.0000000000000557.

15. Каннер Е.В., Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Острые инфекции с сочетанным поражением пищеварительной систем: клинко-эпидемиологические особенности. Ремедиум Приволжье. 2019; 4–5: 173.
16. Бусленко О., Алешукина А.В., Пшеничная Н.Ю. и др. Местный цитокиновый профиль у взрослых пациентов и его коррекция с применением иммуномодулирующей терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017; 4: 58–64.
17. Sorbara M.T., Pamer E.G. Microbiome-based therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20(6): 365–80. DOI: 10.1038/s41579-021-00667-9.
18. Mathew S. et al. Epidemiological, molecular and clinical features of rotavirus infection among children of Qatar. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40(6): 1177–90. DOI:10.1007/s10096-020-04108-y.
19. Athiyyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2022.
21. Lartey B.L. et al. Understanding Pediatric Norovirus Epidemiology: A Decade of Study among Ghanaian Children. *Viruses.* 2020; 12: 1321. DOI:10.3390/v12111321
22. Bhavanam S. et al. Differences in Illness Severity among Circulating Norovirus Genotypes in a Large Pediatric Cohort with Acute Gastroenteritis. *Microorganisms.* 2020; 8(12): 1873. DOI.org/10.3390/microorganisms8121873.
23. Сапега Е.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты норовирусной инфекции на современном этапе. Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. 2021; 40(40): 72–8.
24. Makimaa H., Ingle H., Baldrige M.T. Enteric Viral Co-Infections: Pathogenesis and Perspective. *Viruses.* 2020; 12(8); 904. DOI.org/10.3390/v12080904.
25. De Francesco M.A. et al. Nonenteric Adenoviruses Associated with Gastroenteritis in Hospitalized Children. *Microbiol Spectr.* 2021; 3, 9(1): e0030021. DOI: 10.1128/Spectrum.00300-21.
26. De Crom S.C.M. et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 1023–9. DOI 10.1007/s00431-016-2725-7.
27. De Jong E.P. et al. Cerebral imaging and neurodevelopmental outcome after enterovirus and human parechovirus sepsis in young infants. *Eur J Pediatr.* 2017; 176: 1595–1602. DOI 10.1007/s00431-017-2981-1.
28. Freedman S.B. et al. A randomized trial evaluating virus-specific effects of a combination probiotic in children with acute gastroenteritis. *Nat Commun.* 2020; 11: 2533. DOI.org/10.1038/s41467-020-16308-3.
29. He T. et al. Norovirus loads in stool specimens of cancer patients with norovirus gastroenteritis. *J. Mol. diagnostics.* 2017; 19: 836–42.
30. Reymao T.K.A. et al. Norovirus RNA in serum associated with increased fecal viral load in children: Detection, quantification and molecular analysis. *PLoS ONE.* 2018; 13(7): e0199763. DOI.org/10.1371/journal.pone.0199763.
31. Gozalbo-Rovira R. et al. Interaction of Intestinal Bacteria with Human Rotavirus during Infection in Children. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1010. DOI.org/10.3390/ijms22031010.
32. Клинические рекомендации Ботулизм у детей. 2019.
33. Беломеря Т.А. и др. Организация противоэпидемических мероприятий по локализации очага холеры в Донецкой области. Медицинский вестник Юга России. 2014; 2: 118–22.
34. Москвитина Э.А. и др. Холера: Эпидемическая обстановка в мире в 2005–2014 гг., прогноз на 2015 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2015; 1: 18–25.
35. Maslennikov R. et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine.* 2021; 100: 41 (e27528). DOI.org/10.1097/MD.00000000000027528.
36. Motamedi H. et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0260667. DOI.org/10.1371/journal.pone.0260667.
37. Щербаков П.Л. и др. Применение фекальной трансплантации в лечении заболеваний пищеварительного тракта (первый клинический опыт). Доктор.Ру. 2019; 3(158): 40–6. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46.
38. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А. Результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами: проспективное исследование. Детские инфекции. 2021; 20(3): 33–8. DOI.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38.
39. Мустаева Г.Б. Особенности течения клебсиеллезной инфекции по данным Самаркандской областной клинической больницы. Вестник науки и образования. 2020; 18–2 (96): 81–5.
40. Пронько Н.В., Красько Ю.П. Клинико-эпидемиологические особенности клебсиеллезной инфек-

ции у детей на современном этапе. Актуальна інфектологія. 2019; 7(3): 155–9.

41. Yuan W. et al. Multiple antibiotic resistance and DNA methylation in Enterobacteriaceae isolates from different environments. *J Hazard Mater.* 2021; 402: 123822. DOI:10.1016/j.jhazmat.2020.123822.
42. Shen Y., Loessner M.J. Beyond antibacterials — exploring bacteriophages as antivirulence agents. *Curr Opin Biotechnol.* 2021; 68: 166–73. DOI:10.1016/j.cobio.2020.11.004.
43. Алексанина Н.В., Твердохлебова Т.И. Фагорезистентность условно-патогенных бактерий кишечной микробиоты у детей с нарушениями микробиоценоза. *Журнал инфектологии.* 2021; 13(2): 102–7. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-102-107.
44. Мартынова Г.П. и др. Оптимизация патогенетической терапии кишечных инфекций у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2020; 15(1): 17–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-17-23.
45. Климова О.И., Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Лобзин Ю.В. Как влияют кишечные инфекции с синдромом гемоколиты на антропометрические показатели состояния питания у детей? *Педиатр.* 2019; 10(2): 13–20. <https://doi.org/10.17816/PED10213-20>.
46. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В. Сравнительная оценка эффективности различных схем терапии кампилобактериоза у детей раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100(5): 117–23.
47. Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Ермоленко Е.И. Персонифицированная симбионтная терапия детей с затяжным течением кампилобактериоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 197(1): 31–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-31-37.
48. neighbourhoods of Kisumu, Kenya: a study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases.* 2019; 19: 1066. DOI.org/10.1186/s12879-019-4657-0.
49. Athiyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
50. Odinaev N.S., Usmanova G.M. Rasprostranennost' bryushnogo tifa sredi naseleniya Respubliki Tadjikistan [Prevalence of typhoid fever among the population of the Republic of Tajikistan]. *Zdravoohranenie Tadjikistana.* 2014; 4: 81–6. (in Russian).
51. Tagirova Z.G. Osobennosti techeniya i iskhodov shigellyoza pri razlichnom premorbidnom fone [Features of the course and outcomes of shigellosis with different premorbid background]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2018; 1: 61–6. (in Russian)
52. Yakovlev A.A., Ivanova E.N., Kotlyarova S.I. i dr. Mono- i koinfirovannye s virusami formy sal'monelleza u vzroslyh [Mono- and virus-coinfected forms of salmonellosis in adults]. *Zhurnal infektologii.* 2013; 5(3): 13–8. (in Russian).
53. Masuet-Aumatell C., Atouguia J. Typhoid fever infection — Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Med Infect Dis.* 2021; 40: 101946. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101946.
54. Platts-Mills J.A., Rogawski McQuade E.T. Shigellosis in young children in low-income and middle-income countries: insights from molecular diagnostics. *Curr Opin Infect Dis.* 2021; 34(5): 463–70. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000758.
55. Podavalenko A., Malyshev N., Zadorozhna V. et al. Incidence and risk factors of salmonellosis in Ukraine. *Folia Med Cracov.* 2021; 61(2): 91–102. DOI: 10.24425/fmc.2021.137226.
56. Dubrovskaya D.N., Murzabaeva R.T., Mavzyutov A.R., Shajhmieva V.F. Kliniko-laboratornaya harakteristika ostryh kishechnykh infekcij, associirovannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami [Clinical and laboratory characteristics of acute intestinal infections associated with opportunistic enterobacteria]. *Infekcionnye bolezni.* 2016; 14(S1): 90. (in Russian).
57. Dong L.T., Espinoza H.V., Espinoza J.L. Emerging superbugs: The threat of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae. *AIMS Microbiol.* 2020; 6(3): 176–82. DOI: 10.3934/microbiol.2020012.
58. Litvinchuk O.A., Gorelov A.V., Podkolzin A.T., Nikolaeva T.A. Etiologiya vnutribol'nichnykh ostryh kishechnykh infekcij u detej v usloviyah profil'nogo stacionara [Etiology of nosocomial acute intestinal infections in children in a specialized hospital]. *Materialy IV Ezhe-*

## REFERENCES

- godnogo Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam. Moskva; 2012: 224. (in Russian).
14. Chong P.P.; Atmar R.L. Norovirus in health care and implications for the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32(4): 348–55. DOI:10.1097/QCO.0000000000000557.
  15. Kanner E.V., Pechkurov D.V., Tyazheva A.A. Ostrye infekcii s sochetannym porazheniem pishchevaritel'noj sistem: kliniko-epidemiologicheskie osobennosti [Acute infections with combined damage to the digestive system: clinical and epidemiological features]. *Remedium Privolzh'e.* 2019: 4–5: 173. (in Russian).
  16. Buslenko O., Aleshukina A.V., Pshenichnaya N. Yu. i dr. Mestnyj citokinovyj profil' u vzroslyh pacientov i ego korrekciya s primeneniem immunomoduliruyushchej terapii [Local cytokine profile in adult patients and its correction with the use of immunomodulatory therapy]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2017; 4: 58–64. (in Russian).
  17. Sorbara M.T., Pamer E.G. Microbiome-based therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20(6): 365–80. DOI: 10.1038/s41579-021-00667-9.
  18. Mathew S. et al. Epidemiological, molecular and clinical features of rotavirus infection among children of Qatar. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40(6): 1177–90. DOI:10.1007/s10096-020-04108-y.
  19. Athiyyah A.F. et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features of Rotavirus Infection Among Pediatric Patients in East Java, Indonesia During 2015–2018: Dynamic Changes in Rotavirus Genotypes From Equine-Like G3 to Typical Human G1/G3. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 940. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00940.
  20. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report.]. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. 2022. (in Russian).
  21. Lartey B.L. et al. Understanding Pediatric Norovirus Epidemiology: A Decade of Study among Ghanaian Children. *Viruses.* 2020; 12: 1321. DOI:10.3390/v12111321.
  22. Bhavanam S. et al. Differences in Illness Severity among Circulating Norovirus Genotypes in a Large Pediatric Cohort with Acute Gastroenteritis. *Microorganisms.* 2020; 8(12): 1873. DOI.org/10.3390/microorganisms8121873.
  23. Sapega E. Yu. i dr. Epidemiologicheskie aspekty norovirusnoj infekcii na sovremennom etape [Epidemiological aspects of norovirus infection at the present stage]. *Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii.* 2021; 40(40): 72–8. (in Russian).
  24. Makimaa H., Ingle H., Baldrige M.T. Enteric Viral Co-Infections: Pathogenesis and Perspective. *Viruses.* 2020; 12(8); 904. DOI.org/10.3390/v12080904.
  25. De Francesco M.A. et al. Nonenteric Adenoviruses Associated with Gastroenteritis in Hospitalized Children. *Microbiol Spectr.* 2021; 3, 9(1): e0030021. DOI: 10.1128/Spectrum.00300-21.
  26. De Crom S.C.M. et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr.* 2016; 175: 1023–9. DOI: 10.1007/s00431-016-2725-7.
  27. De Jong E.P. et al. Cerebral imaging and neurodevelopmental outcome after enterococcal and human parechovirus sepsis in young infants. *Eur J Pediatr.* 2017; 176: 1595–1602. DOI: 10.1007/s00431-017-2981-1.
  28. Freedman S.B. et al. A randomized trial evaluating virus-specific effects of a combination probiotic in children with acute gastroenteritis. *Nat Commun.* 2020; 11: 2533. DOI.org/10.1038/s41467-020-16308-3.
  29. He T. et al. Norovirus loads in stool specimens of cancer patients with norovirus gastroenteritis. *J. Mol. diagnostics.* 2017; 19: 836–42.
  30. Reymao T.K.A. et al. Norovirus RNA in serum associated with increased fecal viral load in children: Detection, quantification and molecular analysis. *PLoS ONE.* 2018; 13(7): e0199763. DOI.org/10.1371/journal.pone.0199763.
  31. Gozalbo-Rovira R. et al. Interaction of Intestinal Bacteria with Human Rotavirus during Infection in Children. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(3): 1010. DOI.org/10.3390/ijms22031010.
  32. Klinicheskie rekomendacii Botulizm u detej [Clinical recommendations Botulism in children]. 2019. (in Russian).
  33. Belomerya T.A. i dr. Organizaciya protivoepidemiicheskikh meropriyatij po lokalizacii ochaga holery v Doneckoj oblasti [Organization of anti-epidemic measures to localize the cholera outbreak in the Donetsk region]. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii.* 2014; 2: 118–22. (in Russian).
  34. Moskvitina E.A. i dr. Holera: Epidemicheskaya o'stanovka v mire v 2005–2014 gg., prognoz na 2015 g [Epidemic situation in the world in 2005–2014, forecast for 2015]. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2015; 1: 18–25. (in Russian).
  35. Maslennikov R. et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. *Medicine.* 2021; 100: 41 (e27528). DOI.org/10.1097/MD.00000000000027528.
  36. Motamedi H. et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0260667. DOI.org/10.1371/journal.pone.0260667.
  37. Shcherbakov P.L. i dr. Primenenie fekal'noj transplantacii v lechenii zabolevanij pishchevaritel'nogo

- trakta (pervyj klinicheskij opyt) [The use of fecal transplantation in the treatment of diseases of the digestive tract (first clinical experience)]. *Doktor.Ru*. 2019; 3(158): 40–6. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-40-46. (in Russian).
38. Kimirilova O.G., Harchenko G.A. Rezul'taty lecheniya pervichnogo stafilokokkovogo enterokolita u detej grudnogo vozrasta s primeneniem antibakterial'nyh preparatov i ih kombinacii s bakteriofagami: prospektivnoe issledovanie [Results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis in infants with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages: a prospective study]. *Detskie infekcii*. 2021; 20(3): 33–8. DOI.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38. (in Russian).
39. Mustaeva G.B. Osobennosti techeniya klebsielleznoj infekcii po dannym Samarkandskoj oblastnoj klinicheskoy bol'nicy [Features of the course of klebsiella infection according to the Samarkand Regional Clinical Hospital]. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2020; 18–2 (96): 81–5. (in Russian).
40. Pron'ko N.V., Kras'ko Yu.P. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti klebsielleznoj infekcii u detej na sovremennom etape [Clinical and epidemiological features of klebsiella infection in children at the present stage]. *Aktual'na infektologiya*. 2019; 7(3): 155–9. (in Russian).
41. Yuan W. et al. Multiple antibiotic resistance and DNA methylation in Enterobacteriaceae isolates from different environments. *J Hazard Mater*. 2021; 402: 123822. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.123822.
42. Shen Y., Loessner M.J. Beyond antibacterials — exploring bacteriophages as antivirulence agents. *Curr Opin Biotechnol*. 2021; 68: 166–73. DOI:10.1016/j.copbio.2020.11.004.
43. Aleksanina N.V., Tverdohlebova T.I. Fagorezistentnost' uslovno-patogennyh bakterij kishhechnoj mikrobioty u detej s narusheniyami mikrobiocenoza [Phagoresistance of conditionally pathogenic bacteria of the intestinal microbiota in children with microbiocenosis disorders]. *Zhurnal infektologii*. 2021; 13(2): 102–7. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-102-107. (in Russian)
44. Martynova G.P. i dr. Optimizaciya patogeneticheskoy terapii kishhechnyh infekcij u detej [Optimization of pathogenetic therapy of intestinal infections in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020; 15(1): 17–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-17-23. (in Russian)
45. Klimova O.I., Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Lobzin Yu.V. Kak vliyayut kishhechnye infekcii s sindromom gemokolita na antropometricheskie pokazateli sostoyaniya pitaniya u detej? [How do the intestinal infections proceeding with the hemocolitis syndrome influence anthropometrical indicators of the nutritional status of children?] *Pediatr*. 2019; 10(2): 13–20. <https://doi.org/10.17816/PED10213-20>. (in Russian).
46. Ermolenko K.D., Gonchar N.V. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti razlichnyh skhem terapii kampilobakterioza u detej rannego vozrasta [Comparative evaluation of the effectiveness of various treatment regimens for campylobacteriosis in young children]. *Pediatrica im. G.N. Speranskogo*. 2021; 100 (5): 117–23. (in Russian).
47. Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Ermolenko E.I. Personalizirovannaya simbiotnaya terapiya detej s zatyazhnym techeniem kampilobakterioza [Personalized symbiotic therapy of children with prolonged course of campylobacteriosis]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 197(1): 31–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-31-37. (in Russian).