

УДК 616.34-022-036.111-008.87-053.3+579.253.4+578.81+579.8+615.33+616.9-07
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.90.13.008

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, У ДЕТЕЙ

© Наталья Васильевна Гончар^{1,2}, Алена Константиновна Коперсак²,
Ирина Владимировна Раздьяконова², Елена Игоревна Ермоленко³,
Степан Григорьевич Григорьев^{2,4}, Алина Михайловна Москалюк²,
Сабина Абузарова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 1911015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

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

³ Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

⁴ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

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., Коперсак А.К., Раздьяконова И.В., Ермоленко Е.И., Григорьев С.Г., Москалюк А.М., Абузарова С.

Клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, у детей // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 110–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.90.13.008>

Поступила: 06.06.2023

Одобрена: 21.07.2023

Принята к печати: 12.09.2023

Резюме. Цель работы — изучить клинико-лабораторные особенности кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, в сочетании с вирусами и другими энтеробактериями для оптимизации их диагностики, прогнозирования и терапии у детей раннего возраста. Пациенты и методы. В отделении кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России в период 2019–2021 гг. наблюдали 65 детей раннего возраста, находившихся на стационарном лечении по поводу ОКИ, вызванных *K. pneumoniae*. В зависимости от этиологических форм заболевания пациенты образовали 4 группы: моноинфекция *K. pneumoniae* — группа «Кр» (n=29); сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами — группа «Кр+В» (n=14); сочетание *K. pneumoniae* с условно-патогенными бактериями (УПЭ) — группа «Кр+УПЭ» (n=14); сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами и УПЭ — группа «Кр+В+УПЭ» (n=8). У всех детей оценивали клинико-лабораторные данные. Степень дисбиоза кишечника дополнительно к общепринятым критериям характеризовали по содержанию атипичной *E. coli* в фекалиях (lg КОЕ/г). Этиологическую диагностику ОКИ выполняли при помощи бактериологического метода и полимеразной цепной реакции. При статистической обработке определяли средние значения показателей, среднюю частоту отклонений показателей от нормы ($M \pm \sigma$; $P \pm \sigma$), выявляли различия в группах с помощью t-критерия и критерия χ^2 Пирсона; считали их достоверными при $p < 0,05$. Использовали методы дисперсионного и дискриминантного анализа. Результаты. Выявлен более высокий возраст детей в группах «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ». Ассоциация *K. pneumoniae* с вирусами в этих группах сопровождалась увеличением частоты диареи ($p < 0,05$). Частота тромбоцитоза и моноцитоза отличалась в группах детей ($p < 0,05$) и была максимальной в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В» соответственно. Содержание атипичной *E. coli* в фекалиях в группе «Кр» было ниже, чем в группе «Кр+УПЭ» ($p < 0,05$). Длительность стационарного лечения была больше в группах «Кр» и «Кр+В+УПЭ». В дискриминантную модель вошли признаки: возраст детей ($p = 0,0015$); жалобы на вялость ($p = 0,02$); жалобы на рвоту ($p = 0,08$); количество тромбоцитов в гемограмме ($p = 0,006$); амилорея в копрограмме ($p = 0,0008$); pH кала ($p = 0,12$); длительность стационарного лечения ($p = 0,004$); сочетание *K. pneumoniae* с УПЭ ($p < 0,00001$). Общая диагностическая значимость модели составила 89,2%. Заключение. С помощью дискриминантного анализа установлено, что особенности клинико-лабораторных признаков ОКИ, вызванных *K. pneumoniae*, у детей раннего возраста в большей степени определяются сочетанием *K. pneumoniae* с УПЭ, чем сочетанием с вирусами.

Ключевые слова: кишечные инфекции; дети, ранний возраст; *Klebsiella pneumoniae*; кишечные вирусы; условно-патогенные энтеробактерии; клинико-лабораторные особенности; диагностика.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN CHILDREN

© Natalya V. Gonchar^{1,2}, Alena K. Kopersak², Irina V. Razd'yakonova², Elena I. Ermolenko³, Stepan G. Grigor'ev^{2,4}, Alina M. Moskalyuk², Sabina Abuzarova¹

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

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

³ Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlov st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademicheskaya Lebedeva St., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

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 ID: 0000-0002-5938-2934

For citation: Gonchar NV, Kopersak AK, Razd'yakonova IV, Ermolenko EI, Grigor'ev SG, Moskalyuk AM, Abuzarova S. Clinical and laboratory features of acute intestinal infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in children. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 110-119. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.90.13.008>

Received: 06.06.2023

Revised: 21.07.2023

Accepted: 12.09.2023

Abstract. The aim of the work is to study the clinical and laboratory features of intestinal infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in combination with viruses and other enterobacteria to optimize their diagnosis, prognosis and therapy in young children. *Patients and methods.* In the department of intestinal infections of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia in the period 2019–2021, 65 young children who were on inpatient treatment for AI caused by *K. pneumoniae* were observed. Depending on the etiological forms of the disease, the patients formed 4 groups: *K. pneumoniae* monoinfection — group "Kp" (n=29); combination of *K. pneumoniae* with intestinal viruses — group "Kp+V" (n=14); combination of *K. pneumoniae* with opportunistic enterobacteria (OEB) — group "Kp+OB" (n=14); combination of *K. pneumoniae* with intestinal viruses and OEB — group "Kp+V+OEB" (n=8). Clinical and laboratory data were evaluated in all children. The degree of intestinal dysbiosis, in addition to the generally accepted criteria, was characterized by the content of atypical *E. coli* in feces (lg CFU/g). Etiological diagnosis of AI was performed using the bacteriological method and polymerase chain reaction. During statistical processing, the average values of indicators, the average frequency of deviations of indicators from the norm ($M \pm \sigma$; $P \pm \sigma$) were determined, differences in groups were revealed using the t-test and Pearson's criterion χ^2 ; they were considered reliable at $p < 0.05$. Methods of variance and discriminant analysis were used. *Results.* The higher age of children in the groups "Kp+V" and "Kp+V+OEB" was revealed. The association of *K. pneumoniae* with viruses in these groups was accompanied by an increase in the frequency of diarrhea ($p < 0.05$). The frequency of thrombocytosis and monocytosis differed in the groups of children ($p < 0.05$) and was maximal in the groups "Kp+OEB" and "Kp+V", respectively. The content of atypical *E. coli* in faeces in the "Kp" group was lower than in the "Kp+OEB" group ($p < 0.05$). The duration of inpatient treatment was longer in the "Kp" and "Kp+V+OEB" groups. The discriminant model included the following signs: age of children ($p = 0.0015$); complaints of lethargy ($p = 0.02$); complaints of vomiting ($p = 0.08$); platelet count in the hemogram ($p = 0.006$); amylorrhea in the coprogram ($p = 0.0008$); stool pH ($p = 0.12$); duration inpatient treatment ($p = 0.004$); combination of *K. pneumoniae* with OEB ($p < 0.00001$). The overall diagnostic significance of the model was 89.2%. *Conclusion.* Using discriminant analysis, it was found that the features of clinical and laboratory signs of acute intestinal infections caused by *K. pneumoniae* in young children are more determined by the combination of *K. pneumoniae* with opportunistic enterobacteria than by the combination with viruses.

Key words: intestinal infections; children; early age; *Klebsiella pneumoniae*; intestinal viruses; opportunistic enterobacteria; clinical and laboratory features; diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

В этиологической структуре заболеваемости детей России острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в последние годы сохраняется значение условно-патогенных возбудителей, среди которых ведущая

роль принадлежит *Klebsiella pneumoniae* [1, 2]. Вниманию к изучению ОКИ клебсиеллезной этиологии было привлечено их тяжестью и склонностью к поражению детей ранней возрастной группы. Возрастание частоты клебсиеллеза, схожесть местных

изменений желудочно-кишечного тракта с другими кишечными инфекциями делает значимым изучение данной патологии, особенно актуальной при появлении карбопенемрезистентных штаммов клебсиелл [3].

При установлении клебсиеллезной природы ОКИ заболевание чаще диагностируется как моноинфекция [4, 5]. Основную часть госпитализированных пациентов с данной патологией составляют дети раннего возраста с несформированной микробиотой кишечника и незрелой иммунной системой, имеющие аномалии конституции, дефицитные состояния, дефекты вскармливания, которые снижают неспецифическую резистентность организма и предрасполагают к манифестации ОКИ [6–9].

При изучении эпидемиологии ОКИ описаны сочетания клебсиеллезной инфекции с другими условно-патогенными представителями семейства *Enterobacteriaceae* (условно-патогенными энтеробактериями — УПЭ), а также сочетания УПЭ с респираторными вирусами у детей раннего возраста [10]. На фоне увеличения сочетанных инфекций [11] вопрос об ОКИ, обусловленных сочетанием условно-патогенных возбудителей с кишечными вирусами у детей, не решен однозначно [12]. Сведения о резистентности *K. pneumoniae* внебольничного происхождения к антибиотикам и бактериофагам при кишечных инфекциях у детей раннего возраста немногочисленны [13]. Клинико-лабораторные особенности внебольничных ОКИ, обусловленных клебсиеллами и другими возбудителями бактериальной и вирусной природы, остаются малоизученными.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, в сочетании с вирусами и другими энтеробактериями для оптимизации их диагностики, прогнозирования и терапии у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России в период 2019–2021 гг. наблюдали 65 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу ОКИ, ассоциированных с *K. pneumoniae*. Формирование выборки проводилось с учетом диагностики ОКИ моно- и сочетанной этиологии, ассоциированной с *K. pneumoniae*. Пациенты образовали четыре группы: группа «Кр» (n=29) — моноинфекция *K. pneumoniae*; группа «Кр+В» (n=14) — сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и кишечными вирусами; группа «Кр+УПЭ» (n=14) — сочетанная

форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и другими УПЭ; группа «Кр+В+УПЭ» (n=8) — сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae*, кишечными вирусами и УПЭ.

Этиологическую значимость *K. pneumoniae* и УПЭ в генезе ОКИ устанавливали при условии обнаружения их в фекалиях бактериологическим методом в концентрации не менее 5 lg КОЕ/г и отсутствии выделения других бактериальных патогенов по данным бактериологического исследования фекалий, а также по результатам исследования фекалий методом ПЦР с применением набора реагентов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», предназначенного для молекулярно-генетической диагностики бактериальных (шигелл, сальмонелл, иерсиний, кампилобактерий, диареогенных эшерихий) и вирусных (ротавирусы, норовирусы, энтеровирусы, астровирусы, аденовирусы) возбудителей, и в некоторых случаях — по данным серологической диагностики в реакции непрямой гемагглютинации [14].

О выраженности дисбиоза кишечника косвенно судили по выделению атипичной *E. coli* из фекалий в количестве не менее 5 lg КОЕ/г.

У всех пациентов оценивали жалобы (вялость, лихорадка, рвота, диарея), анамнез болезни (длительность догоспитального этапа болезни, проводимое лечение) и жизни (пищевая аллергия, атопический дерматит, перенесенные заболевания, прививочный анамнез), объективный статус, результаты клинических анализов крови и мочи, биохимических анализов крови (АЛТ, С-реактивный белок, глюкоза, мочевины, электролиты), данные копрограммы. Тяжесть эксикоза у детей с ОКИ оценивали с учетом клинических рекомендаций.

Определяли чувствительность *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (ампициллину/сульбактаму, цефтриаксону, гентамицину, налидиксовой кислоте, нитрофурантоину, триметоприму/сульфаметоксазолу) дискодиффузионным методом на агаре Мюллер–Хинтон с использованием стандартных дисков ATCC-штаммов 700603. Изучали чувствительность *K. pneumoniae* к бактериофагам («Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный» и «Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный» АО «НПО «Микроген», г. Уфа). Литическую активность бактериофагов оценивали методом «стерильного пятна» согласно МР 3.5.1.0101-15.

Лечение детей с ОКИ проводилось согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Результаты лечения детей в группах оценивали по длительности госпитализации и исходам (выздоровление, улучшение).

Полученные данные обрабатывали статистически, определяли средние значения параметрических показателей и среднюю частоту отклонений показателей от нормы ($M \pm \sigma$; $P \pm \sigma$, %), устанавливали

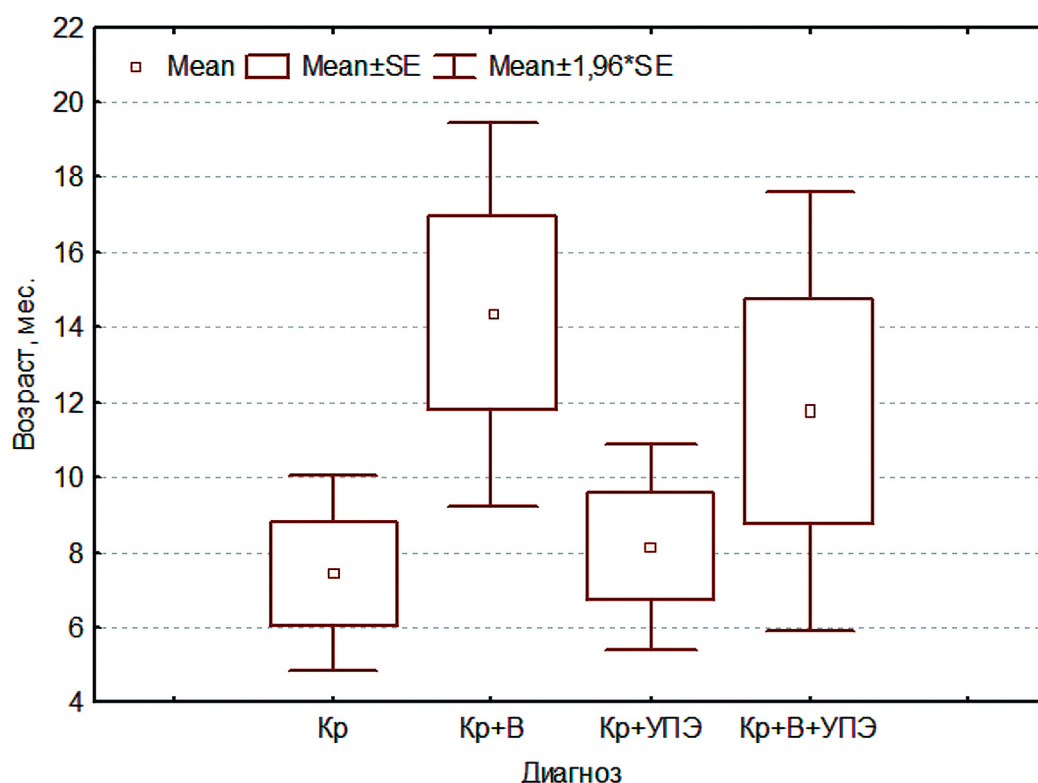


Рис. 1. Средние значения возраста детей в группах (число месяцев)

Fig. 1. Average values of the age of children in groups (number of months)

различия между группами пациентов с помощью t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 Пирсона, метода дисперсионного анализа, считали их достоверными при $p < 0,05$. Использовали метод дискриминантного анализа для доказательства возможности разделения групп детей с ОКИ моно- и сочетанной этиологии, ассоциированной с *K. pneumoniae*, путем определения признаков детерминант, значительно влияющих на отнесение конкретного больного к одной из четырех групп, вычисления коэффициентов для выявленных признаков и последующего решения дискриминантных функций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Половой состав детей, вошедших в выборку, отличался небольшим доминированием мальчиков в группах «Кр+В» и «Кр+УПЭ» (48,3%; 64,3%; 57,1%; 37,5%; $\chi^2=1,82$; $p=0,61$). (Здесь приводятся и далее в скобках будут приводиться данные групп в следующем порядке: «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ», «Кр+В+УПЭ».) Возрастной состав характеризовался относительно высокой долей детей первого года жизни в группах «Кр» и «Кр+УПЭ» (79,3%; 50%; 85,7%; 62,5%; $\chi^2=0,83$; $p=0,12$) (рис. 1), что согласуется с увеличением контактов с вирусными инфекционными агентами у детей старше 1 года при посещении детских организованных коллективов [15]. Сравнение средних

значений возраста детей выявило различия между группами «Кр» и «Кр+В» ($7,4 \pm 7,3$ и $14,4 \pm 9,7$ мес; $p=0,007$) и группами «Кр+В» и «Кр+УПЭ» ($14,4 \pm 9,7$ и $8,1 \pm 5,3$ мес; $p=0,036$) (рис. 1).

У детей в группе «Кр+В» ротавирус выявили в 50% случаев, норовирус — в 35,7%, энтеровирус — в 7,15%, сочетание ротавируса с норовирусом — в 7,15%. У детей в группе «Кр+В+УПЭ» ротавирус выявляли в 25% случаев, норовирус — в 50%, аденовирус — в 12,5%, сочетание ротавируса с норовирусом — в 12,5%.

Частота выделения различных УПЭ в фекалиях в высоких титрах у детей в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» убывала в ряду: *S. aureus* (45,8%); *P. mirabilis* (20,8%); *Enterobacter* (12,5%); *C. freundii* (8,3%); *H. alvei* (4,2%); *A. baumani* (4,2%); *P. aeruginosa* (4,2%).

На момент поступления в стационар эксикоз 1-й степени тяжести имел место у большей части детей во всех группах (65,5%; 78,6%; 57,1%; 62,5%; $\chi^2=3,88$; $p=0,69$), эксикоз 2-й степени — у 6,9% детей группы «Кр» и 14,3% детей группы «Кр+УПЭ». Сочетание ОКИ с острой респираторной инфекцией диагностировано у детей во всех группах (37,9%; 28,6%; 21,4%; 33,3%; $\chi^2=1,42$; $p=0,70$), из них с поражением нижних дыхательных путей в 10,3%; 14,4%; 7,1%; 12,5% случаев ($\chi^2=0,40$; $p=0,94$). Фебрильные

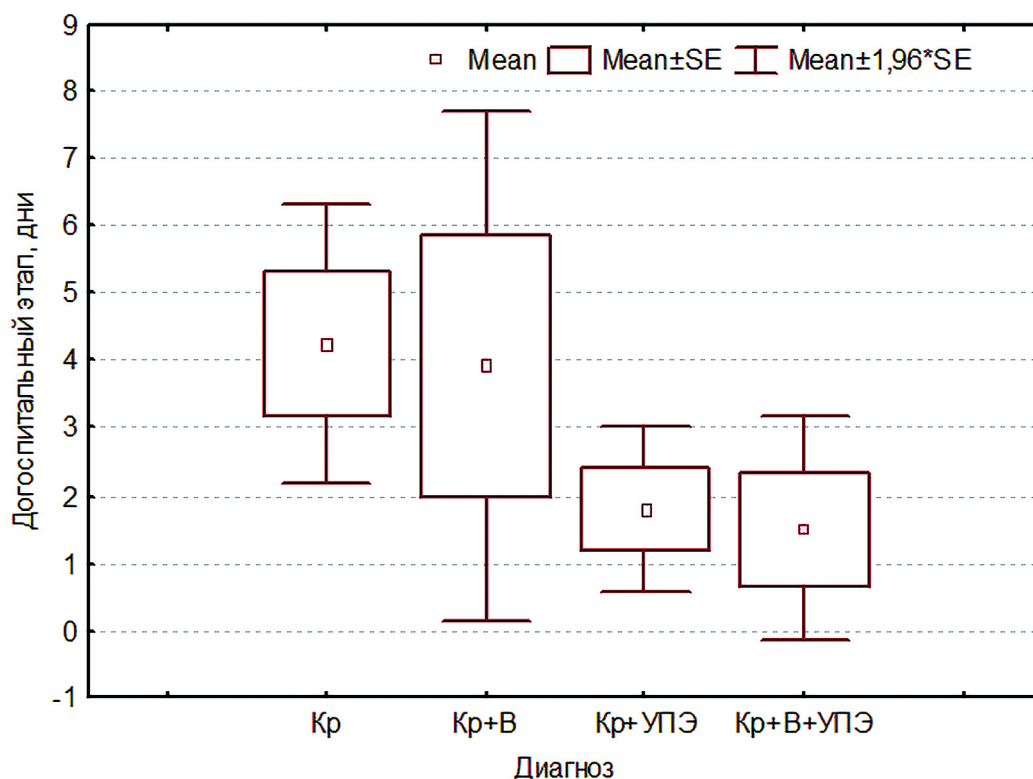


Рис. 2. Средняя длительность догоспитального этапа лечения детей в группах (число дней)

Fig. 2. The average duration of the prehospital stage of treatment of children in groups (number of days)

судороги отмечены у детей в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ» (3,4%; 7,1%; 7,1%; $\chi^2=8,40$; $p=0,49$). Инфекция мочевыводящих путей диагностирована у небольшой части детей во всех группах (6,9%; 7,1%; 7,1%; 12,5%; $\chi^2=8,40$; $p=0,49$). Атопический дерматит был выявлен у детей в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+В+УПЭ» (20,7%; 7,1%; 25%; $\chi^2=4,75$; $p=0,19$).

Длительность догоспитального этапа была несколько более высокой у детей в группах «Кр» и «Кр+В» (4,2±5,7 дней; 3,9±7,2 дней), чем в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» (1,8±2,3 дней; 1,5±2,4 дней) ($p > 0,05$) (рис. 2). Лечение нифуроксазидом в этот период практически одинаково часто получали дети во всех группах: 6,9%; 14,3%; 7,1%; 25%; $\chi^2=2,51$; $p=0,47$; лечение антибиотиками получали 13,8% детей в группе «Кр», 7,1% детей в группе «Кр+В» и 7,1% детей в группе «Кр+УПЭ» ($\chi^2=1,68$; $p=0,64$).

Частота диареи в группах детей была высокой — 79,3%; 100%; 71,4%; 100% ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$), частота рвоты — ниже 44,8%; 71,4%; 50%; 87,5% ($\chi^2=6,0$; $p=0,099$). Частота лихорадки в группах детей (41,4%; 64,3%; 50%; 75%) и вялости (24,1%; 50%; 64,3%; 37,5%) достоверно не отличались ($\chi^2=4,0$; $p=0,27$ и $\chi^2=2,92$; $p=0,40$).

Воспалительные изменения в клиническом анализе крови проявлялись лейкоцитозом у детей в

группах «Кр» и «Кр+В+УПЭ» (13,8%; 37,5%; $\chi^2=11,66$; $p=0,07$), лейкопенией у детей в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ» (20,7%; 14,3%; 28,6%; $\chi^2=11,66$; $p=0,07$), тромбоцитозом — более часто у детей групп «Кр» и «Кр+УПЭ» (37,9%, 21,4%, 57,1%, 7,5%; $\chi^2=12,8$; $p=0,046$), моноцитозом — значительно чаще у детей групп «Кр+В» и «Кр+УПЭ» (6,9%, 42,9%, 28,6%, 12,5%; $\chi^2=8,61$; $p=0,034$). Повышение СОЭ относительно чаще отмечалось у детей групп «Кр» и «Кр+В+УПЭ» (20,7%; 7,1%; 7,1%; 37,5%; $\chi^2=8,42$; $p=0,21$).

Повышение С-реактивного белка в крови чаще имело место в группах «Кр», «Кр+В», «Кр+В+УПЭ» (20,7%; 21,4%; 7,1%; 37,5%; $\chi^2=3,0$; $p=0,39$). Повышение уровня аланинаминотрансферазы — показатель реактивных изменений в печени при ОКИ — несколько чаще отмечали в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» (6,9%; 7,1%; 21,4%; 50%; $\chi^2=2,3$; $p=0,51$), повышение мочевины также выявляли несколько чаще в группах «Кр+УПЭ», «Кр+В+УПЭ» (44,8%; 42,9%; 50%; 50%; $\chi^2=0,2$; $p=0,97$). Электролитные нарушения с повышением уровня калия в крови, возникающие при обезвоживании, несколько реже выявляли в группе «Кр» (3,4%; 14,3%; 14,3%; 12,5%; $\chi^2=2,1$; $p=0,55$).

Выявлены различия частоты снижения удельного веса мочи у детей в группах (44,8±14,4%;

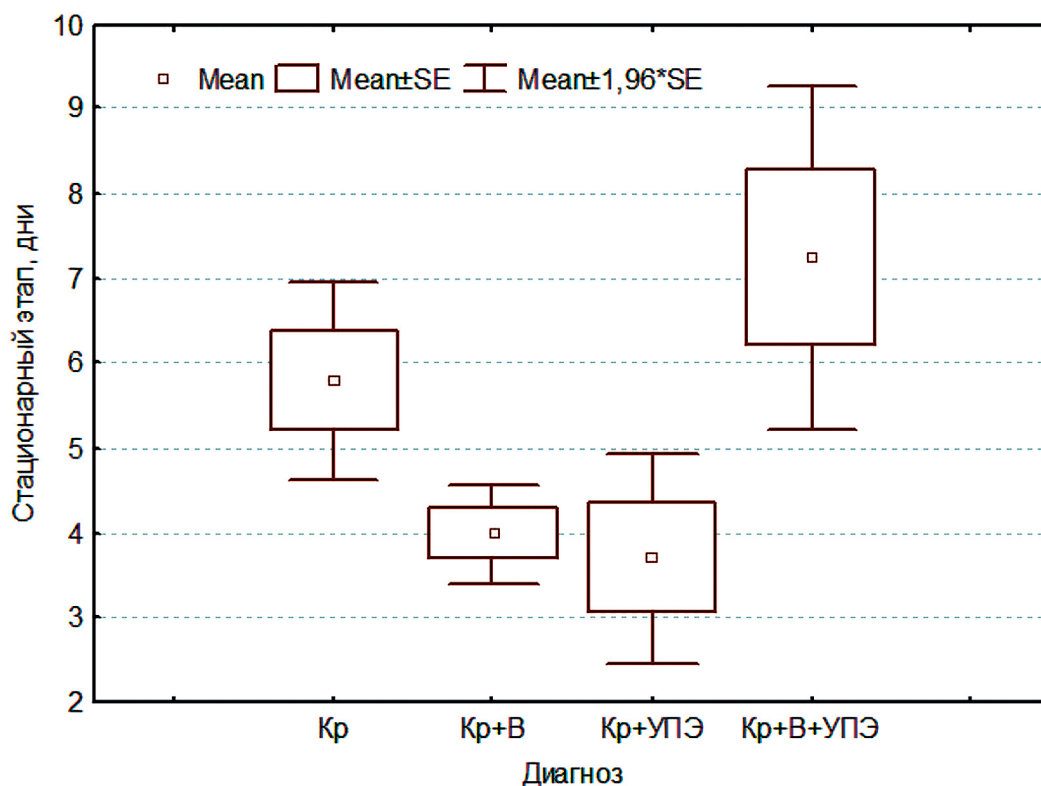


Рис. 3. Средняя длительность стационарного лечения детей в группах (число дней)

Fig. 3. Average duration of inpatient treatment of children in groups (number of days)

42,9±22,1%; 64,3±16,9%; 0%; $\chi^2=15,1$; $p=0,19$; $p_{\text{«Кр»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} < 0,01$; $p_{\text{«Кр+УПЭ»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} < 0,01$), что объяснялось различием в концентрационной способности почек, поскольку возраст детей в группах «Кр» и «Кр+УПЭ» был меньше, чем в группах «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ» (рис. 1). Отмечена разница в частоте обнаружения кетоновых тел в моче (10,3%; 28,6%; 7,1%; 37,5%; $\chi^2=19,4$; $p=0,080$), свидетельствующих о более частом ацидозе у детей группы «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ», у которых в сочетанной этиологии ОКИ участвовали кишечные вирусы. Повышенное количество лейкоцитов в моче несколько чаще наблюдали у детей группы «Кр» и «Кр+В+УПЭ» (41,4%; 21,4%; 21,4%; 62,5%; $\chi^2=5,4$; $p=0,14$).

Изменения копрограммы характеризовались относительно более частым снижением pH кала у детей групп «Кр», «Кр+В», «Кр+УПЭ» (69%; 78,6%; 92,9%; 50%; $\chi^2=6,86$; $p=0,33$), обусловленным броодильной диспепсией с нарушением всасывания в тонкой кишке. При этом амилорею наблюдали в группах «Кр» (17,2% случаев) и «Кр+УПЭ» (14,3% случаев), как и стеаторею 2-го типа — в 6,9 и 7,1% случаев соответственно. Колитический синдром в копрограмме с обнаружением большого количества лейкоцитов (58,6%; 28,6%; 35,7%; 25%; $\chi^2=5,4$; $p=0,14$) и обилия слизи (69%; 35,7%; 50%; 37,5%; $\chi^2=5,46$; $p=0,14$) наблюдали во всех группах детей.

Выделение атипичной *E. coli* из фекалий в высоком титре отмечали у подавляющего большинства детей всех групп (65,5%; 71,4%; 78,6%; 75%; $\chi^2=0,87$; $p=0,83$), при этом средний уровень титра атипичной *E. coli* в фекалиях в группе «Кр» был ниже, чем в группе «Кр+УПЭ» ($4,7 \pm 1,9$ и $5,8 \pm 0,4$; $t=-2,1$; $p < 0,05$), что подтверждало более выраженные нарушения микробиоценоза кишечника при ОКИ, вызванной сочетанием *K. pneumoniae* с УПЭ, чем при моноинфекции *K. pneumoniae*.

Множественную антибиотикорезистентность *K. pneumoniae* (к трем и более препаратам) выявляли только у детей группы «Кр» ($6,9 \pm 4,7\%$) и «Кр+В» ($14,3 \pm 9,7\%$) ($p > 0,05$). Резистентность *K. pneumoniae* к бактериофагам отмечали во всех группах детей (48,3%; 21,4%; 42,3%; 62,5%; $\chi^2=11,3$; $p=0,51$).

Длительность стационарного лечения детей была максимальной в группах «Кр» и «Кр+В+УПЭ», ($5,8 \pm 3,2$ дней; $4,0 \pm 1,1$ дней; $3,7 \pm 2,4$ дней; $7,3 \pm 2,9$ дней; $p_{\text{«Кр»} - \text{«Кр+В»}} = 0,04$; $p_{\text{«Кр»} - \text{«Кр+УПЭ»}} = 0,02$; $p_{\text{«Кр+В»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} = 0,008$; $p_{\text{«Кр+УПЭ»} - \text{«Кр+В+УПЭ»}} = 0,004$) (рис. 3). Основная масса детей в группах была выписана из стационара «с улучшением» (75,9%; 85,7%; 100%; 75%; $\chi^2=4,4$; $p=0,22$).

Учитывая наличие как сходства, так и различия клинико-лабораторных проявлений у детей в группах был использован дискриминантный анализ

Таблица 1. Комплекс клинико-лабораторных признаков дискриминантной модели дифференциальной диагностики ОКИ, ассоциированной с *K. pneumoniae*, коды и коэффициенты выявленных признаков

Table 1. Complex of clinical and laboratory signs of discriminant model of differential diagnosis of intestinal infections associated with *K. pneumoniae*, codes and coefficients of detected signs

Наименование признаков / Name of signs	Коды / Codes	Коэффициенты признаков линейных дискриминантных функций (ЛДФ) / Feature coefficients of linear discriminant functions (LDF)			
		ЛДФ ₁ / LDF ₁	ЛДФ ₂ / LDF ₂	ЛДФ ₃ / LDF ₃	ЛДФ ₄ / LDF ₄
Возраст детей / Age of children	X ₁	0,23	0,38	0,69	0,73
Жалобы на вялость / Complaints of lethargy	X ₂	-0,12	2,54	-3,59	-1,93
Жалобы на рвоту / Vomiting complaints	X ₃	3,00	4,08	0,37	3,37
Количество тромбоцитов в крови / The number of platelets in the blood	X ₄	1,77	0,82	5,13	4,17
Амилорея в копрограмме / Amylorrhea in the coprogram	X ₅	3,39	-3,33	3,64	0,42
рН кала / Fecal pH	X ₆	3,47	4,77	-0,09	0,59
Длительность стационарного лечения / Duration of inpatient treatment	X ₇	1,18	0,85	0,68	1,29
Сочетание <i>K. pneumoniae</i> с другими условно-патогенными бактериями / Combination of <i>K. pneumoniae</i> with other opportunistic bacteria	X ₈	-0,92	-1,10	48,20	43,27
Константа		-8,24	-10,78	-30,95	-32,99

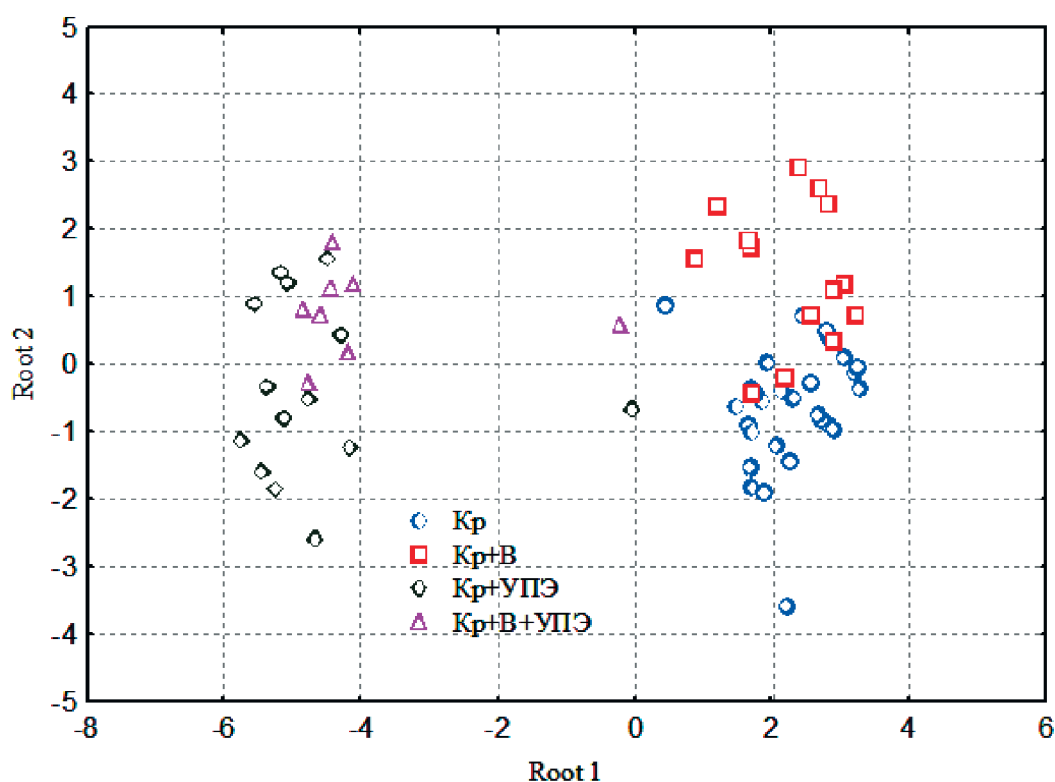


Рис. 4. Положение объектов четырех групп в координатах первой и второй канонических ЛДФ

Fig. 4. The position of the objects of the four groups in the coordinates of the first and second canonical LDF

для доказательства возможности разделения ОКИ моно- и сочетанной этиологии, ассоциированной с *K. pneumoniae*. Проведено пошаговое выделение информативных признаков и создана модель дифференциальной диагностики ОКИ, ассоциированной с *K. pneumoniae*. В дискриминантную модель вошли следующие взаимосвязанные признаки: возраст детей (число месяцев жизни; $p=0,0015$); жалобы на вялость (0 — нет, 1 — есть; $p=0,02$); жалобы на рвоту (0 — нет, 1 — есть; $p=0,08$); количество тромбоцитов в крови (0 — норма, 1 — понижены, 2 — повышены; $p=0,006$); амилорея в копрограмме (0 — нет, 1 — есть; $p=0,0008$); pH кала (0 — норма, 1 — понижение, 2 — повышение; $p=0,12$); длительность стационарного лечения (число дней; $p=0,004$); сочетание *K. pneumoniae* с другими УПЭ (0 — нет, 1 — есть; $p < 0,00001$).

Решающие правила диагностики выражали в виде линейных дискриминантных функций (ЛДФ): ЛДФ₁ (моноинфекция *K. pneumoniae* — «Кр»), ЛДФ₂ (сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и кишечными вирусами — «Кр+В»), ЛДФ₃ (сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae* и другими УПЭ — «Кр+УПЭ»), ЛДФ₄ (сочетанная форма ОКИ, вызванная *K. pneumoniae*, кишечными вирусами и УПЭ — «Кр+В+УПЭ»). Комплекс клинико-лабораторных признаков, значимо влияющих на отнесение конкретного больного к одной из четырех групп, коды и коэффициенты признаков приведены в таблице 1.

Решение ЛДФ выполняли по следующим формулам:

$$\text{ЛДФ}_1 = -8,24 + 0,23X_1 - 0,12X_2 + 3,00X_3 + 1,77X_4 + 3,39X_5 + 3,47X_6 + 1,18X_7 - 0,92X_8,$$

$$\text{ЛДФ}_2 = -10,78 + 0,38X_1 + 2,54X_2 + 4,08X_3 + 0,82X_4 - 3,33X_5 + 4,77X_6 + 0,85X_7 - 1,10X_8,$$

$$\text{ЛДФ}_3 = -30,95 + 0,69X_1 - 3,59X_2 + 0,37X_3 + 5,14X_4 + 3,64X_5 - 0,09X_6 + 0,68X_7 + 48,20X_8,$$

$$\text{ЛДФ}_4 = -32,99 + 0,73X_1 - 1,93X_2 + 3,37X_3 + 4,17X_4 + 0,42X_5 + 0,59X_6 + 1,29X_7 + 43,27X_8,$$

где X_1 – X_8 соответствуют числовым значениям признаков. Больного относят к той группе, для которой ЛДФ примет максимальное значение.

Чувствительность созданной модели в отношении детей группы «Кр» составила 96,6%, группы «Кр+В» — 78,6%, группы «Кр+УПЭ» — 92,9%, группы «Кр+В+УПЭ» — 75%. Общая диагностическая значимость модели была высокой — 89,2%.

Положение объектов четырех групп в координатах первой и второй канонических ЛДФ (с уровнем значимости $p < 0,001$) представлены на рисунке 4, из которого видно, что выраженность клинико-лабораторных признаков ОКИ, ассоциированных с

K. pneumoniae, у детей до трех лет в большей степени определяется сочетанием *K. pneumoniae* с другими УПЭ, чем сочетанием *K. pneumoniae* с кишечными вирусами.

Менее высокая точность диагностики дискриминантной модели для групп «Кр+В» и «Кр+В+УПЭ», представляющих вирусно-бактериальные варианты ОКИ, объясняется значительным перекрытием клинико-лабораторных признаков у детей групп «Кр» и «Кр+В», а также групп «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ», что показывает, как проявления болезни в сравниваемых парах групп зависели от общих бактериальных патогенов, которыми в группах «Кр» и «Кр+В» была *K. pneumoniae*, в группах «Кр+УПЭ» и «Кр+В+УПЭ» — *K. pneumoniae* в сочетании с УПЭ. Иначе говоря, особенности характера и выраженности клинико-лабораторных признаков ОКИ в сравниваемых парах групп, очевидно, объяснялись различиями в глубине дисбиоза кишечника.

В данной статье описаны кишечные инфекции, не связанные с гипервирулентными клебсиеллами [16], однако среди популяции внебольничных клебсиелл могут появиться более опасные по факторам патогенности и чувствительности к фагам и антибиотикам, что может стать причиной возникновения серьезных осложнений. Внебольничные штаммы клебсиелл — возбудителей ОКИ у детей раннего возраста, не обладающие высокой патогенностью и выраженной антибиотикорезистентностью, заслуживают пристального внимания еще и по причине их частого сочетания с другими инфекционными агентами, в том числе с представителями микробиоценоза кишечника, усиливающими вероятность неблагоприятного исхода заболевания.

Манифестация кишечных инфекций, обусловленных *K. pneumoniae* и другими УПЭ, у детей раннего возраста, очевидно, происходит при увеличении их представительства в составе микробиоты кишечника и сопровождается отчетливыми клинико-лабораторными проявлениями воспалительного характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволили определить особенности клинико-лабораторных признаков моно- и сочетанных кишечных инфекций, ассоциированных с *K. pneumoniae*, у детей раннего возраста, а также показать, что характер и выраженность этих признаков в большей степени определяет сочетание *K. pneumoniae* с другими условно-патогенными энтеробактериями, чем сочетание *K. pneumoniae* с кишечными вирусами, то есть подтвердить связь признаков данных кишечных инфекций с тяжестью дисбиоза кишечника, имеющего существенное значение

в снижении неспецифической резистентности организма.

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.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

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.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пронько Н.В., Красько Ю.П. Клинико-эпидемиологические особенности клебсиеллезной инфекции у детей на современном этапе. Актуальна інфектологія. 2019; 7(3): 155–9.
2. Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р., Валишин Д.А. Клинико-иммунологические параллели при острых кишечных инфекциях, вызванных условно-патогенными энтеробактериями. Инфекционные болезни. 2018; 16(4): 79–85.
3. Wiener-Well Y., Rudensky B., Yinnon A.M. et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect. 2010; 74(4): 344–9. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.07.022.
4. Мустаева Г.Б. Особенности течения клебсиеллезной инфекции по данным Самаркандской областной клинической больницы. Вестник науки и образования. 2020; 18-2(96): 81–5.
5. Афтаева Л.Н., Мельников В.Л., Ондрикова Е.А., Ондриков Н.А. Этиология острых кишечных инфекций у детей. Современная медицина: актуальные вопросы. 2017; 4(56): 28–33.
6. Кузьменко С.А., Брусина Е.Б. Медицинские технологии, влияющие на инфицирование детей бактериями рода *Klebsiella*, профилактика инфицирования. Chronos. 2020; 8(46): 39–43.
7. Мазанкова Л.Н. Микродисбиоз и эндогенные инфекции. ГЕОТАР-Медиа; 2018.
8. Мурзабаева Р.Т., Дубровская Д.Н., Кулуев Б.Р., Мавзютов А.Р. Генетические маркеры патогенности клинических штаммов условно-патогенных энтеробактерий и тяжесть течения вызванных ими острых кишечных инфекций у взрослых. Международный академический вестник. 2016; 2(14): 17–21.
9. Рыбак Т.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика кишечной инфекции клебсиеллезной этиологии у детей. В кн.: Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А.З. Нечипоренко. Гродно; 2016: 184–5.
10. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными энтеробактериями у детей раннего возраста. Лечащий Врач. 2021; 4(24): 37–41.
11. Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей. Журнал инфектологии. 2020; 12(2): 113–8.
12. Тхакушинова Н.Х., Горелов А.В. Повторные острые кишечные инфекции ротавирусной этиологии у детей: особенности течения, факторы риска, условия развития и исходы. Инфекционные болезни. 2017; 15(1): 29–34.
13. Шамина О.В., Самойлова Е.А., Новикова И.Е., Лазарева А.В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. Российский педиатрический журнал. 2020; 23(3): 191–7.
14. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций». Приложение. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 05.12.2017 г. № 149.
15. Каннер Е.В., Печкуров Д.В., Горелов А.В. Эпидемиологическая характеристика острых инфекций с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 2: 24–30.
16. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(3): 450–60. DOI: org/10.15789/2220-7619-COM-1825.

REFERENCES

1. 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).
2. Murzabayeva R.T., Mavzyutov A.R., Valishin D.A. Kliniko-immunologicheskiye paralleli pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami [Clinical and immunological parallels in acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteri]. Infektsionnyye bolezni. 2018; 16(4): 79–85. (in Russian).
3. Wiener-Well Y., Rudensky B., Yinnon A.M. et al. Carriage rate of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect. 2010; 74(4): 344–9. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.07.022.
4. Mustayeva G.B. Osobennosti techeniya klebsiellyeznoy infektsii po dannym Samarkandskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy. [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).
5. Aftayeva L.N., Mel'nikov V.L., Ondrikova Ye.A., Ondrikov N.A. Etiologiya ostrykh kishechnykh infektsiy u detey. [Etiology of acute intestinal infections in children]. Sovremennaya meditsina: aktual'nyye voprosy. 2017; 4(56): 28–33. (in Russian).
6. Kuz'menko S.A., Brusina Ye.B. Meditsinskiye tekhnologii, vliyayushchiye na infitsirovaniye detey bakteriyami roda Klebsiella, profilaktika infitsirovaniya. [Medical technologies affecting the infection of children with bacteria of the genus Klebsiella, prevention of infection]. Chronos. 2020; 8(46): 39–43. (in Russian).
7. Mazankova L.N. Mikrodisbioz i endogennyye infektsii. [Microdisbiosis and endogenous infections]. GEOTAR-Media Publ.; 2018. (in Russian).
8. Murzabayeva R.T., Dubrovskaya D.N., Kuluyev B.R., Mavzyutov A.R. Geneticheskiye markery patogenosti klinicheskikh shtammov uslovno-patogennykh enterobakteriy i tyazhest' techeniya vyzvannykh imi ostrykh kishechnykh infektsiy u vzroslykh. [Genetic markers of pathogenicity of clinical strains of opportunistic enterobacteria and the severity of acute intestinal infections caused by them in adults]. Mezhdunarodnyy akademicheskyy vestnik. 2016; 2(14): 17–21. (in Russian).
9. Rybak T.G. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika kishechnoy infektsii klebsiellyeznoy etiologii u detey. [Clinical and epidemiological characteristics of intestinal infection of Klebsiella etiology in children]. V kn.: Sbornik materialov konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posvyashchenoy 100-letiyu so dnya rozhdeniya A.Z. Nechiporenko. Grodno; 2016: 184–5. (in Russian).
10. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti ostrykh kishechnykh infektsiy, vyzvannykh uslovno-patogennymi enterobakteriyami u detey rannego vozrasta. [Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections caused by opportunistic enterobacteria in young children]. Lechashchiy Vrach. 2021; 4(24): 37–41. (in Russian).
11. Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Skripchenko N.V., Grigor'yev S.G. Osobennosti etiologii i epidemiologii sochetannykh ostrykh kishechnykh infektsiy u detey. [Features of the etiology and epidemiology of combined acute intestinal infections in children]. Zhurnal infektologii. 2020; 12(2): 113–8. (in Russian).
12. Tkhakushinova N.Kh., Gorelov A.V. Povtornyye ostryye kishechnyye infektsii rotavirusnoy etiologii u detey: osobennosti techeniya, faktory riska, usloviya razvitiya i iskhody. [Recurrent acute intestinal infections of rotavirus etiology in children: course features, risk factors, developmental conditions and outcomes. infectious diseases]. Infektsionnyye bolezni. 2017; 15(1): 29–34. (in Russian).
13. Shamina O.V., Samoylova Ye.A., Novikova I.Ye., Lazareva A.V. Klebsiella pneumoniae: mikrobiologicheskaya kharakteristika, antibiotikorezistentnost' i virulentnost'. [Klebsiella pneumoniae: microbiological characterization, antibiotic resistance and virulence]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2020; 23(3): 191–7. (in Russian).
14. Sanitarno-epidemiologicheskiye pravila SP 3.1.1.3108-13 «Profilaktika ostrykh kishechnykh infektsiy». [“Prevention of acute intestinal infections”]. Prilozheniye. Utverzhdeny postanovleniyem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii ot 05.12.2017 r. № 149. (in Russian).
15. Kanner Ye.V., Pechkurov D.V., Gorelov A.V. Epidemiologicheskaya kharakteristika ostrykh infektsiy s sochetannym porazheniyem dykhatel'noy i pishchevaritel'noy sistem u detey. [Epidemiological characteristics of acute infections with combined lesions of the respiratory and digestive systems in children]. Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. 2019; 2: 24–30.
16. Ageyevets V.A., Ageyevets I.V., Sidorenko S.V. Konvergentsiya mnozhestvennoy rezistentnosti i gipervirulentnosti u Klebsiella pneumoniae. Infektsiya i immunitet. [Convergence of multiple resistance and hypervirulence in Klebsiella pneumoniae]. 2022; 12(3): 450–60. DOI.org/10.15789/2220-7619-COM-1825.