

## Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний

А.Д. Царегородцев, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва; ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

### Acute infectious diarrheas in children: Current features of the epidemiology and clinical picture of the diseases

A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; Kazan State Medical University

Обзор посвящен оценке современных особенностей эпидемиологии острых кишечных инфекций у детей. Представлена точка зрения ряда исследователей (в том числе авторов настоящей статьи) на патогенез инфекционных диарей и оптимизацию комплекса диагностических мероприятий, направленных на выявление возбудителя внебольничных кишечных инфекций. Рассматриваются вопросы патогенетической терапии и эффективности использования традиционно включаемых в комплекс лечения лекарственных средств. Обсуждается корректность основных положений классификации этих заболеваний, принятой в отечественной практике.

**Ключевые слова:** дети, инфекционные диареи, эпидемиология, патогенетические механизмы дисфункции кишечника, лечение.

This review deals with the current epidemiological features of acute enteric infections in children. It provides the viewpoints of a number of investigators (including the authors of this paper) on the pathogenesis of infectious diarrheas and on the optimization of a set of diagnostic tests aimed to detect the pathogen of community-acquired enteric infections. The matters of pathogenetic therapy and the efficiency of using the drugs traditionally incorporated into a complex of treatment are examined. The correctness of the main points of the classification of these diseases, which is adopted in Russian practice, is discussed.

**Key words:** children, infectious diarrheas, epidemiology, pathogenetic mechanisms for enteric dysfunction, treatment.

При подготовке обзора по выбранной проблеме мы посчитали неуместным начинать его с аргументов, убеждающих читателя в лидирующей значимости кишечных инфекций среди причин диареи. Это хорошо известный факт, уже давно ставший «общим местом» в публикациях на данную тему. Все же, пересматривая быстро меняющиеся рекомендации в диагностике и лечении диарейных заболеваний, нельзя не увидеть несколько очевидных трендов последних лет.

Во-первых, это принципиальные различия в этиологической структуре кишечных инфекций в странах развитых и развивающихся, не только расположенных в разных климатических зонах, но и имеющих неодинаковые возможности в организации питания детей ранней возрастной группы. Очевидная глобализация индустрии детского питания, коснувшаяся в первую очередь стран Европы (в том числе России) и Северной Америки, способствовала быстрому сокращению (и практически исчезновению) в спектре

причин болезни возбудителей классических бактериальных и протозойных инфекций (инвазий). Наступила «эра» вирусных диарей, позволившая, в том числе, отказаться от достаточно сложного и дорогостоящего бактериологического обследования ребенка, обязательного назначения антибактериальных препаратов и сориентировавшая врача на вопросы корректной регидратации и лечебного питания.

Во-вторых, основное внимание (в первую очередь в отечественной инфектологии) стало уделяться не столько причине, сколько механизму диареи. Практика показала, что воздействие на этот механизм более эффективно, чем использование любого антимикробного препарата.

В-третьих, современная стандартизация питания грудного ребенка позволила выделить и достаточно определенно описать неинфекционные причины диареи, в том числе группу так называемых алиментарно-зависимых заболеваний [2, 3]. Применительно к детской практике – это различные виды непереносимости: белков пищи (аллергические процессы, описываемые под аббревиатурой *FPIES*, *EoE*, *OAS*, *AP*), молочного сахара (дисахаридазная недостаточность), глютен (целиакия) и т.д. [4–8]. При этом кишечная инфекция может выступать своеобразным триггером такого рода процессов.

Мы стали лучше разбираться в причинах и в характере длительных, персистирующих диарейных заболеваний. К такого рода болезням отнесены сегодня

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 4:25–30

Адрес для корреспонденции: Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф. Научно-исследовательского клинического института педиатрии 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., зав. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Халиуллина Светлана Викторовна – к.м.н., докторант той же кафедры 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

и белково-энергетическая недостаточность при голодании, и разного рода дефицитные состояния (связанные с недостатком цинка, витамина А, фолиевой кислоты), характерные для развивающихся стран [8]. Проявления диареи, как показывает практика, сопровождают разного рода врожденные и приобретенные заболевания ребенка: экссудативную энтеропатию, отдельные интестинальные ферментопатии, амилоидоз кишечника, лимфомы тонкой кишки, гормонально активные опухоли, неспецифический язвенный колит, болезнь Гиршпрунга, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, иммунодефицитные состояния и др. [1, 9, 10]. Этот список постоянно расширяется.

Причиной кишечной дисфункции может стать и инфекция, очаг которой локализуется вне кишечника [11]. Так, в ходе проведенного исследования, включавшего наблюдение за 594 пациентами с диарейным синдромом, установлено, что его причиной в 8% случаев стали системные инфекционные процессы [12].

Изменения коснулись и многих терминологических понятий, в том числе в сфере детской инфектологии. Связано это с наметившимся в последнее время процессом внесения в отечественную номенклатуру ряда зарубежных определений. Не давая оценки этому явлению, все же нельзя не отметить периодически возникающую путаницу в подобных вопросах.

Классически до сегодняшнего дня инфекционная диарея описывалась как эпизод изменения характера стула (его учащение, увеличение объема, содержания воды и появление разного рода патологических примесей), обусловленный инфекционными причинами. Следует отметить, что в норме объем теряемой жидкости с калом достаточно небольшой. У ребенка раннего возраста он составляет 20–50 мл в сутки. Поэтому избыток воды примерно такого же объема в составе каловых масс будет выглядеть и восприниматься как диарея. Родители (а нередко и врачи) обычно склонны переоценивать риск обезвоживания. Хотя, как мы сейчас понимаем, серьезной угрозы жизни и здоровью ребенка такая ситуация вряд ли создаст.

По длительности течения традиционно выделяют острую (до 14 дней), затяжную (до 1 мес) и хроническую (более месяца) кишечную инфекцию [13]. За рубежом все клинически манифестные варианты принято делить на острые (до 14 дней) и персистирующие (более 14 дней) инфекционные диареи [8, 14, 15]. В свою очередь, на основе патогенеза выделяют осмотические, или «водянистые диареи с явлениями метеоризма», секреторные («водянистые без явлений метеоризма»), инвазивные («кровянистые») и смешанные [13–15]. С практической точки зрения деление это в целом достаточно удобно, поскольку позволяет врачу оперативно определиться с предполагаемой этиологией процесса и, соответственно, с назначаемым лечением.

Поскольку речь зашла о классификации диареи, рискнем высказать некоторые соображения

по данному поводу. На наш взгляд, не очень уместно выделение в вышеназванной отечественной классификации так называемый «смешанной формы», поскольку большинство кишечных инфекций у детей проявляется диареей, сформированной комплексом изменений в структуре и функциях кишечника. То есть на практике мы всегда имеем дело именно со смешанной формой. Важнее другое: деление, основанное на патогенезе синдрома, нацеливает врача на различный уровень не только диагностической, но и лечебной активности. Только определив ведущий или главный причинный фактор диареи, мы получаем возможность эффективного построения терапевтической тактики и соответственно купирования дисфункции кишечника. Потому, как нам кажется, нет смысла строить классификацию данного явления на описательном или объединительном принципе, искать «общие черты» такого достаточно многоликого явления, как диарея у больных с разными инфекционными заболеваниями, «свалив» в конце концов основную массу случаев в рубрику «смешанные формы». Это неконструктивно. В основу классификации (или клинического разделения) данного синдрома должен лечь разграничительный принцип, указывающий не на сходство, а на различия наблюдаемых случаев. Наконец, в клинической картине инфекционной диареи ведущим является, как правило, один из нижеперечисленных ее механизмов: повышенное осмотическое давление в полости кишки, кишечная секреция, нарушение транзита кишечного содержимого или кишечная экссудация. На его купирование и должна быть направлена терапия.

Этиологически развернутый диагноз острой кишечной инфекции у детей – практически всегда клиничко-лабораторный [16]. Согласно современным (принятым в России) регламентирующим документам, попытка уточнения этиологии кишечной инфекции должна проводиться в обязательном порядке [16]. Хотя с позиции клинициста необходимость такого рода уточнения не принципиальна, поскольку для назначения эффективной терапии в большинстве случаев бывает достаточно оценки характерной клинической симптоматики. Так, в частности, принято действовать за рубежом, поскольку процедура верификации диагноза кишечной инфекции – одна из самых затратных статей в смете обслуживания больного [17]. Такой процедуре «там» подвергаются все тяжелые и осложненные случаи болезни, малопонятные в диагностическом отношении, а также ситуации вспышечной и внутрибольничной заболеваемости кишечными инфекциями [14, 15]. Это разумно и, наверное, не требует специальных комментариев. Более того, как показывает практика, какими бы методами диагностики не располагали лаборатории, 30–60% острых диарей остаются по-прежнему этиологически не расшифрованными [18–23]. И это никак (!) не сказывается на эффективности работы лечащего врача.

Следует обратить внимание на несколько моментов, касающихся современного состояния дел в сфере распространенности острых кишечных инфекций и их вклада в младенческую смертность. Так, в Великобритании ежегодно около 10% детей моложе 5 лет обращаются за медицинской помощью по поводу гастроэнтерита [26]. В странах Евросоюза частота эпизодов диареи у детей до 3 лет составляет в среднем 0,5–2 в год [8]. В США каждый год регистрируют более 75 млн больных острыми инфекционными диареями, из которых 325 000 госпитализируются, а около 5000 умирают. При этом на детей первых 5 лет жизни приходится лишь 11%, основное же число погибших составляют пациенты самых старших возрастных групп (старше 70 лет) [15, 17, 24, 25].

Иная ситуация складывается в развивающихся странах: еще несколько лет назад за год в мире от диареи умирали более 3 млн человек, из которых 1,87 млн (60%) – дети моложе 5 лет. Из 10 умерших 8 были пациентами раннего возраста [27–35]. Справедливости ради следует отметить, что в последние годы ситуация в целом стала улучшаться. По данным UNICEF, с 2000 по 2013 г., общая годовая смертность от диареи среди детей в возрасте до 5 лет уменьшилась более чем на 50% (с 1,2 млн до 0,6 млн) [30]. Для сравнения: в 1980 г. общая численность умерших от инфекционных диарей равнялась примерно 5 млн в год [32]. Связано это и с общемировой тенденцией улучшения санитарных условий, и с усовершенствованием подходов к терапии, и с широким распространением оральной регидратации, растущим «ареалом» массового использования вакцин против ротавирусной инфекции и т.п. Значимость каждого из названных факторов в каждом из государств, конечно, неодинакова.

В Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора, заболеваемость острыми кишечными инфекциями, вызванными установленными возбудителями, в последние годы достаточно стабильна. В 2013 г. она составила 153,4 на 100 000 населения (против 154,8 в 2012 г. и 149,5 в 2011 г.). Этот показатель для детей до 17 лет – 671,1 на 100 000 (против 670,9 и 649,3 соответственно в предыдущие годы), при этом наиболее пораженными по-прежнему являются дети до года жизни (заболеваемость в этой группе – 2654,3 на 100 000) [23, 36].

Безусловными лидерами по заболеваемости на сегодняшний день являются инфекции, вызванные энтеропатогенными вирусами [8, 13–26, 32–39]. К их числу относят рота-, норо-, адено- и астровирусы. Некоторые различия по частоте регистрации той или иной этиологической причины зависят от доступности вакцинации, социального благополучия в стране, ее политики в сфере здравоохранения, экономических и, в немалой мере, от климатических условий и т.д. Так, в Европе и Великобритании частота госпитализаций детей с ротавирусными гастроэнтеритами в период сезонного подъема заболевания

достигает 80% [8, 14, 17, 26, 32, 35]. В Северной Америке и Океании эта цифра составляет уже 37–60% [40, 41]. В Южном полушарии доля ротавирусной инфекции в общей структуре острых гастроэнтеритов колеблется от 30 до 33% [40].

Метаанализ 99 исследований, посвященных изучению особенностей сезонных подъемов ротавирусных инфекций, показал, что чем менее развита страна, тем более сглажена кривая подъема заболеваемости в течение года, и наоборот, в развитых странах четко прослеживаются сезонные подъемы в холодное время года [40, 42]. Правда, при этом не следует забывать, что развитые страны географически располагаются в странах с умеренным и холодным климатом. В развивающихся странах Африки и Азии вирусные диареи регистрируются реже. Частота их находится в пределах 15–40% в общей структуре острых гастроэнтеритов [42–45]. На этих территориях с одинаковой частотой регистрируют бактериальные и вирусные острые кишечные инфекции [27].

В Российской Федерации этиологическая структура современных острых кишечных инфекций сходна с европейской: на большинстве территорий преобладают вирусные диареи [36, 47, 48]. Среди них безусловный лидер – ротавирус. У 10–20% детей с проявлениями острого гастроэнтерита выявляют норовирусы. Диагностика адено- и астровирусных инфекций в нашей стране пока не получила широкого распространения, что находит отражение в общем спектре возбудителей. На сальмонеллез и кампилобактериоз приходится порядка 7–12% [47, 48]. Показатель заболеваемости сальмонеллезом среди детей в 2013 г. составил 85 на 100 000 (на 8% ниже уровня 2012 г.) [36].

Несмотря на сходство проявлений, механизм развития диарейного синдрома при различной патологии неодинаков. Традиционно считается, что при неинфекционных диареях ведущим является гиперкинетический тип, связанный с участием системы цитокинового обмена – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов (ИЛ)-6 и -10 [49, 50].

Механизм диарейного синдрома при инфекционном заболевании определяется как особенностями возбудителя (бактериальная флора, вирусы, простейшие, грибковая инфекция), так и состоянием макроорганизма (хроническая патология желудочно-кишечного тракта, иммунодефицитные состояния, генетически обусловленные особенности обмена и пр.). В патогенезе острых кишечных инфекций принято выделять три основных механизма, формирующих различные варианты диареи.

«**Инвазивная**» (экссудативная) **диарея** возникает в результате развития воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника, выделения в просвет экссудата, содержащего белок, кровь или слизь и увеличивающего объем кишечного содержимого

и соответственно содержание в нем жидкости. Этот вариант диареи традиционно ассоциируется с бактериальными кишечными инфекциями (шигеллез, сальмонеллезы, энтеропатогенные и энтероинвазивные эшерихиозы, йерсиниозы, кампилобактериоз, амебиаз). Выраженность воспалительного процесса в тканях кишечника, наличие эрозивных или даже язвенных изменений — основной показатель тяжести заболевания, протекающего с такого рода диареей.

Понятно, что так называемые «кровянистые» (в соответствии с зарубежными классификациями) диареи соответствуют именно этому типу синдрома. С клинической точки зрения при развитии инвазивной, «кровянистой» или дизентериеподобной диареи больной будет нуждаться в этиотропной антибактериальной терапии.

**«Секреторная» диарея** возникает при попадании в просвет кишечника ряда секреторных агентов: желчные и жирные кислоты, бактериальные энтеротоксины, слабительные, вазоактивный интестинальный пептид, глюкагон, серотонин, кальцитонин и др. В основе патогенеза — гиперсекреция интерстициальной жидкости в просвет кишки за счет активации системы аденилатциклазы в клетках слизистой. Одновременно подавляется активность процессов всасывания воды и электролитов в ткани. Классическим примером развития подобного рода диареи является, конечно, холера, возбудитель которой вырабатывает мощный экзотоксин — холероген. Тем не менее факторы, способствующие активной секреции тканевой жидкости в просвет кишки, образуют и многие другие возбудители острых кишечных инфекций. «Секреторный» компонент патогенеза имеют в своей основе бактериальные, вирусные и протозойные заболевания кишечника. Более того, большинство тяжелых форм «детских» кишечных инфекций, протекающих с явлениями обезвоживания, формируются именно этой составляющей механизма диареи. Такие варианты заболеваний будут в наименьшей мере «зависеть» от характера питания больного, и строгая диета не будет иметь определяющего значения в купировании диареи. Традиционно считается, что именно такой механизм лежит в основе патогенеза гастроинтестинальных форм сальмонеллеза, энтеротоксигенных и энтеропатогенных эшерихиозов, тяжелых вирусных инфекций. Очевидно, что ведущей линией лечения в подобных случаях должна стать адекватная регидратационная терапия.

**«Осмотическая» диарея** — результат нарушенного переваривания и всасывания любого происхождения (мальдигестия и мальабсорбция). Этиологическим фактором острой кишечной инфекции «осмотического» типа могут стать разные микроорганизмы: от вирусов и бактерий до простейших. Тем не менее на практике причиной такого рода диареи чаще становятся вирусы. Под влиянием инфекционного агента

происходит гибель «зрелых» энтероцитов преимущественно в верхней части микроворсин слизистой кишечника. При этом ускоряется процесс продвижения созревающих эпителиоцитов от крипт к верхушке ворсин. Низкодифференцированные клетки формируют структурно и функционально незрелый слой слизистой. Один из итогов этого феномена — ферментативная, дисахаридазная (преимущественно лактазная) недостаточность. Накопившиеся в просвете кишки вещества с высокой осмотической активностью (дисахара) способствуют перемещению воды и электролитов интерстициальной жидкости в полость кишки по градиенту осмолярности. Избыток углеводов становится субстратом для ферментации их кишечной амилолитической микрофлорой с образованием большого количества органических кислот, газообразного водорода, углекислого газа, метана и воды.

Исходя из особенностей патогенеза, основным в лечении вирусных (осмотических) диарей будет жесткая элиминационная диета. Отсутствие субстрата (нерасщепленных дисахаридов) в просвете кишечника приведет к уменьшению (а нередко и купированию) диарейного синдрома. Иными словами, из рациона больного ребенка должны быть полностью исключены продукты, содержащие углеводы, в том числе коровье молоко. Следует подчеркнуть, что грудное вскармливание (несмотря на содержащийся в грудном молоке молочный сахар) остается приоритетным в питании детей первого года жизни, поскольку материнское молоко является «поставщиком» биологически активных веществ (антител, иммунных комплексов, лизоцима, лактоферрина, sIgA, олигосахаридов, нуклеотидов, цитокинов и т.д.), бифидо-/лактофлоры, повышающих защитные функции детского организма [51,52]. Кроме того, доказана роль материнского молока в профилактике ротавирусных гастроэнтеритов у детей, получающих грудное вскармливание [51].

Классический осмотический тип диареи (связанный с недостатком ферментативной активности кишечника) обычно не способствует формированию обезвоживания. Дети с таким типом диареи, несмотря на сохраняющийся иногда достаточно длительно понос, не теряют в массе.

Таким образом, оценивая общую клинико-эпидемиологическую ситуацию, сложившуюся на сегодняшний день с острыми кишечными инфекциями, мы можем отметить, что в последнее время именно в этой сфере детской инфектологии произошли наиболее заметные изменения. Спектр заболеваний, особенности современной эпидемиологии, понимание механизмов развития диареи способствовали пересмотру традиционного отношения к этой патологии как в диагностическом, так и в терапевтическом плане, что, на наш взгляд, позволит сохранить здоровье и жизнь наших пациентов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Potter J.D.* Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 1: 127–146.
2. *Вишнева Е.А., Омеляновский В.В., Анотонова Е.В. и др.* Роль стереотипов поведения в формировании патологии пищеварительного тракта. Анализ питания школьников Ивановской области. *Педиатр фармакол* 2008; 5: 4: 76–80. (Vishneva E.A., Omel'janovskij V.V., Anotonova E.V. et al. The role of behavioral pathologies in the formation of the digestive tract. Analysis of school feeding Ivanovo region. *Pediatr farmakol* 2008; 5: 4: 76–80.)
3. *Карташева А.Н., Полюсский В.А., Осипова Е.М. и др.* Динамика заболеваемости детей и подростков Северного административного округа Москвы алиментарно-зависимыми болезнями за период 2006–2010 гг. *Вопросы питания* 2012; 4: 24–28. (Kartasheva A.N., Poleskij V.A., Osipova E.M. et al. Dynamics of morbidity in children and adolescents of the Northern Administrative District of Moscow, nutrition-related diseases for the period 2006–2010. *Voprosy pitaniya* 2012; 4: 24–28.)
4. *Fiocchi A., Brozek J., Schunemann H. et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO J* 2010; [http://www.worldallergy.org/publications/WAO\\_DRACMA\\_guidelines.pdf](http://www.worldallergy.org/publications/WAO_DRACMA_guidelines.pdf)
5. *Papadopolou A., Koletzko S., Heuschkel R. et al.* Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis (EoE) in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 1: 107–118.
6. *Nowak-Grzyn A.* Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). <http://www.uptodate.com/contents/food-protein-induced-enterocolitis-syndrome-fpies>
7. *Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф.* Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему. *Вестн Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина* 2014; 12: 1: 110–117. (Ishkova N.S., Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F. Food allergies in children: a modern view on the problem. *Vestn Novosib gos univ. Serija: Biologija, klinicheskaj amedicina* 2014; 12: 1: 110–117.)
8. *Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al.* ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 1: 132–152.
9. *Бельмер С.В., Гасилина Т.В.* Дифференциальная диагностика и общие принципы терапии хронической диареи у детей. *Фарматека* 2011; 1: 54–58. (Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Differential diagnosis and general principles of the treatment of chronic diarrhea in children. *Farmateka* 2011; 1: 54–58.)
10. *Masia R., Peyton S., Lauwers G.Y. et al.* Gastrointestinal biopsy findings of autoimmune enteropathy: a review of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 10: 1319–1329.
11. *Reisinger E., Fritzsche C., Krause R. et al.* Diarrhea Caused by Primarily Non-Gastrointestinal Infections *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 5: 216–222.
12. *Felton J.M., Harries A.D., Beeching N.J. et al.* Acute gastroenteritis: the need to remember alternative diagnoses. *Postgrad Med J* 1990; 66: 1037–1039.
13. *Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В.* Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). *Пособие для врачей.* М 2003; 34. (Uchajkin V.F., Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Sokolova N.V. Acute intestinal infections in children (diagnosis, classification, treatment). *Manual for physicians.* Moscow 2003; 34.)
14. *Farthing M., Salam M., Lindberg G. et al.* Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *World Gastroenterology Organisation* 2012; <http://www.worldgastroenterology.org>
15. Лечение диареи. Учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. ВОЗ 2006; [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/130696/9244593181R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/130696/9244593181R.pdf) (Treatment of diarrhea. A manual for physicians and other senior health workers. WHO 2006; [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/130696/9244593181R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/130696/9244593181R.pdf))
16. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций». [http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/san\\_nor/14513/print\\_page](http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/san_nor/14513/print_page) (Sanitary rules joint venture 3.1.1.3108-13 «Prevention of acute intestinal infections» [http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/san\\_nor/14513/print\\_page](http://36.rospotrebnadzor.ru/documents/san_nor/14513/print_page))
17. *Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S. et al.* Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 3: 331–351.
18. *Olesen B., Neimann J., Böttiger B. et al.* Etiology of Diarrhea in Young Children in Denmark: a Case-Control Study. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 8: 3636–3641.
19. *Жираковская Е.В., Тикунов А.Ю., Курильчиков А.М. и др.* Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске. *Инфекционные болезни* 2013; 11: 2: 31–37. (Zhirakovskaja E.V., Tikunov A.Ju., Kuril'shhikov A.M. et al. The etiological structure of acute intestinal infections in adults in Novosibirsk. *Infekcionnye bolezni* 2013; 11: 2: 31–37.)
20. *Varela G., Batthyány L., Bianco M.N. et al.* Enteropathogens Associated with Acute Diarrhea in Children from Households with High Socioeconomic Level in Uruguay *Int J Microbiol* 2015; 2015: 592953. doi: 10.1155/2015/592953.
21. *Soli K.W., Maure T., Kas M.P. et al.* Detection of enteric viral and bacterial pathogens associated with paediatric diarrhoea in Goroka, Papua New Guinea. *Int J Infect Dis* 2014; 27: 54–58.
22. *Bicer S., Col D., Erdag G.C. et al.* A Retrospective Analysis of Acute Gastroenteritis Agents in Children Admitted to a University Hospital Pediatric Emergency Unit Jundishapur *J Microbiol* 2014; 7: 4: e9148. doi: 10.5812/jjm.9148.
23. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19 марта 2010 г. №21 «О профилактике острых кишечных инфекций». *Российская газета* 2010 (30 апреля); 21. (Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of March 19, 2010 46d. №21 «On prevention of acute intestinal infections.» *Rossijskajagazeta* 2010 (April 30); 21.)
24. *Marignani M., Angeletti S., Delle Fave G.* Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004; 350: 15: 1576–1577.
25. *Ilnyckij A.* Clinical evaluation and management of acute infectious diarrhea in adults. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 599–609.
26. Diarrhoea and vomiting in children: Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years / NICE guidelines [CG84], 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg84>
27. Реализация новых рекомендаций по клиническому ведению диареи. Руководство для лиц, ответственных за принятие решений и программных менеджеров. ВОЗ 2006; [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241594217/ru/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/ru/) (Implementing the new recommendations on the clinical management of diarrhea. Manual for decision makers and program managers. WHO 2006; [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9241594217/ru/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241594217/ru/))
28. *Лобзин Ю.В., Якушин С.Б., Захаренко С.М.* Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей (по материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней). *Методические рекомендации для клиницистов.* КМАХ 2001; 3: 2. (Lobzin Ju.V., Jakushin S.B., Zaharenko S.M. Practical recommendations for the management of patients with infectious diarrhea (based on

- the recommendations of the American Society for Infectious Diseases). Guidelines for Clinicians. КМАН 2001; 3: 2.)
29. Мальный В.П. Общая характеристика острых кишечных инфекций. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2010; 7: 14–30. (Malyj V.P. General characteristics of acute intestinal infections. Klinicheskaja immunologija. Allergologija. Infektologija 2010; 7: 14–30.)
  30. Diarrhoeal disease – UNICEF STATISTICS.
  31. <http://data.unicef.org/child-health/diarrhoeal-disease>
  32. Сундуков А.В., Аликеева Г.К., Кожневникова Г.М. и др. Диарея путешественников. Лечащий врач 2010; 10: 34–39. (Sundukov A.V., Alikeeva G.K., Kozhevnikova G.M. et al. Traveler's diarrhea. Lechashhij vrach 2010; 10: 34–39.)
  33. Gilger M.A. Pathogenesis of acute diarrhea in children. <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-diarrhea-in-children>
  34. Lee W.S., Ismail Z., Chai P.F. et al. Guidelines on the management of acute diarrhoea in children, 2011; [http://www.acadmed.org.my/view\\_file.cfm?fileid=394](http://www.acadmed.org.my/view_file.cfm?fileid=394)
  35. Ogilvie I., Khoury H., Goetghebeur M.M. et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. BMC Infect Dis 2012; 19: 12–62.
  36. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. et al. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 81–184. [http://www.espghan.org/fileadmin/user\\_upload/guidelines\\_pdf/Hep\\_Nutr/ESPGHAN\\_ESPID\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Management\\_of\\_Acute\\_diarrhea\\_JPGN2008.pdf](http://www.espghan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Hep_Nutr/ESPGHAN_ESPID_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_diarrhea_JPGN2008.pdf)
  37. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 г.». [http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd\\_2013\\_dlya-sayta.pdf](http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf) (State report «On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2013». [http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd\\_2013\\_dlya-sayta.pdf](http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf))
  38. Abba K., Sinfield R., Hart A. et al. Pathogens associated with persistent diarrhoea in children in low and middle income countries: systematic review. BMC Infect Dis 2009; 9: e88.
  39. Xiang J.Y., Li D.D., Ma X. et al. Etiological study of human bocavirus 1–4 in children with acute diarrhea in Lanzhou, China. Bing Du Xue Bao 2014; 30: 4: 402–407.
  40. Zhang Y., Zhao Y., Ding K. et al. Analysis of bacterial pathogens causing acute diarrhea on the basis of sentinel surveillance in Shanghai, China, 2006–2011. Jpn J Infect Dis 2014; 67: 4: 264–268.
  41. Patel M., Pitzer V., Alonso W.J. et al. Global Seasonality of Rotavirus Disease. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 4: 134–147.
  42. Glass R.I., Parashar U., Patel M. et al. The Control of Rotavirus Gastroenteritis in The United States. Trans Am Clin Climatol Assoc 2012; 123: 36–53.
  43. Mbuh F.A., Armah G.E., Omilabu S.A. et al. Molecular epidemiology of group A human rotaviruses in North West region, Cameroon. Pan Afr Med J 2012; 12: 108.
  44. Mbuh F.A., Armah G.E., Omilabu S.A. et al. Molecular epidemiology of group A human rotaviruses in North West region, Cameroon. Pan Afr Med J 2012; 12: 108.
  45. Rackoff L.A., Bok K., Green K.Y. et al. Epidemiology and Evolution of Rotaviruses and Noroviruses from an Archival WHO Global Study in Children (1976–79) with Implications for Vaccine Design. PLoS One 2013; 8: 3: 59394.
  46. Khoury H., Ogilvie I., Khoury A. et al. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population. BMC Infect Dis 2011; 11: 9.
  47. Wanke K.A. Epidemiology and causes of acute diarrhea in resource-rich countries. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-causes-of-acute-diarrhea-in-resource-rich-countries>
  48. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гутор И.А. и др. Этиологическая структура острых инфекционных диарей у детей и взрослых. Практическая медицина 2012; 56: 13–15. (Khaliullina S.V., Anohin V.A., Gutor I.A. et al. The etiological structure of acute infectious diarrhea in children and adults. Prakticheskaja medicina 2012; 56: 13–15.)
  49. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. Журн инфектол 2014; 6: 1: 60–66. (Luk'janova A.M., Behтерева M.K., Ptichnikova N.N. Clinical and epidemiological characteristics of viral diarrhea in children. Zhurn infektol 2014; 6: 1: 60–66.)
  50. Jiang B., Snipes-Magaladi L., Dennehy P. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10: 995–1001.
  51. Oprins J.C., Meijer H.P., Groot J.A. TNF-alpha potentiates the ion secretion induced by muscarinic receptor activation in HT29cl.19A cells. Am J Physiol Cell Physiol 2000; 278: 3: 463–472.
  52. Agostoni C., Braegger C., Decsi T. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition: Breastfeeding. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 1: 112–125.
  53. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Утверждена на XVI Съезде педиатров России (февраль 2009 г.). <http://www.nczd.ru/nacprog.pdf> (The national program to optimize feeding infants in the Russian Federation. Adopted at the XVI Congress of Pediatricians of Russia (February 2009). <http://www.nczd.ru/nacprog.pdf>)

Поступила 18.05.15