ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПОСЛЕ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

К.Д. Ермоленко^{1,2}, Н.В. Гончар^{1,3}, Ю.В. Лобзин^{1,3,4}, С.Г. Григорьев^{1,4}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Predictors of formation of functional disorders of gastrointestinal tract after norovirus infection IN CHILDREN

K.D. Ermolenko^{1,2}, N.V. Gonchar^{1,3}, Yu.V. Lobzin^{1,3,4}, S.G. Grigoriev^{1,4}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Petersburg, Russia

Резюме

Цель работы – разработка информационно значимой математико-статистической модели прогноза развития функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей, перенесших норовирусную инфекцию.

На основании данных наблюдения 55 детей с норовирусной инфекцией (НВИ) в возрасте от 1 года до 7 лет (средний возраст $2,8 \pm 0,2$ лет; мальчиков – 25, девочек – 30) в условиях стационара и динамического диспансерного наблюдения реконвалесцентов в катамнезе в течение 12 мес. предложена математическая дискриминантная модель прогноза формирования постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) с целью последующей их профилактики. Статистически достоверные различия прогноза «наличие вероятности развития ФРЖКТ» и «отсутствие вероятности развития ФРЖКТ» были обнаружены по следующим признакам: длительность сохранения симптомов НВИ ($p=0,056$), обнаружение высокого содержания УПМ (в титрах не менее $5 \lg$ КОЕ/г) в составе микробиоты кишечника ($p=0,02$), выявление синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке ($p=0,001$). Указанные признаки можно рассматривать в качестве детерминант вероятности развития ФРЖКТ. Созданная модель основана на доступных для определения, информативных клинико-лабораторных признаках, характеризующих тяжесть заболевания и состояние микробиоты кишечника больных НВИ. Информационная способность статистически значимой модели ($p<0,01$) составляет 86,8 %.

Ключевые слова: норовирусная инфекция, дети, прогнозирование, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта.

Abstract

The purpose of the work is the development of an informationally significant mathematical and statistical model for predicting the development of functional disorders of the gastrointestinal tract in children after a norovirus infection.

55 children with norovirus infection aged 1 to 7 years (mean age $2,8 \pm 0,2$ years, boys – 25, girls – 30) in a hospital and within 12 months after acute infection were observed due to development of a mathematical discriminant model of the prognosis for the formation of functional disorders of the gastrointestinal tract (FDGIT) with the purpose of their subsequent prevention. Statistically significant differences in the prognosis «probability of development of FDGIT» and «the lack of probability of FDGIT» were found on the following grounds: duration of preservation of norovirus infection symptoms ($p=0,056$), detection of opportunistic microorganisms in the intestinal microbiota in titles not less than $5 \lg$ CFU/g ($p=0,02$), detection of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine ($p=0,001$). These signs can be considered as a determinant of the probability of development of FDGIT. This model based on the available definition of informative clinical and laboratory signs characterizing the severity of the disease and the state of the intestinal microbiota of patients with norovirus infection. The information capacity of a statistically significant model ($p<0.01$) is 86,8 %.

Key words: norovirus infection, children, prognosis, functional disorders of the gastrointestinal tract.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется более 1 млрд диарейных заболеваний. Во всех регионах мира основной причиной острых кишечных инфекций в 49–67% случаев являются возбудители вирусной природы [1]. Перед здравоохранением развивающихся и развитых стран стоит задача по совершенствованию профилактики, снижению заболеваемости, смертности и неблагоприятных последствий кишечных инфекций [2–4].

В условиях широкого внедрения вакцинации от ротавирусной инфекции лидирующей причиной инфекционных диарей становится норовирусная инфекция (НВИ), на долю которой даже в развитых странах приходится не менее 20% острых гастроэнтеритов у детей. В этиологической структуре летальности от кишечных инфекций норовирусы занимают третье место, уступая только ротавирусам и шигеллам. По сведениям ВОЗ, в 2013 г. от норовирусных гастроэнтеритов погибло более 71 тыс. детей [5]. Установлено, что напряженность постинфекционного иммунитета у реконвалесцентов НВИ, вызванной отдельными генотипами возбудителя, недостаточно высокая, что может способствовать повторному инфицированию [6]. Повышенное внимание к проблеме вирусных диарей у детей, в частности к НВИ, объясняется не только сохранением высокой заболеваемости, но также повсеместным ростом функциональной гастроэнтерологической патологии у реконвалесцентов [7].

Поэтому решение задачи по созданию методов прогнозирования развития постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) у детей дошкольного возраста — основного контингента больных вирусными диарейными заболеваниями представляет практическую и теоретическую значимость.

Цель исследования — разработка информационно значимой математико-статистической модели прогноза развития функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей, перенесших норовирусную инфекцию.

Материалы и методы

Проведено проспективное контролируемое клиническое исследование по типу «случай — контроль». В период 2015–2016 гг. в отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней наблюдали 55 детей с норовирусной инфекцией (НВИ) в возрасте от 1 года до 7 лет (средний возраст $2,8 \pm 0,2$ лет), из них мальчиков — 25 (45,5%), девочек — 30 (54,5%) ($p > 0,05$).

Подтверждение диагноза НВИ, исключения сочетанных инфекций другой этиологии осуществ-

ляли по данным ПЦР исследования фекалий. Оценку тяжести инфекционного процесса осуществляли с применением интегральной шкалы Кларка, основанной на определении степени выраженности и длительности сохранения диспептических симптомов, признаков интоксикации и дегидратации в балльном эквиваленте. Оценивали показатели клинического и биохимического анализа крови. Исследование микробиоты кишечника производили в острый период заболевания (4–7-е сутки болезни) методом ПЦР в реальном времени с применением набора реактивов Колонофлор-16 с количественным (lg КОЕ/г) определением общей бактериальной массы, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Escherichia coli* spp., *Clostridium difficile*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*. Оценивали данные копрограмм, выявляя воспалительные изменения и учитывая их сочетание с избыточным ростом (титр не менее 5 lg КОЕ/г) условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). С целью выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке на третьей неделе заболевания пациентам проводили водородный дыхательный тест с помощью газоанализатора Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания).

Критерии исключения пациентов из исследования: заболевания органов пищеварения в анамнезе, белково-энергетическая недостаточность 2–3 степени; клинически значимые отклонения лабораторных параметров, указывающих на неизвестное заболевание или требующих дополнительного клинического обследования; клинически значимые аллергические реакции в анамнезе; клинически тяжелые неврологические, сердечно-сосудистые, почечные, иммунные и прочие заболевания в анамнезе.

В остром периоде НВИ пациенты находились в круглосуточном стационаре, проходили обследование и получали комплексную терапию, включающую регидратацию, сорбенты, пробиотики, ферментные препараты, симптоматические средства (антипиретики, прокинетики и др.). В периоде ранней реконвалесценции пациенты продолжали лечение и обследование в дневном стационаре.

После клинического выздоровления и выписки из стационара проводили наблюдение реконвалесцентов в течение 12 мес. в клинико-диагностическом центре Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. В процессе наблюдения детей выявляли постинфекционные ФРЖКТ. Оценку результатов наблюдения осуществляли с учетом Римских критериев IV [8, 9]. При анализе материалов исследования диагностированные клинические варианты ФРЖКТ

отдельно не рассматривали, они были объединены в одну рубрику в соответствии с подходом, применяемым в международных публикациях. Детей, сформировавших и не сформировавших ФРЖКТ в катамнезе, выделили соответственно в группы «ФРЖКТ+» и «ФРЖКТ-».

Создание прогноза формирования ФРЖКТ у детей, перенесших НВИ, основывалось на статистической обработке данных анамнеза и клинико-лабораторных показателей. Формирование машиночитаемой матрицы данных результатов исследования осуществлялось в табличном редакторе Excel. Для статистической обработки данных и расчета прогностической модели использовали специализированный пакет прикладных программ Statistica for Windows. Формат представления средних значений – $M \pm m$. Для определения факторов, детерминирующих формирование постинфекционных ФРЖКТ у реконвалесцентов НВИ, был использован дискриминантный анализ [10]. Данный метод многомерной статистики, в частности вариант пошагового отбора, обеспечил расчет линейных дискриминантных функций: $LD\Phi_1$ – отсутствие развития ФРЖКТ в катамнезе («ФРЖКТ-») и $LD\Phi_2$ – наличие развития ФРЖКТ («ФРЖКТ+») на основе наиболее информативных признаков.

Результаты и обсуждение

Анализ данных эпидемиологического анамнеза наблюдаемых пациентов показал, что контакт с больными в детском коллективе имел место у 11 детей (20%), контакт с больными из семейных очагов – у 6 (9,2%), развитие инфекции вскоре после приема пищи в местах общественного питания было отмечено у 12 (21,8%). Выезд за пределы Санкт-Петербурга и Ленинградской области непосредственно перед заболеванием был выявлен у 7 (12,7%) детей. У 15 (23,7%) пациентов развитию НВИ предшествовало посещение торговых центров, у 4 (7,2%) – плановое посещение поликлиник и медицинских центров.

Оценка особенностей преморбидного фона выявила отягощенный перинатальный анамнез у 3 (5,5%) детей, раннее искусственное вскармливание – у 5 (9,1%), частые респираторные инфекции – у 7 (12,7%), отягощенную наследственность по заболеваниям органов пищеварения – у 3 (5,5%), низкий социальный статус – у 5 (9,1%).

Большинство пациентов ($n = 47$; 85,5%) поступали в стационар в первые 12–36 ч болезни (в среднем через $1,1 \pm 0,3$ сут). У 45 (81,8%) детей общее состояние при поступлении было расценено как среднетяжелое, у 1 (0,4%) ребенка – как тяжелое, у 9 (16,4%) – как легкое. Средний показатель тяжести НВИ по интегральной шкале Кларка у наблюдаемых больных составил $10,9 \pm 0,7$ балла.

В клинической картине НВИ отмечали лихорадку у 52 (94,5%) больных в течение $3,0 \pm 1,3$ сут, тошноту – у 52 (94,5%), рвоту – у 49 (89,1%) с частотой $6,1 \pm 1,2$ раз/сут, диарею – у 29 (52,7%) с частотой $5,3 \pm 1,2$ раз/сут в течение $2,1 \pm 1,1$ сут, боли в животе – у 46 (83,6%).

При оценке результатов гемограмм у пациентов НВИ обращало на себя внимание частое выявление повышенного общего уровня лейкоцитов, относительного и абсолютного уровня нейтрофилов ($n = 21$; 38,2%), а также повышение уровня СОЭ ($n = 16$; 29,1%). В биохимическом анализе крови у трети пациентов ($n = 17$; 30,9%) отмечали снижение уровня глюкозы сыворотки крови. Повышение значений печеночных трансаминаз, СРБ, мочевины и креатинина наблюдали у единичных пациентов, и эти изменения были незначительными.

По данным копрологического исследования, у 32 (58,2%) больных признаки нарушения переваривания пищи в виде умеренной стеатореи отмечали у 23 (41,8%) и креатореи у 17 (30,9%) детей. Лейкоциты в кале (более 10 клеток в поле зрения) были обнаружены у 6 (10,9%) детей. Эритроциты в копрограмме и визуальные признаки патологических примесей геморрагического характера в стуле не выявляли.

У 9 (16,4%) пациентов с абдоминальным болевым синдромом было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по данным которого признаки избыточного газообразования в кишечнике выявляли у 7 (12,7%) детей и признаки дискинезии желчевыводящих путей – у 4 (7,3%).

Динамическое наблюдение реконвалесцентов НВИ в катамнезе позволило диагностировать ФРЖКТ у 9 (16,4%) из них.

Для создания модели прогнозирования формирования постинфекционных ФРЖКТ по результатам анализа клинико-лабораторных показателей, характеризующих течение НВИ, у 55 детей, разделенных на группы «ФРЖКТ+» ($n = 9$) и «ФРЖКТ-» ($n = 46$), были сформированы таблицы частоты и выраженности изучаемых признаков (табл. 1).

Сравнимые группы были сопоставимы по полу ($p = 0,94$) и возрасту ($p = 0,41$). Высокие уровни различий групп «ФРЖКТ+» и «ФРЖКТ-» (в пользу «ФРЖКТ-») были обнаружены по следующим признакам: длительность сохранения симптомов НВИ ($p = 0,056$), выявление избыточного содержания УПМ (титр не менее $5 \lg$ КОЕ/г) в составе микробиоты кишечника ($p = 0,001$), частота выявления СИБР ($p = 0,02$), что свидетельствовало о значимости тяжести НВИ и нарушений микробиоты кишечника в формировании постинфекционной функциональной гастроэнтерологической патологии.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные особенности НВИ
у детей в зависимости от формирования
в катамнезе ФРЖКТ**

Исследуемые признаки	ФРЖКТ + (n = 9)	ФРЖКТ – (n = 46)	Достоверность различий, p
Возраст, лет	3,1±0,7	2,8±0,4	0,41
Доля девочек, %	55,6%	54,3%	0,94
Тяжесть НВИ (индекс Кларка), баллы	12,1±1,5	10,8±0,7	0,15
Длительность сохранения симптомов НВИ, сут	8,3±1,6	5,3±0,5	0,056
Частота развития диареи, %	55,5%	32,6%	0,25
Частота применения антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе, %	21,7%	35,7%	0,31
Уровень Bifidobacterium spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	6,7±1,3	7,9±1,1	0,12
Уровень E. coli spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	6,3±1,1	7,7±0,9	0,19
Частота выявления УПМ в составе микробиоты кишечника в титрах не менее 5 lg КОЕ/г, %	63,6%	36,4	0,02
Частота выявления СИБР, %	77,7%	14,1%	0,001

В результате проведенного математико-статистического анализа в полученную дискриминантную модель прогноза развития постинфекционных ФРЖКТ по данным обследования 55 детей, реконвалесцентов НВИ, вошли признаки, указанные в таблице 2.

Все признаки созданной модели имели достаточный уровень значимости, три признака характеризовали состояние микробиоты кишечника в остром периоде НВИ, одной из наиболее распространенных кишечных инфекций у детей [11]. Высокая прогностическая информативность уровня Bifidobacterium spp. и E.coli spp. в составе микробиоты кишечника свидетельствует о протективной роли оптимального количества симбиотических микроорганизмов в остром периоде НВИ в предупреждении запуска серии патогенетических процессов формирования ФРЖКТ. И напротив, увеличение содержания УПМ в составе микробиоты кишечника в остром периоде НВИ,

так же, как и наличие СИБР в периоде реконвалесценции, создавали условия, способствующие моторным нарушениям, развитию и поддержанию гиперсенситивности слизистой оболочки кишечника, а также минимальным воспалительным изменениям последней [12]. Среди клинических показателей, оказывающих влияние на прогноз формирования ФРЖКТ, наибольшее значение имела длительность сохранения симптоматики НВИ, в частности интоксикационного синдрома и рвоты.

Таблица 2

**Признаки, вошедшие в модель прогноза
развития постинфекционных ФРЖКТ
у реконвалесцентов НВИ, их коэффициенты
и уровни значимости**

Наименование признаков и степень их выраженности	Коды признаков	Коэффициенты модели		Уровень значимости, p
		ЛДФ ₁	ЛДФ ₂	
Длительность сохранения симптомов НВИ, сут	X ₁	1,69	1,01	0,03
Уровень E. coli spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	X ₂	6,65	5,18	0,006
Уровень Bifidobacterium spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	X ₃	7,72	5,92	0,01
Выявление УПМ в составе микробиоты кишечника в титрах не менее 5 lg КОЕ/г: есть – 1, нет – 2	X ₄	-8,74	2,57	0,001
Константы		-67,29	-43,67	

Таким образом, было получено подтверждение практической значимости исследования микробиоты кишечника в остром периоде НВИ, в том числе диагностики СИБР в периоде реконвалесценции, для построения прогноза развития постинфекционных ФРЖКТ с целью их профилактики на основе последовательного проведения комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий.

Прогноз формирования постинфекционных ФРЖКТ у реконвалесцентов НВИ определяли по следующим формулам:

$$\text{ЛДФ}_1 = -67,29 + 1,69X_1 + 6,65X_2 + 7,72X_3 - 8,74X_4,$$

$$\Delta\Phi_2 = -43,67 + 1,01X_1 + 5,18X_2 + 5,92X_3 + 2,57X_4,$$

где значения переменных $X_1 - X_4$ соответствуют числовым значениям выраженности признаков (см. табл. 2).

По результатам расчета линейных дискриминантных функций определяют более вероятный вариант прогноза: при $\Delta\Phi_1 > \Delta\Phi_2$ более вероятным считают отсутствие формирования ФРЖКТ у больных НВИ в катанезе; в случае $\Delta\Phi_1 < \Delta\Phi_2$ делается противоположный вывод [10].

Оценка качества созданной модели показала, что классификационная способность составила 86,8% (95,7% для положительного результата, 77,7% — для отрицательного). Безошибочность модели составляет 86,8%. При этом более высокую чувствительность модель демонстрирует в отношении группы «ФРЖКТ–» и несколько меньшую, но вполне достаточную, в отношении группы «ФРЖКТ+». Статистическая значимость модели оказалась более 99% ($p < 0,01$) (табл. 3).

Заключение

В результате многофакторного математико-статистического анализа получена математико-статистическая модель, которая может служить существенной помощью в прогнозировании развития постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей дошкольного возраста с целью последующей их профилактики. Статистически достоверные различия прогноза «наличие вероятности развития ФРЖКТ» и «отсутствие вероятности развития ФРЖКТ» были обнаружены по следующим признакам: длительность сохранения симптомов НВИ ($p = 0,056$), выявление высоких титров УПМ в составе микробиоты кишечника ($p = 0,02$), диагностика СИБР ($p = 0,001$). Указанные признаки можно рассматривать в качестве детерминант вероятности развития ФРЖКТ. Созданная модель прогноза основана на доступных для определения информативных клинико-лабораторных признаках, характеризующих тяжесть заболевания и состояние микробиоты кишечника больных НВИ. Информационная способность статистически значимой модели ($p < 0,01$) составляет 86,8%.

Литература

1. WHO. World health statistics 2010. — WHO, 2010.
2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. PLoS One. 2013; 8(9): e72788.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013; 380(9859): 2095-128.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. MMWR. 2008; 57(46): 1255.
5. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014; 14(8): 725-30.
6. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. Emerg Infect Dis. 2001; 7(1): 82.
7. Nataro JP. Hot Topics in Infection and Immunity in Children. Springer: New York. 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.
8. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. J Gastrointest. Liver Dis. 2006; 15(3):237–41.
9. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1456-68.e2.
10. Junkerov V.I., Grigoriev S.G., Rezvantsev M.V. Mathematical and statistical processing of medical research data, 3-rd ed., add. Spb.: VMedA, 2011. 318 p.
11. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 22–32.
12. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2009; 136:1979-88.

References

1. WHO. World health statistics 2010. — WHO, 2010.
2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. PLoS One. 2013; 8(9): e72788.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013; 380(9859): 2095-128.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. MMWR. 2008; 57(46): 1255.
5. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014; 14(8): 725-30.

Таблица 3

Классификация детей, перенесших НВИ, по признаку «отсутствие развития ФРЖКТ» и «наличие развития ФРЖКТ» в катанезе с помощью модели прогноза и наблюдавшиеся исходы

Исходы	Прогнозируемые			Прогнозируемая вероятность исходов, %	
	Наблюдавшиеся	Отсутствие развития ФРЖКТ	Наличие развития ФРЖКТ		Всего детей
Отсутствие развития ФРЖКТ		44	2	46	95,7%
Наличие развития ФРЖКТ		2	7	9	77,8%
Всего в прогнозе		46	9	55	86,8%

6. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(1): 82.
7. Nataro JP. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children*. Springer: New York. 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.
8. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest. Liver Dis*. 2006; 15(3):237–41.
9. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1456-68.e2.
10. Junkerov V.I., Grigoriev S.G., Rezvantsev M.V. *Mathematical and statistical processing of medical research data*, 3-rd ed., add. SPb.: VMedA, 2011. 318 p.
11. Ermolenko K.D., Lobzin YU. V., Gonchar N.V. Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention // *Journal of infectology*. — 2015. — Т. 7. — №. 3. — S. 22-32.
12. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009; 136:1979-88.

Авторский коллектив:

Ермоленко Константин Дмитриевич — очный аспирант Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; научный сотрудник отдела идентификации патогенов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: +7-952-371-28-80, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Гончар Наталья Васильевна — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-369-32-97, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, старший научный сотрудник кафедры автоматизации управления и военной медицинской статистики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru