

УДК 616.336.3/.36:579.222/.842.16]616-053.31/.36

DOI: 10.12737/article\_5a24cd3713fea5.15038282

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА НА ФОНЕ ВЫСОКОЙ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ПЛОТНОСТИ БАКТЕРИЙ РОДА *KLEBSIELLA*

Е.В.Григорова<sup>1</sup>, У.М.Немченко<sup>1</sup>, Е.И.Иванова<sup>1</sup>, Н.М.Шабанова<sup>1</sup>, М.В.Савелькаева<sup>1</sup>, Л.В.Сердюк<sup>1</sup>,  
Н.Л.Белькова<sup>1,2</sup>, Л.В.Рычкова<sup>1</sup>, Л.Ф.Шолохов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

<sup>2</sup>Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3

### РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установить особенности микробиоценоза толстого кишечника при вегетации бактерий рода *Klebsiella* у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта в разных возрастных периодах первого года жизни. Материалом для исследования послужили 210 копрологических проб, выделенных у детей первого года жизни с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта обоих полов, при индикации в них бактерий рода *Klebsiella* в титре  $10^5$ - $10^8$  КОЕ/г. Дети были распределены по возрасту на три группы: первая – дети от 1 до 3 месяцев, вторая – дети от трех до шести месяцев, третья – дети от 6 до 12-ти месяцев жизни. Все обследуемые были разделены на две группы сравнения, в зависимости от вида выделяемых клебсиелл – *K. pneumoniae* (n=105) и *K. oxytoca* (n=105). Исследования микрофлоры толстого кишечника проводили по стандартной методике, оценка результатов – в соответствии с ОСТ. Выделенные микроорганизмы идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам. В результате исследования у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта наблюдали дисбиотические нарушения третьей степени, осложнённые пролиферацией бактерий рода *Klebsiella*, особенно таким диагностически значимым бактериальным агентом, как *K. oxytoca*. Показано, что наиболее критическим для развития данных нарушений у детей первого года жизни является возраст 3-6 месяцев. Длительная персистенция бактерий рода *Klebsiella* в высоком титре ( $10^5$ - $10^8$  КОЕ/г) в толстом кишечнике у детей первого года жизни диктует необходимость проведения селективной деконтаминации клебсиелл из микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: микрофлора толстого кишечника, *Klebsiella* spp., функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, дети первого года жизни.

### SUMMARY

FEATURES OF LARGE INTESTINE  
MICROBIOCENOSIS IN INFANTS WITH  
FUNCTIONAL DISORDERS OF  
GASTROINTESTINAL TRACT AGAINST HIGH  
POPULATION DENSITY OF BACTERIA OF THE

### GENUS *KLEBSIELLA*

E.V.Grigorova<sup>1</sup>, U.M.Nemchenko<sup>1</sup>, E.I.Ivanova<sup>1</sup>,  
N.M.Shabanova<sup>1</sup>, M.V.Savelkaeva<sup>1</sup>, L.V.Serdyuk<sup>1</sup>,  
N.L.Bel'kova<sup>1,2</sup>, L.V.Rychkova<sup>1</sup>, L.F.Sholokhov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center for Family Health and Human  
Reproduction Problems, 16 Timiryazeva Str., Irkutsk,  
664003, Russian Federation

<sup>2</sup>Limnological Institute of Siberian Branch of the  
Russian Academy of Sciences, 3 Ulan-Batorskaya Str.,  
Irkutsk, 664033, Russian Federation

The aim of the research was to determine the features of large intestinal microbiocenosis during the vegetation of bacteria of the genus *Klebsiella* in children with functional disorders of the gastrointestinal tract in different age periods of the first year of life. The material for the study is based on 210 coprological samples isolated from infants of both sexes with functional disorders of the gastrointestinal tract and indication of *Klebsiella* spp. in the titer of  $10^5$ - $10^8$  CFU/g. The children were grouped according to the age: 1<sup>st</sup> – children from 1 to 3 months old, 2<sup>nd</sup> – children from three to six months old, 3<sup>rd</sup> – children from 6 to 12 months old. All of them were divided into two groups for comparison, depending on the type of isolated *Klebsiella* species: *K. pneumoniae* (n=105) and *K. oxytoca* (n=105). The investigation of the intestinal microflora was performed in accordance with conventional methodology, and the assessment of the results was done according to Industry Standard. Identified bacteria were divided by their morphologic, tinctorial, cultural and biochemical properties. As a result of the study, dysbiotic disturbances of the 3<sup>rd</sup> degree were observed in children, complicated by the proliferation of bacteria of the genus *Klebsiella*, especially by its diagnostically important bacterial agent *K. oxytoca*. Most critical for the development of functional disorders of the gastrointestinal tract for the children of the first year of life is the age of 3-6 months. Long-term persistence of the *Klebsiella* spp. in high titer ( $10^5$ - $10^8$  CFU/g) in the large intestine of the children with functional disorders of the gastrointestinal tract dictates the need for selective decontamination of the *Klebsiella* from the gut microbiota.

Key words: microflora of the large intestine, *Klebsiella* spp., functional disorders of the gastrointestinal tract, children of the first year of life.

Как известно, первый год жизни ребенка является важным и серьезным этапом в становлении стабильного кишечного микробиоценоза. Процесс становления нормальной бактериальной флоры кишечного биотопа начинается сразу же после рождения ребенка. Основными факторами, обеспечивающими этот процесс у детей, являются: первичная колонизация, толерантность, основные системы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), грудное молоко, пробиотики [11]. Факторами, оказывающими негативное воздействие на формирование микробного фона в толстом кишечнике являются: искусственное вскармливание, лекарственные средства, внутрибольничная среда и др. [1–3, 12]. У грудных детей нормальная бактериальная флора кишечника находится в динамическом равновесии и не вызывает заболеваний. Известно, что в поддержании гомеостаза микробиоценоза толстого кишечника большое значение имеет состояние слизистой оболочки ЖКТ, которая, как и кожа, являясь барьером, отражает негативное воздействие условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Таким образом, при фиксации на эпителии слизистой оболочки толстого кишечника представители нормальной бактериальной флоры образуют пристеночный слой, обеспечивающий колонизационную резистентность организма [9]. Однако, равновесие флоры может нарушаться, и УПМ могут стать причиной патологических процессов, при которых микробиоценоз кишечника будет характеризоваться неустойчивостью, связанной с микробной сукцессией УПМ, приводящей к неадекватному иммунному ответу организма и развитию функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ) [5]. Нередко цепь таких явлений в кишечнике при ФН ЖКТ замыкается в «порочный круг», в результате которого организм не может без помощи извне выйти из этого состояния [10]. Одним из бактериальных агентов кишечного биоценоза, ломающим защитные механизмы организма, могут быть бактерии рода *Klebsiella*, обладающие комплексом факторов патогенности, присущих семейству *Enterobacteriaceae*, и способных за счет этого не только к длительному нахождению в ЖКТ, но и к транслокации в несвойственные биотопы организма хозяина [4]. *Klebsiella* spp. высеваются из кишечника у детей первого года жизни с ФН ЖКТ с высокой частотой (до 60% случаев), приводя к появлению выраженных микробиологических нарушений микробиоты кишечника [5].

Цель исследования – установить особенности микробиоценоза толстого кишечника на фоне высокой популяционной плотности бактерий рода *Klebsiella* у детей с ФН ЖКТ в разных возрастных периодах первого года жизни.

#### Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служили фекалии 210 детей первого года жизни с ФН ЖКТ обоих полов при индикации в них бактерий рода *Klebsiella* в титре  $10^5$ - $10^8$  КОЕ/г. Бактериальная флора микробиоценоза толстого кишечника, выделенная как у мальчиков, так

и у девочек достоверно не отличалась ( $p > 0,05$ ), что позволило их объединить в одну группу ( $n=210$ ). Дети были распределены по возрасту на следующие группы: первую группу составили дети от 1 до 3 месяцев, вторую группу – дети от 3 до 6 месяцев, в третью группу – дети от 6 до 12 месяцев жизни. Также все обследуемые были разбиты на 2 группы сравнения, в зависимости от вида выделяемых клебсиелл – *K. pneumoniae* ( $n=105$ ) и *K. oxytoca* ( $n=105$ ). Учитывая, что у здоровых детей *Klebsiella* spp. в норме может присутствовать в концентрации менее  $10^4$  КОЕ/г, сравнение исследуемых групп детей у которых *Klebsiella* spp. детектируется в концентрации более  $10^5$  КОЕ/г с группой здоровых детей было нецелесообразным.

В соответствии с ОСТ (Отраслевой Стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». ОСТ 91500.11.0004-2003. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003) у всех детей ( $n=210$ ) клинически отмечали следующие симптомы: запоры в 14,3% случаев, «неустойчивый» стул в 75,2% случаев. Периодические колики выявлены в 74,8% случаев. Метеоризм часто сопровождал колики и наблюдался у 78,6% детей. Срыгивания после кормления в объеме более 1 чайной ложки (5 мл), повторяющиеся до 5-8 раз в день, встречались у трети наблюдаемых младенцев – в 31,9% случаев.

Исследование проводилось на базе клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск). В работе с исследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, в редакции, Бразилия, октябрь 2013) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Исследования микрофлоры толстого кишечника проводили по стандартной методике, оценка результатов – в соответствии с ОСТ. Выделенные микроорганизмы идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим свойствам с использованием API-систем «bioMérieux» (Франция).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Excel из пакета MS Office 2007, Statistica 6.1.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Микробиологический пейзаж кишечника у всех детей с ФН ЖКТ характеризовался нарушениями количественного и качественного состава микроорганизмов толстой кишки, в том числе были обнаружены изменения в составе индигенной микробиоты в зависимости от возрастного периода и видовой принадлежности выделенных штаммов клебсиелл. Оценка резидентной микрофлоры производилась по трем основным интегративным показателям: дефицит бифидобактерий, компенсаторное увеличение титра лактобактерий, диссоциация эшерихий по способности ферментировать лактозу (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика основных представителей индигенной микробиоты толстого кишечника у детей первого года жизни при выделении бактерий рода *Klebsiella* (%)

Параметр	Дефицит бифидобактерий			Сверхнормативное к-во лактобацилл			Дефицит <i>E.coli</i> с НФС		
	1-3 мес.	3-6 мес.	6-12 мес.	1-3 мес.	3-6 мес.	6-12 мес.	1-3 мес.	3-6 мес.	6-12 мес.
При выделении <i>K. pneumoniae</i> (n=105)	93,9	95,0	30,3	97,0	100	39,4	48,5	12,8	0
При выделении <i>K. oxytoca</i> (n=105)	100	45,9	100	100	97,3	97,0	0	0	15,2

С увеличением возраста у детей с ФН ЖКТ при выделении штаммов *K. pneumoniae* отмечали изменение количественных показателей по всем трём позициям – содержание бифидобактерий, лактобацилл и *Escherichia coli* с нормальными ферментативными свойствами (НФС) – относительно физиологических нормативов по ОСТу.

При выделении штаммов *K. pneumoniae* бифидобактерии в концентрации менее 10<sup>10</sup> КОЕ/г (дефицит) уменьшалось с 93,9±4,2% у детей первых трех месяцев до 30,3±7,9% случаев к 6-12 месяцам (p<0,05), равно как и сверхнормативное (в концентрации более 10<sup>7</sup> КОЕ/г) содержание лактобактерий – с 97,0±2,9% у детей 1-3 месяцев до 39,4±8,5% случаев в группе детей 6-12 месяцев. Следует отметить, что дефицитное состояние *Escherichia coli* с НФС в начальном возрастном периоде (1-3 месяца) регистрировали в 48,5±8,7% случаев, к 6 месяцам произошло снижение частоты регистрации признака до 12,0±5,3%, а к 1 году полностью нивелировалось.

При выделении бактерий *K. oxytoca* наблюдали обратную ситуацию: с увеличением возраста ребенка частота встречаемости дефицитных показателей бифидобактерий не уменьшалась и достигала 100% в первой и третьей группах, при этом в третьей группе (6-12 месяцев) отмечали дефицит *E. coli* с НФС (у

15,2±6,2% детей) и сверхнормативное количество лактобактерий (более 10<sup>7</sup> КОЕ/г) – у 97,0±2,9% обследованных.

У детей в возрасте от 1 до 6 месяцев (первая и вторая группы) совместно с *K. pneumoniae* вегетировали следующие микроорганизмы-симбионты: *Enterococcus* spp. – в рамках нормативных показателей (10<sup>5</sup>-10<sup>7</sup> КОЕ/г), однако с гемолитической активностью (ГА) – по 9,1±4,9% в первой и 7,7±4,2% во второй группе; *E. coli* с ГА (в 15,1±6,2% и 7,7±4,2% случаев, соответственно); *E. coli* со слабой ферментативной активностью (СФА) с частотой встречаемости более 10% от общего количества кишечной палочки у 45,5±8,6% детей первой группы и 46,2±7,9% детей второй группы; *S. aureus* в 9,1±5,0% и 12,8±5,3% случаев и *Clostridium* spp. в концентрации более 10<sup>3</sup> КОЕ/г (15,2±6,2 и 12,8±5,3% случаев, соответственно). У детей третьей группы выделяли *E. coli* с ГА (15,2±6,2% случаев), клостридии (более 10<sup>3</sup> КОЕ/г) и грибы рода *Candida* (по 9,1±5,0% случаев, соответственно). С увеличением возраста у детей с ФН ЖКТ и вегетацией *K. pneumoniae* частота встречаемости микроорганизмов-ассоциантов в кишечной микробиоте уменьшалась, но появлялись ассоциации клебсиелл и грибов рода *Candida* (табл. 2).

Таблица 2

Микробы-ассоцианты, выделенные из кишечника детей первого года жизни с ФН ЖКТ при совместном вегетировании с *Klebsiella* spp. (%)

Вид микроорганизма	При выделении штаммов <i>K. pneumoniae</i> (n=105)			При выделении штаммов <i>K. oxytoca</i> (n=105)		
	1-3 мес. (n=33)	3-6 мес. (n=39)	6-12 мес. (n=33)	1-3 мес. (n=35)	3-6 мес. (n=37)	6-12 мес. (n=33)
<i>Enterococcus</i> spp. с ГА	9,1±5,0	7,7±4,2	0	0	8,1±4,4	9,1±5,0
<i>E. coli</i> с ГА	15,1±6,2	7,7±4,2	15,2±6,2	8,6±4,7	13,5±5,6	30,3±7,9
<i>E. coli</i> с СФА	45,5±8,6*	46,2±7,9*	0	0	13,5±5,6	36,4±8,3*
<i>S. aureus</i>	9,1±5,0	12,8±5,3	0	14,3±5,9	21,6±6,7	15,2±6,2*
<i>Clostridium</i> spp.	15,2±6,2	12,8±5,3	9,1±5,0	8,6±4,7	21,6±6,7	30,3±7,9*
<i>Candida</i> spp.	0	0	9,1±5,0	0	0	30,3±7,9*
<i>Proteus</i> spp.	0	0	0	0	0	9,1±5,0

Примечание: \* – показатели статистически значимы (p<0,05) при сравнении групп детей с выделенными видами бактерий – *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* (t-критерий).

При вегетации *K. oxytoca* в первой группе детей были выделены *E. coli* с ГА, клостридии – по 8,6±4,7% случаев. В 14,3±5,9% случаев у детей в ассоциации с клебсиеллой был выделен золотистый стафилококк. У детей второй группы *K. oxytoca* сопутствовали *Enterococcus* spp. с ГА в 8,1±4,6% случаев, *E. coli* с разным спектром свойств: с ГА и СФА (по 13,5±5,6% случаев, соответственно), *S. aureus* и *Clostridium* spp. (по 21,6±6,7% случаев). Группа детей 6-12 месяцев характеризовалась присутствием всего спектра выделяемых нами УПМ. Таким образом, при выделении бактерий *K. oxytoca* с увеличением возраста у детей с ФН ЖКТ статистически значимо увеличивался качественный и количественный состав кишечного микробиоценоза (при  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о выраженной кишечной дисфункции у детей первого года жизни (ОСТ).

В настоящее время уже накоплены знания о том, что одной из причин увеличения масштабов медицинской значимости УПМ является рост их патогенного потенциала. Бактерии рода *Klebsiella* могут быть выделены из кишечника 8-10% здоровых взрослых. В тоже время в организме человека клебсиеллы, особенно *K. oxytoca*, считаются оппортунистическим патогеном, способным вызывать внутрибольничные инфекции у госпитализированных больных, в том числе детей и новорожденных. Доказано, что *K. oxytoca* может быть этиологическим агентом антибиотик-ассоциированного геморрагического колита (ААНС) у взрослых и подростков [7, 13]. Штаммы *K. oxytoca* способны производить цитотоксины, участвующие в патогенезе ААНС и обнаруживаются у 69% культур, выделенных от больных ААНС. При этом цитотоксины не были обнаружены у клебсиелл других видов, в том числе и у *K. pneumoniae* [14]. Кроме того, представители рода *Klebsiella* являются наиболее часто встречаемыми УПМ, изолируемыми от детей с дисбиотическими нарушениями [8]. Кишечный дисбактериоз, ассоциированный с *K. oxytoca*, также наблюдается среди детей с целиакией [15].

В нашем исследовании состояние микробиоты у детей с ФН характеризовалось значительным микробиологическим дисбалансом (дисбиоз 3 степени), осложнённым пролиферацией бактерий рода *Klebsiella*. Эти нарушения не уменьшались с возрастом, а усугублялись присоединением микроорганизмов-ассоциантов, таких как грибы рода *Candida* (особенно при выделении бактерий *K. oxytoca*), что может говорить о начале воздействия таких повреждающих факторов как, например, антибактериальная терапия.

Анализируя возрастные периоды в течение первого года жизни ребёнка, следует отметить, что, по нашим данным, наиболее критическим у детей с ФН ЖКТ является возраст 3-6 месяцев. Можно предполагать, что дети раннего возраста инфицируются внутрибольничными штаммами клебсиелл в период пребывания в родильном доме, у детей же старшего возраста в связи с ведением прикорма и расширения границ жизнедеятельности происходит смена штаммового состава мик-

рофлоры с заменой внутрибольничных видов на так называемые «дисбиозные» виды. По данным С.А.Егоровой и соавт. [6] генетические маркеры, ассоциируемые с патогенностью истинных возбудителей острых кишечных инфекций, достаточно редко обнаруживаются среди штаммов УПМ, выделенных от взрослых людей. Имеющиеся у семейства *Enterobacteriaceae* различные фимбриальные и нефимбриальные адгезины способствуют адгезии микроорганизмов к слизи и эпителию кишечного тракта, обеспечивая длительную персистенцию УПМ в кишечнике. Поэтому мы полагаем, что клебсиелл, особенно *K. oxytoca*, не следует рассматривать как часть нормальной микрофлоры кишечника. Учитывая клиническую картину, следует проводить селективную деконтаминацию этого микроорганизма у детей с дисбиотическими и функциональными нарушениями пищеварения.

Таким образом, у детей с ФН ЖКТ наблюдаются дисбиотические нарушения 3 степени, осложнённые пролиферацией бактерий рода *Klebsiella*, особенно таким диагностически значимым агентом, как *K. oxytoca*. Воздействие УПМ, их рост и персистенция образует «порочный круг» патологического процесса при развитии ФН ЖКТ у детей первого года жизни. Наиболее критическим для развития ФН ЖКТ у детей первого года жизни является возраст 3-6 месяцев. Длительная персистенция бактерий рода *Klebsiella* в высоком титре ( $10^5$ - $10^8$  КОЕ/г) в толстом кишечнике у детей с ФН ЖКТ диктует необходимость проведения селективной деконтаминации клебсиелл из микробиоценоза кишечника для воздействия на данных бактериальных агентов и, как следствие, разрушения «порочного круга» патологического процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасевич Л.А. Кишечные колики у детей раннего возраста: причины, диагностика, лечение // РМЖ. 2008. Т.16, №3. С.154–156.
2. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Обзор литературы. Часть 1) // Нефрология и диализ. 2007. Т.9, №4. С.370–377.
3. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 304 с.
4. Бусленко А.О., Алешукина А.В., Пшеничная Н.Ю., Алешукина И.С., Костенко О.Д. Цитокиновый профиль кишечника при экспериментальной клебсиеллезной инфекции и на фоне ее терапии различными иммуномодулирующими препаратами // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. С.245. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22357> (дата обращения: 19.09.2017).
5. Бухарова Е.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Джиоев Ю.П., Шабанова Н.М., Иванова Е.И., Немченко У.М., Савелькаева М.В. Микробиологическая характеристика региональных популяций *Klebsiella* spp. в кишечной микробиоте детей г. Иркутска // Акта

Biomedica Scientifica. 2013. T.2, №2(90). С.93–96.

6. Егорова С.А., Макарова М.А., Кафтырева Л.А. Этиологическая значимость условно патогенных энтеробактерий при острых кишечных заболеваниях и дисбиотических состояниях кишечника // Инфекция и иммунитет. 2011. Т.1, №2. С.181–184.

7. Малыш Н.Г., Голубничая В.Н., Чемич Н.Д., Доан С.И. Некоторые биологические свойства доминирующих возбудителей острых кишечных инфекций // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т.59, №10. С.45–48.

8. Немченко У.М., Попкова С.М., Горбунова Е.Л., Петрова И.В., Ракова Е.Б., Иванова Е.И., Шабанова Н.М., Савелькаева М.В. Микроэкологический пейзаж кишечного биоценоза у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта // Acta Biomedica Scientifica. 2011. №5. С.89–93.

9. Немченко У.М., Савелькаева М.В., Ракова Е.Б., Иванова Е.И., Сердюк Л.В. Микроэкологическая характеристика кишечного биоценоза у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т.61, №6. С.368–371.

10. Сердюк Л.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Немченко У.М., Савелькаева М.В., Лещук С.И., Кичигина Е.Л., Юринова Г.В. Алгоритм дифференциальной диагностики и коррекции кишечных дисбиозов // Успехи современного естествознания. 2014. №.52. С.58–61.

11. Урсова Н.И. Формирование кишечного микробиоценоза: состояние проблемы // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т.10, №4. С.62–69.

12. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с.

13. Darby A., Lertpiriyapong K., Sarkar U., Seneviratne U., Park D.S., Gamazon E.R., Batchelder C., Cheung C., Buckley E.M., Taylor N.S., Shen Z., Tannenbaum S.R., Wishnok J.S., Fox J.G. Cytotoxic and pathogenic properties of *Klebsiella oxytoca* isolated from laboratory animals // PLoS One. 2014. Vol.9, №7. P.e100542.

14. Joainig M.M., Gorkiewicz G., Leitner E., Weberhofer P., Zollner-Schwetz I., Lippe I., Feierl G., Krause R., Hinterleitner T., Zechner E.L., Högenauer C. Cytotoxic effects of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis or other diseases caused by infections and from healthy subjects // J. Clin. Microbiol. 2010. Vol.48, №3. P.817–824.

15. Sánchez E., Donat E., Ribes-Koninckx C., Fernández-Murga M.L., Sanz Y. Duodenal-Mucosal Bacteria Associated with Celiac Disease in Children. // Appl. Environ. Microbiol. 2013. Vol.79, №18. P.5472–5479.

## REFERENCES

1. Anastasevich L.A. Intestinal colic in infants: causes, diagnosis, treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16(3):154–156 (in Russian).

2. Baiko S.V. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinical features, diagnostic and treatment Review. Part 1. *Nefrologiya i dializ* 2007;

9(4):370–377 (in Russian).

3. Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Dysbacteriosis of the intestine as clinical and laboratory syndrome: current status of the problem. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).

4. Buslenko A.O., Aleshukina A.V., Pshenichnaya N.Yu., Aleshukina I.S., Kostenko O.D. The cytokine profile in experimental klebsiellae intestinal infections and the background of the therapy of various immunomodulatory drugs. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 5:245 (in Russian). Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22357>

5. Bukharova E.V., Popkova S.M., Rakova E.B., Dzhioev Yu.P., Shabanova N.M., Ivanova E.I., Nemchenko U.M., Savell'kaeva M.V. Microecological characteristics of *Klebsiella* spp. regional populations in the intestinal microbiota of Irkutsk children. *Acta Biomedica Scientifica* 2013; 2(2):93–96 (in Russian).

6. Egorova S.A., Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Opportunistic enterobacteriaceae as the cause of the acute diarrhea and gut disbiosis. *Infektsiya i immunitet* 2011; 1(2):181–184 (in Russian).

7. Malysh N.G., Golubnichaya V.N., Chemich N.D., Doan S.I. The biological characteristics of dominated agents of acute enteric infections. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2014; 59(10):45–48 (in Russian).

8. Nemchenko U.M., Popkova S.M., Gorbunova E.L., Petrova I.V., Rakova E.B., Ivanova E.I., Shabanova N.M., Savell'kaeva M.V. Microecological picture of intestinal biocenosis in children with functional disorders of gastrointestinal tract. *Acta Biomedica Scientifica* 2011; 5:89–93 (in Russian).

9. Nemchenko U.M., Savell'kaeva M.V., Rakova E.B., Ivanova E.I., Serdyuk L.V. Microecological characteristics of intestinal biocenosis of children with functional disorders of gastrointestinal tract. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2016; 61(6):368–371 (in Russian).

10. Serdjuk L.V., Popkova S.M., Rakova E.B., Nemchenko U.M., Savell'kaeva M.V., Leshchuk S.I., Kichigina E.L., Jurinova G.V. Algorithm of differential diagnosis and correction of intestinal dysbiosis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2014; 5-2:58–61 (in Russian).

11. Ursova N.I. Formation of intestinal microbiocenosis: the state of a problem. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2011; 10(4):62–69 (in Russian).

12. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. Москва: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).

13. Darby A., Lertpiriyapong K., Sarkar U., Seneviratne U., Park D.S., Gamazon E.R., Batchelder C., Cheung C., Buckley E.M., Taylor N.S., Shen Z., Tannenbaum S.R., Wishnok J.S., Fox J.G. Cytotoxic and pathogenic properties of *Klebsiella oxytoca* isolated from laboratory animals. *PLoS One* 2014; 9(7):e100542.

14. Joainig M.M., Gorkiewicz G., Leitner E., Weberhofer P., Zollner-Schwetz I., Lippe I., Feierl G., Krause R., Hinterleitner T., Zechner E.L., Högenauer C. Cytotoxic effects of *Klebsiella oxytoca* strains isolated from patients with antibiotic-associated hemorrhagic colitis or other diseases caused by infections and from healthy subjects. *J.*

*Clin. Microbiol.* 2010; 48(3):817–824.

15. Sánchez E., Donat E., Ribes-Koninckx C., Fernández-Murga M.L., Sanz Y. Duodenal-mucosal bacteria as-

sociated with celiac disease in children. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79(18):5472–5479.

*Поступила 08.11.2017*

*Контактная информация*

*Екатерина Владимировна Григорова,  
младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии и микробиома,  
Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,  
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.*

*E-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Ekaterina V. Grigorova,  
Junior staff scientist of Laboratory of Microecology and Microbiome,  
Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems,  
16 Timiryazeva Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation.*

*E-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru*