

# АССОЦИАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ДИАРЕЙ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А.Т. Подколзин, Т.А. Кожухметова, Д.Х. Кясова, З.Х. Далелова, К.В. Кулешов,  
А.Н. Гусева, А.С. Павлова, О.А. Веселова, Н.В. Паркина, Т.А. Коновалова,  
С.Б. Яцышина

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Резюме.** Инфекционные диареи являются одной из ведущих причин развития летального исхода у детей младшего возраста. Их дифференциальная диагностика представляет объективные трудности в первые часы заболеваний. Данные лабораторных исследований аутопсийного материала и патологоанатомических исследований дают ценную информацию для представления о спектре дифференциальной диагностики и этиологической структуры инфекционных диарей у детей младшего возраста с летальными исходами. *Материалы и методы.* В исследование были включены 100 зарегистрированных на территории РФ в период с ноября 2011 по декабрь 2019 г. случаев летального исхода у детей в возрасте младше шести лет, которым на различных этапах оказания медицинской помощи был поставлен диагноз инфекционной диареи. Проводился анализ данных, представленных в медицинской документации, и исследование образцов аутопсийного материала с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). *Результаты.* По результатам комплекса прижизненных и посмертных исследований диагноз «инфекционная диарея» был пересмотрен у 24 пациентов. У пациентов с неподтвержденным диагнозом «острая кишечная инфекция» (ОКИ) наиболее часто выявлялись пневмонии — 45,8% (11/24), сепсис — 29,2% (7/24), менингиты/менингоэнцефалиты, острая хирургическая патология и асфиксия, связанная с аспирацией рвотных масс, — по 16,7% (4/24). Возбудители инфекционных диарей были выявлены у 71 из 76 пациентов с подтвержденным диагнозом ОКИ. Наибольшее распространение имели ротавирусы группы А — 52,6% (40/76), аденовирусы группы F — 17,1% (13/76) и норовирусы — 13,2% (10/76). В 29 случаях (38,2%) выявлялись сочетания патогенов. У пациентов с инфекционными диареями летальный исход на догоспитальном этапе наблюдался в 17 (22,4%) случаях. Дети первого года жизни составили 62,2%, второго — 20,3% от общего количества пациентов с летальными исходами на фоне ОКИ. У 64 из 76 (84,2%) детей отсутствовал неблагоприятный преморбидный фон. Патологиями, наиболее часто сочетающимися с инфекционными диареями при развитии летального исхода, были пневмонии (в том числе аспирационные) — 22,4% (17/76) и аспирационная асфиксия — 6,6% (5/76). У 7,9% (6/76) детей был диагностирован гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей. *Выводы.* Дети первых лет жизни являются группой риска развития летального исхода при инфекционных диареях. Отсутствие неблагоприятного преморбидного фона не должно рассматриваться в качестве достоверного позитивного прогностического критерия. Диагностика пневмоний должна входить в обязательный план обследования детей с тяжелым течением инфекционных диарей. По ре-

**Адрес для переписки:**

Подколзин Александр Тихонович  
111123, Россия, Москва, Новогиреевская ул., 3А,  
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (495) 974-96-46.  
E-mail: apodkolzin@pcr.ru

**Contacts:**

Aleksander T. Podkolzin  
111123, Russian Federation, Moscow, Novogireevskaya str., 3A,  
Central Research Institute of Epidemiology.  
Phone: +7 (495) 974-96-46.  
E-mail: apodkolzin@pcr.ru

**Для цитирования:**

Подколзин А.Т., Кожухметова Т.А., Кясова Д.Х., Далелова З.Х.,  
Кулешов К.В., Гусева А.Н., Павлова А.С., Веселова О.А., Паркина Н.В.,  
Коновалова Т.А., Яцышина С.Б. Ассоциация возбудителей  
инфекционных диарей с летальными исходами у детей дошкольного  
возраста // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 752–762.  
doi: 10.15789/2220-7619-ARB-1515

**Citation:**

Podkolzin A.T., Kozhakhmetova T.A., Kyasova D.Kh., Dalelova Z.Kh.,  
Kuleshov K.V., Guseva A.N., Pavlova A.S., Veselova O.A., Parkina N.V.,  
Konovalova T.A., Yatsyshina S.B. A relationship between causative agents  
of infectious diarrhea and fatal outcomes in pre-school children // Russian  
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 4,  
pp. 752–762. doi: 10.15789/2220-7619-ARB-1515

зультатам исследования клинического и аутопсийного материала ротавирусы группы А лидируют среди возбудителей инфекционных диарей с летальными исходами у детей младшего возраста. Особое внимание в первые дни болезни должно уделяться профилактике аспирации рвотных масс.

**Ключевые слова:** инфекционная диарея, дети, дифференциальная диагностика, летальный исход, ПЦР.

## A RELATIONSHIP BETWEEN CAUSATIVE AGENTS OF INFECTIOUS DIARRHEA AND FATAL OUTCOMES IN PRE-SCHOOL CHILDREN

Podkolzin A.T., Kozhakhmetova T.A., Kyasova D.Kh., Dalelova Z.Kh., Kuleshov K.V., Guseva A.N., Pavlova A.S., Veselova O.A., Parkina N.V., Konovalova T.A., Yatsyshina S.B.

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Infectious diarrhea is one of the leading causes of fatal outcomes in young children. Differential diagnostics of such infections within the first hours of illness poses significant objective obstacles. Data from laboratory studies of autopsy material and pathological studies provide valuable information for understanding the spectrum of differential diagnostics and etiological structure of infectious diarrhea with fatal outcomes in young children. *Materials and methods.* There were analyzed 100 cases of fatal outcomes in children under the age of six years registered in Russia from November 2011 to December 2019, who was diagnosed with infectious diarrhea at different levels of the healthcare system. The data were assessed based on available medical case reports and the laboratory testing of autopsy samples performed by using nucleic acid amplification methods. *Results.* The diagnosis of infectious diarrhea was revised in 24 patients, based on the data of a set of intravital and post-mortem studies. In patients with unconfirmed diagnosis of acute intestinal infections, pneumonia was the most often detected — in 45.8% (11/24), sepsis — in 29.2% (7/24), meningitis/meningoencephalitis, acute surgical pathology and asphyxiation associated with vomit aspiration — in 16.7% (4/24) cases. The causative agents of infectious diarrhea were identified in 71 of 76 patients with confirmed diagnosis of acute intestinal infections. Most prevalent were group A rotaviruses — 52.6% (40/76), group F adenoviruses — 17.1% (13/76), and noroviruses — 13.2% (10/76). Combination of pathogens was detected in 29 cases (38.2%). Prehospital lethal outcomes in patients with infectious diarrhea were observed in 17 cases (22.4%). In total, rate of neonatal deaths due to acute intestinal infections accounted for 62.2% and 2-year-old toddlers — 20.3%. 64 of 76 (84%) children had no unfavorable premorbid background. The most common pathologies associated with infectious diarrhea with developing fatal outcomes were pneumonia (including aspiration pneumonia) in 22.4% (17/76) and aspiration asphyxia in 6.6% (5/76). Hemolytic-uremic syndrome associated with diarrhea was diagnosed in 7.9% (6/76) of children. *Conclusions.* Within the first years of life children comprise a risk group for developing fatal outcomes during infectious diarrhea. Lack of unfavorable premorbid background should not be considered as a reliable positive prognostic criterion. Diagnostics of pneumonia should be included in the mandatory examination plan for children with severe infectious diarrhea. Based on study of clinical and autopsy material, group A rotaviruses were the lead causative agents among those resulting in infectious diarrhea with fatal outcomes in young children. Special attention should be paid to preventing vomit aspiration within the first days after disease onset.

**Key words:** infectious diarrhea, children, differential diagnosis, fatal outcome, PCR.

## Введение

Инфекционные диареи занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционных заболеваний, приводящих к летальному исходу у детей младшего возраста [5, 13]. Дифференциальная диагностика тяжелых форм инфекционных диарей в дебюте заболевания может осложняться неспецифичностью симптоматики и переоценкой значимости синдрома диареи. Включение острых кишечных инфекций в формулировку диагноза на первичных этапах оказания медицинской помощи является распространенной практикой, отражающей настороженность медицинских работников в отношении данной патологии. Однако значительная часть направительных диагнозов, диагнозов приемных отделений и предварительных клинических диагнозов пересматривается при последующем

обследовании пациентов. Наряду с решением задач дифференциальной диагностики для клинической практики важна объективная оценка спектра потенциальных возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ), ассоциированных с тяжелым течением инфекционных диарей и развитием летального исхода у детей младшего возраста [11]. Для решения задач посмертной этиологической диагностики наиболее информативными по причине достижимой стандартизации при исследовании аутопсийного материала являются методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК).

Целью данной работы была оценка распространенности различной патологии при развитии летального исхода у детей первых лет жизни на фоне диагностированных на различных этапах оказания медицинской помощи инфекционных диарей.

## Материалы и методы

В исследование были включены случаи заболевания с летальным исходом у детей в возрасте младше шести лет, с постановкой диагноза ОКИ на любом этапе оказания медицинской помощи, зарегистрированные на территории РФ в период с ноября 2011 по декабрь 2019 г. Из исследования были исключены несколько случаев летального исхода, зарегистрированных в очаге вспышки шигеллеза Зонне и описанных ранее [1]. Анализировались данные, представленные в посмертных эпикризах, протоколах патологоанатомического исследования, клинических историях болезни.

При анализе параметров развития летального исхода у пациентов с инфекционными диареями из общего числа случаев были исключены те, при которых любые синдромы поражения ЖКТ не входили в формулировки заключительного клинического диагноза или патологоанатомического заключения. Отрицательные результаты лабораторных исследований аутопсийного материала на наличие возбудителей инфекционных диарей не рассматривались в качестве критерия для исключения диагноза инфекционной диареи.

Проводилось лабораторное исследование аутопатов фрагментов тонкой и толстой кишки, содержимого кишечника, легких, головного мозга, селезенки, печени, реже — других

органов. В связи с возможной перекрестной контаминацией различных локусов при проведении патологоанатомического исследования учитывалось соотношение значений пороговых циклов для различных диагностических мишеней в стерильных и нестерильных локусах организма. Лабораторное исследование проводилось с применением наборов реагентов «Амплиценс» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Для базового скрининга использовались наборы реагентов «Амплиценс® ОКИ скрин-FL» № ФСП 2008/02265 (Rotavirus grA, Norovirus GI, Astrovirus, Adenovirus grF, *Shigella* spp./EPEC, *Salmonella* spp., *Campylobacter* [термофильная группа]), «Амплиценс® Norovirus GI/GII-FL» № РЗН 2018/7703 (Norovirus GI, Norovirus GII), «Амплиценс® Эшерихиозы-FL» № ФСП 2010/07977 (EPEC, ETEC, EHEC, EIEC, EAgEC), «Амплиценс® *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*-FL» № ФСП 2010/07830 (*Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* [с дифференцировкой вирулентных изолятов]). При расширенном исследовании использовались наборы реагентов для диагностики гнойных менингитов, а также группы респираторных и оппортунистических инфекций. Для выявления ряда патогенов (*C. perfringens*, *V. parahaemolyticus*, *E. sakazakii*) использовались лабораторные методики с подтверждением специфичности полученных результатов методом секвенирования по Сенгеру.



**Рисунок 1. Территории, направлявшие материалы на исследование в период 2011–2019 гг.**

Figure 1. Territories that provided biological material for research in the years 2011–2019

**Примечание.** Диаметр маркеров соответствует количеству направленных на исследование случаев (100 случаев, от 1 до 25 с каждой территории).

Note. The diameter of the markers corresponds to the number of cases sent out for investigation (100 cases, from 1 to 25 per territory).

Для оценки достоверности различий между изучаемыми показателями использовались тесты Манна–Уитни (Mann–Whitney) и хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square), распределение переменных характеризовалось средним, минимальным и максимальным значением и среднеквадратичным отклонением ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ). Для оценки распространенности генотипов патогенов в популяции на территории РФ использовались данные референс-центра по мониторингу ОКИ (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Генотипирование сальмонелл проводилось с применением метода анализа набора продуктов рестрикции тотальной ДНК в пульсирующем электрическом поле — пульс-электрофорез (PFGE — Pulsed Field Gel Electrophoresis) с использованием протоколов PulseNet International Network. Обработка полученных данных проводилась с применением программного комплекса BioNumerics 6.6 (Applied Maths, США).

## Результаты

В исследование были включены случаи заболевания с летальным исходом, зарегистрированные на территории 26 субъектов РФ (рис. 1).

Не во всех случаях для исследования представлялся полный перечень запрашиваемых образцов аутопсийного материала. Наиболее часто на исследование направлялись аутопаты тонкой и толстой кишки (87–88%), содержимого кишечника (26%), легких (91,7%), головного мозга (61%), селезенки (56%), реже — других эпителиев.

В 24 случаях в заключительном клиническом и/или патологоанатомическом диагнозе наличие острых кишечных инфекций не было подтверждено. Патология, ассоциированная с летальным исходом у данных пациентов, представлена в табл. 1.

В данной группе пациентов значительную долю составляли дети с пневмониями, которые выявлялись у 11 (42%) из них, причем у 6 (25%) в качестве единственного заболевания. Также с высокой частотой диагностировался сепсис: у 8 детей (35%) и у 4 (17%) в качестве единственного заболевания). Следует также обратить внимание на наличие у 3 (12%) детей в медицинской документации записей о наличии тимико-лимфатического статуса в качестве преморбидного фона.

Летальный исход на фоне ОКИ были зарегистрированы у 46 (62,2%) детей в возрасте младше года, 15 (20,3%) детей второго года жизни, у 6 (8,1%) детей в возрастных группах 2–3 и 3–4 лет, двух (2,7%) детей в возрасте 4–5 лет и одного (1,4%) в возрастной группе 5–6 лет. Соотношение возраста заболевших, этиологии заболевания и сроков наступления летальных исходов отражено на рис. 2 (вклейка, с. I).

**Таблица 1. Патология, диагностированная у пациентов (n = 24) с неподтвержденным диагнозом ОКИ**

Table 1. Pathology diagnosed in patients (n = 24) with unconfirmed diagnosis of acute intestinal infections

Патология Pathology	Кол-во случаев (%) Number of cases (%)
Пневмония/Pneumonia	6 (25,0%)
Острая хирургическая патология* Acute surgical pathology*	4 (16,7%)
Сепсис**/Sepsis**	4 (16,7%)
Сепсис + пневмония Sepsis + pneumonia	4 (16,7%)
Менингиты/Meningitis	2 (8,3%)
Синдром внезапной смерти Sudden death syndrome	1 (4,2%)
Пневмония + менингоэнцефалит Pneumonia + meningoencephalitis	1 (4,2%)
Энтеровирусная инфекция Enterovirus infection	1 (4,2%)
Острое респираторное заболевание, гипертермический синдром, отек головного мозга Acute respiratory disease, hyperthermia syndrome, cerebral edema	1 (4,2%)

**Примечания.** \* — случаи острой хирургической патологии включали два случая с инвагинацией, один случай с ущемленной грыжей и один случай с перитонитом на фоне онкологического заболевания; \*\* — случаи сепсиса включали один случай с *N. meningitidis* (менингококцемия) и один случай с *S. maltophilia*.

Notes. \* — cases of acute surgical pathology included two cases with invagination, one case with a strangulated hernia, and one case with peritonitis associated with cancer; \*\* — cases of sepsis included one case with *N. meningitidis* (meningococemia) and one case with *S. maltophilia*.

**Таблица 2. Прогностически значимая острая патология у пациентов (n = 33) с летальным исходом при инфекционных диареях**

Table 2. Prognostically significant acute pathology in patients (n = 33) with lethal outcomes with infectious diarrhea

Патология Pathology	Кол-во случаев (%) Number of cases (%)
Пневмония/Pneumonia	16 (21,1%)
Гемолитико-уремический синдром Hemolytic uremic syndrome	6 (7,9%)
Аспириционная асфиксия Aspiration asphyxia	4 (5,3%)
Острая хирургическая патология Acute surgical pathology	2 (2,6%)
Энцефалит/Encephalitis	1 (1,3%)
Геморрагический инсульт Hemorrhagic stroke	1 (1,3%)
Гемолитико-уремический синдром + энцефалит Hemolytic uremic syndrome + encephalitis	1 (1,3%)
Пневмония + аспириционная асфиксия Pneumonia + aspiration asphyxia	1 (1,3%)
Сепсис/Sepsis	1 (1,3%)

**Таблица 3. Распределение различных патогенов в случаях их сочетанного и изолированного выявления в аутопсийном материале**

Table 3. Distribution of detected various pathogens in autopsy material in combined and isolated cases

Патогены Pathogens	Случаи выявления единственного патогена (n) Cases of detected single pathogen (n)	Случаи выявления сочетаний патогенов (n) Cases of detected combinations of pathogens (n)
Ротавирусы группы А/Rotavirus grA	24*	16
Энтерогеморрагическая <i>E. coli</i> (EHEC)/Enterohemorrhagic <i>E. coli</i> (EHEC)	3	3
Аденовирусы группы F/Adenovirus grF	3	10
<i>C. sakazakii</i>	2	1
Энтеропатогенная <i>E. coli</i> (EPEC)/Enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC)	2**	5
<i>Salmonella enterica</i> sbsp. <i>enterica</i>	1	4
Астровирусы/Astrovirus	1	3
Группа термофильных <i>Campylobacter</i> spp./Thermophilic group of <i>Campylobacter</i> microorganisms	1	5
Норовирусы/Norovirus	1	9
Энтероагрегативные <i>E. coli</i> (EAgeC)/Enterocaggregative <i>E. coli</i> (EAgeC)	1***	5
<i>Shigella</i> spp. (EIEC)	1	1
<i>V. parahaemolyticus</i>	1	0
<i>C. perfringens</i>	1	0
Энтеротоксигенные <i>E. coli</i> (ETEC)/Enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC)	0	1
<i>Y. enterocolitica</i>	0	1
Отсутствие выявления патогенов/Pathogenes not detected	5	–
Сочетание патогенов/Combinations of pathogens	29	–

**Примечание.** \* — в четырех случаях выявлен только прижизненно, \*\* — возраст пациентов 1,5 и 3,7 мес, \*\*\* — возраст пациента 11,2 мес.

Note. \* — in four cases pathogens were detected only intravitaly, \*\* — age of the patients was 1.5 and 3.7 months, \*\*\* — patient age was 11.2 months.

У 13 пациентов (17%) имели место заболевания, которые могли формировать неблагоприятный преморбидный фон. К их числу относились болезнь Дауна — у двух детей, болезнь Гиршпрунга — у двух детей, а также единичные случаи врожденной ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, токсикодистрофического синдрома, декомпенсированного врожденного порока сердца, персистирующей герпесвирусной инфекции с поражением ЦНС, внутрижелудочковых кровоизлияний с квадрипарезом и лейкоэнцефалопатией, врожденного сифилиса.

Помимо перечисленных выше фоновых заболеваний инфекционные диареи сочетались с острой патологией, в ряде случаев определявшей прогноз заболевания (табл. 2).

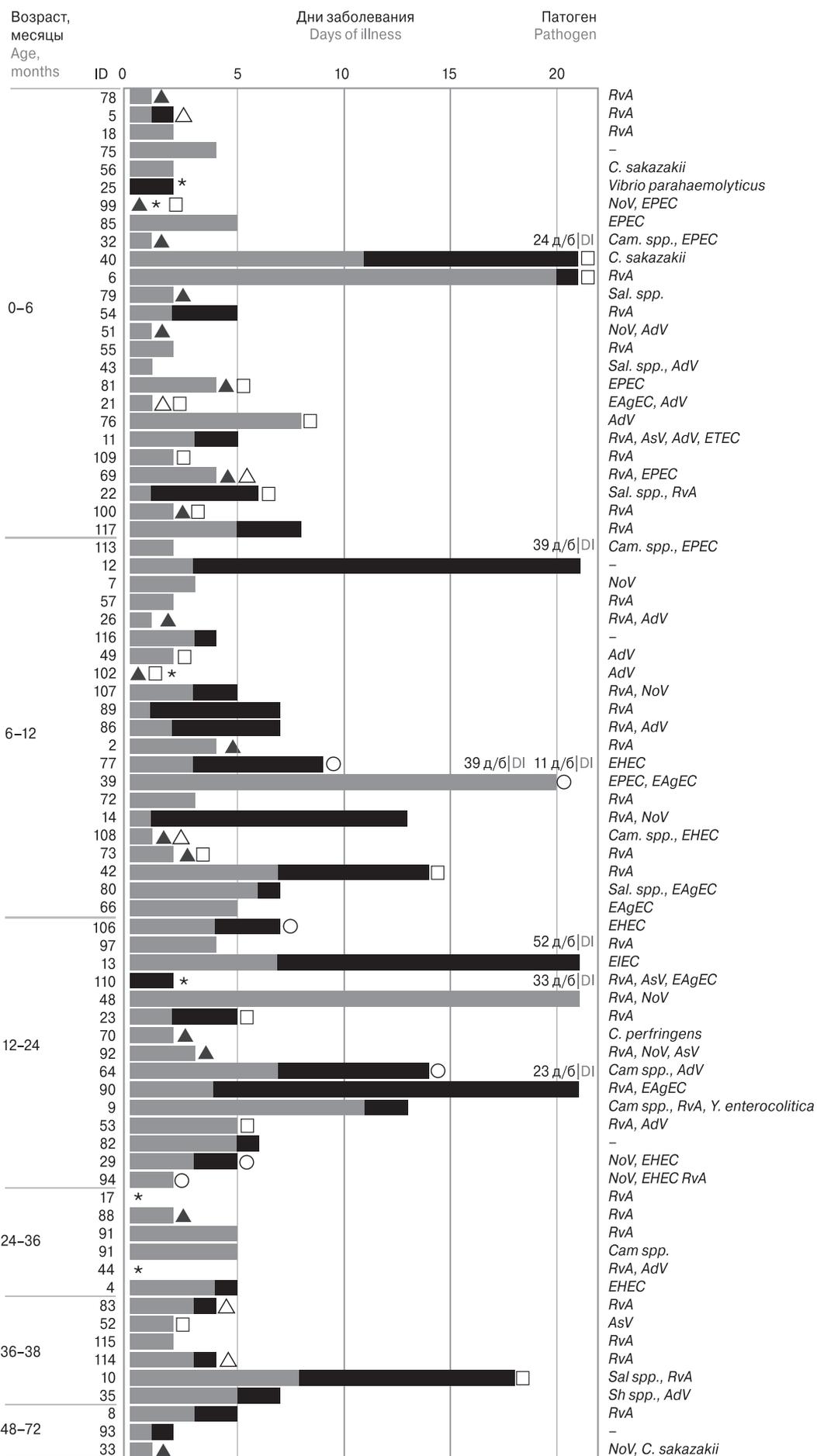
У 5 из 76 (6,6%) пациентов с подтвержденным диагнозом ОКИ ни прижизненно, ни посмертно возбудители инфекционных диарей не детектировались. В 29 (38,2%) случаях применяемый спектр тестирования привел к выявлению более одного и в 5 (6,6%) — более двух патогенов. Между группами пациентов с сочетанным и изолированным выявлением патогенов от-

**Рисунок 3. Динамика госпитализаций и сроки развития летального исхода при различной этиологии инфекционных диарей**

Figure 3. The dynamics of hospitalizations and the timing of deaths for various etiologies of infectious diarrhea

**Примечания.** RvA — ротавирусы группы А, NoV — норовирусы, AdV — аденовирусы группы F, AsV — канонические астровирусы человека, *Cam. spp.* — термофильная группа микроорганизмов рода *Campylobacter*, *Sal. spp.* — микроорганизмы рода *Salmonella*, *Sh. spp.* — микроорганизмы рода *Shigella*. ■ — догоспитальный период, ■ — период стационарного лечения, □ — пневмония, ▲ — летальный исход на догоспитальном этапе, Δ — аспирационный синдром, ○ — гемолитико-уремический синдром. ID — идентификационный номер пациента, д/б — день наступления летального исхода от начала заболевания, \* — данные недоступны.

Notes. RvA — group A rotaviruses, NoV — noroviruses, AdV — group F adenoviruses, AsV — canonical human astroviruses, *Cam. spp.* — thermophilic group of *Campylobacter* microorganisms, *Sal. spp.* — *Salmonella* microorganisms, *Sh. spp.* — *Shigella* microorganisms. ■ — prehospital period, ■ — the period of hospital treatment, □ — pneumonia, ▲ — death at the prehospital stage, Δ — aspiration syndrome, ○ — hemolytic uremic syndrome. ID — patient identification number, DI — day of death from the onset of the disease, \* — data not available.



существовали достоверные различия по возрасту ( $p = 0,511$ ), срокам развития летального исхода на день болезни ( $p = 0,965$ ) и день госпитализации ( $p = 0,229$ , критерий Манна–Уитни).

Как в качестве единственного возбудителя ОКИ, так и в сочетании с другими патогенами наибольшее распространение в данной группе имели ротавирусы группы А, выявленные у 40 из 76 пациентов (52,6%). При этом в качестве единственного возбудителя заболевания они были обнаружены у 24 (31,6%) детей с летальным исходом.

Несмотря на достаточно высокую частоту выявления в аутоптатах ДНК аденовирусов (в 13 случаях) и РНК норовирусов (в 10 случаях), частота их детекции в сочетании с другими патогенами была достоверно выше частоты случаев изолированного выявления ( $p = 0,04$  и  $p = 0,01$  соответственно; хи-квадрат Пирсона). В связи с особенностями возрастной интерпретации обнаружения энтеропатогенных (ЕРЕС) и энтероагрегативных (ЕАгЕС) *E. coli* учитывались лишь случаи выявления данных патогенов в материале от детей в возрасте младше одного года. Частота детекции патогенов в образцах аутопсийного материала представлена в табл. 3.

Средние значения сроков госпитализации составили  $4,8 \pm 5,6$  (min 1, max 33) дня, развития летального исхода на день болезни —  $7,3 \pm 9,6$  (min 1, max 52) дня и развития летального исхода на день госпитализации —  $3,8 \pm 8,1$  (min 1, max 45) дня (mean $\pm$ SD). При этом доля пациентов с летальными исходами в первые сутки пребывания в стационаре составила 54%.

Среди пациентов с инфекционными диареями в 17 из 76 (22,4%) случаев летальный исход регистрировался на догоспитальном этапе (смерть на дому либо при оказании медицинской помощи до поступления в стационар). Медианное значение возраста в данной группе составило 6,9 мес. (от 20 дней до 5 лет 7 месяцев) при длительности заболевания от 1 до 4 дней. Наиболее часто в данной группе пациентов (как и в целом в группе лиц с инфекционными диареями) выявлялись рота-

вирусы группы А (в 8 из 17 случаев, в том числе в 5 в качестве единственного патогена).

Динамика развития заболевания, сроки, длительность госпитализации и наличие наиболее распространенной сопутствующей патологии у пациентов с наступлением летального исхода, представлены на рис. 3.

В рамках детектируемого спектра патогенов в аутопсийном материале от детей с летальными исходами на фоне инфекционных диарей с наибольшей частотой выявлялись ротавирусы группы А. Сезонность, свойственная ротавирусной инфекции, в данных случаях не наблюдалась (распределение по месяцам: I — 3 случая, II — 2, III — 2, IV — 3, V — 3, VI — 0, VII — 2, IX — 2, X — 2, XI — 3, XII — 1). В 15 из данных 24 случаев (62,5%) летальный исход наблюдался у детей первого года жизни. Средний возраст составлял  $14,9 \pm 14,9$  мес. (от 1 до 48 мес.) (mean $\pm$ SD). Среднее значение сроков наступления летального исхода —  $4,7 \pm 4,5$  дней (от 1 до 21 дня) на день заболевания и  $3,8 \pm 4,3$  дней (от 1 до 20 дней) от момента госпитализации (mean $\pm$ SD). В пяти из данных случаев летальный исход регистрировался на догоспитальном этапе.

При сопоставлении распределения генотипов ротавирусов ([P]G типов) за аналогичный период (2012–2019 гг.) в популяции и в случаях РВИ с летальными исходами достоверных различий выявлено не было (табл. 4).

Норовирусы в аутопсийном материале детектировались преимущественно в сочетании с другими патогенами, что затрудняло выявление особенностей, характеризующих неблагоприятные исходы при норовирусной инфекции. Единственный случай выявления норовирусов без сочетания с другими возбудителями наблюдался у девочки в возрасте 6 месяцев, без отягощенного преморбидного фона с развитием летального исхода на фоне эксикоза, токсикоза с развитием ОГМ на третий день болезни. Результаты генотипирования норовирусов были доступны по четырем случаям их выявления

**Таблица 4. Распределение различных патогенов в случаях их сочетанного и изолированного выявления в аутопсийном материале**

Table 4. Distribution of detected various pathogens in autopsy material in combined and isolated case

Генотип Genotype	Частота выявления генотипа Rotavirus grA (%) Frequency of detected genotype Rotavirus grA (%)		p (хи-квадрат Пирсона p (Pearson Chi-Square)
	Среди изолятов от пациентов с РВИ (n = 2058) Among isolates from patients with RVI (n = 2058)	Среди изолятов от пациентов с развитием летальных исходов на фоне РВИ (n = 25) Among isolates from patients with lethal outcome associated with RVI (n = 25)	
G4P[8]	41,8	36,0	0,56
G9P[8]	21,3	24,0	0,75
G1P[8]	15,9	12,0	0,60
G2P[4]	11,3	12,0	0,92
G3P[8]	8,1	8,0	0,99

в образцах аутопсийного материала. В трех случаях изоляты относились к генотипу GII.P31(GII.Pe)/GII.4 Sydney\_2012 и в одном к генотипу GII.P16/GII.4 Sydney\_2012. При обследовании пациентов в очагах вспышек норовирусной инфекции в период 2012–2019 гг. частота выявления данных генотипов составила соответственно 4,9% (14 из 288 очагов) и 0,7% (2 из 288 очагов).

Аденовирусы группы F (40 и 41 типы) были выявлены в качестве единственных патогенов у трех детей (возраст 4, 7 и 8 мес.). Во всех трех случаях наряду с тяжелым течением инфекционной диареи была диагностирована пневмония.

У трех пациентов в возрасте 9 мес., 1 года и 3 лет с посмертным выявлением ЕНЕС в качестве единственного патогена имела место симптоматика гемоколита с развитием гемолитико-уремического синдрома. Летальный исход был зарегистрирован на 5, 7 и 9 дни болезни на фоне развития у двух пациентов ИТШ и ОГМ и у одного — толстокишечной инвагинации. Из трех случаев выявления ЕНЕС в сочетании с другими патогенами в двух также диагностировался ГУС (сочетание ЕНЕС с ротавирусами в одном случае и рота- и норовирусами — в другом у детей в возрасте 1 г. 7 мес. и 1 г. 9 мес.), что позволяло предполагать ведущую роль данного патогена в неблагоприятном исходе заболевания, который развился на 2 и 5 день болезни. Наряду с этим были зарегистрированы три случая развития ГУС, ассоциированного с диареей, но не сопровождавшегося детекцией ДНК ЕНЕС в образцах аутопсийного материала. Эти случаи характеризовались поздними сроками наступления летального исхода (14, 39 и 52 день от начала заболевания).

У двух детей в возрасте 1 и 2 месяцев единственным детектированным патогеном, ассоциированным с поражением ЖКТ, был *E. sakazakii*. В одном случае заболевание было осложнено парезом кишечника, пневмонией с развитием ДВС и летальным исходом на 24 день болезни, в другом протекало фульминантно с развитием эксикоза и токсикоза на фоне врожденной ВИЧ-инфекции и наступлением летального исхода на второй день заболевания.

В исследовании было выявлено только по одному случаю развития летального исхода с выявлением в качестве единственных патогенов сальмонелл и термофильных кампилобактерий. У ребенка с сальмонеллезом в возрасте 3 мес. летальный исход наступил на второй день болезни на этапе транспортировки в стационар. Летальный исход на фоне кампилобактериоза был зарегистрирован у ребенка в возрасте 2 лет 4 мес. на пятый день болезни, осложненной развитием инвагинации кишечника.

Среди патогенов бактериальной природы, выявленных в аутопсийном материале, данные генотипирования были доступны для *Salmo-*

*nella enterica* subsp. *enterica*. Из пяти изолированных и генотипированных (PFGE) культур три принадлежали к серотипу Enteritidis (PFGE типы JEGX01.0001/JEGA26/0001 — два изолята и JLGX01.0001/JLGA26.0057 — один изолят) и по одному к серотипу Poona (JLGX01.0001/JLGA26.0001) и Isangi (VKKX01.0009/VKKA26.0005). Распространенность данных генотипов у пациентов в очагах вспышек сальмонеллеза в 2012–2019 гг. была следующей: JEGX01.0001/JEGA26/0001 — 44,4%; JLGX01.0001/JLGA26.0057 и VKKX01.0009/VKKA26.0005 по 0,04% и JLGX01.0001/JLGA26.0001 — 1,79% соответственно.

В нашем наблюдении из 12 случаев выявления пневмонии у детей с неподтвержденными диарейными инфекциями в трех случаях она имела пневмококковую этиологию, в одном случае была ассоциирована с аденовирусами 4 типа и в одном — с генерализованной инфекцией, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia*. Пневмококковая инфекция проявлялась в одном случае в виде пневмонии в сочетании с сепсисом, в другом случае — в сочетании с менингоэнцефалитом и в третьем сопровождалась асфиксией вследствие аспирации рвотных масс. Генерализованная инфекция, ассоциированная с *S. maltophilia*, также протекала в форме сепсиса и двусторонней пневмонии. Аденовирусная инфекция, ассоциированная с аденовирусами 4 типа, протекала на фоне декомпенсированного сахарного диабета в форме двусторонней интерстициальной пневмонии и привела к летальному исходу на фоне отека легких.

У детей с развитием летального исхода на фоне инфекционной диареи пневмонии также занимали лидирующие позиции среди сопутствующих патологий, оказывавших влияние на прогноз заболевания. При выявлении пневмонии у 17 из 76 (22%) детей не отмечалось какой-либо ассоциации с определенными нозологиями (в шести случаях ассоциация с выявлением ротавирусов, трех — аденовирусов, по одному случаю — астровирусов, *E. sakazakii* и ЕРЕС и в пяти случаях — с несколькими возбудителями ОКИ).

При патологоанатомическом исследовании в пяти случаях в качестве непосредственной причины летального исхода была диагностирована асфиксия вследствие аспирации рвотных масс. Данное осложнение наблюдалось на сроках до четвертого дня заболевания, в двух из этих случаев — на догоспитальном этапе. Кроме того, в нескольких протоколах патологоанатомических исследований отмечались характерные для аспирационной асфиксии изменения в виде скопления жидкой крови в правых отделах сердца, субплевральных и субэпикардальных кровоизлияний без вынесения заключения о наличии данного осложнения (как правило, при развитии летального исхода в периоде госпитализации).

У двух детей летальный исход развился на фоне ранее диагностированной болезни Гиршпрунга. Клинической особенностью данных случаев являлось развитие пареза кишечника на ранних стадиях болезни, сопровождавшееся быстрым прогрессированием ИТШ. Аналогичная динамика заболевания с развитием пареза кишечника наблюдалась у значительного числа детей.

## Обсуждение

Результаты проведенной работы наглядно демонстрируют условность используемых на практике критериев дифференциальной диагностики инфекционных диарей и необходимость комплексной оценки состояния пациентов для своевременного выявления прогностически значимой патологии.

Формат проведенного исследования не давал возможности оценить распространенность летальных исходов у пациентов с инфекционными диареями в популяции, но позволял провести внутренний анализ данной проблемы. Полученные результаты ни в коем случае не должны рассматриваться как свидетельство различий в частоте регистрации летальных исходов у детей между отдельными субъектами РФ.

К сожалению, особенности учета количества летальных исходов от инфекционных диарей в официальной статистике не только затрудняет объективный анализ проблемы, но и снижает уровень настороженности клинических специалистов в оценке возможности неблагоприятного исхода данных заболеваний. Приведенные наблюдения лишены раз подчеркивают справедливость утверждения инфекционистов «старой школы»: «Мы хорошо знаем, как начинаются кишечные инфекции, но никогда не можем предсказать, чем они закончатся». В отношении детей первых лет жизни, риски развития летального исхода у которых обратно пропорциональны возрасту, это утверждение имеет особую актуальность.

Безусловным поводом для настороженности в оценке прогноза должно являться наличие у ребенка с инфекционной диареей осложненного преморбидного фона. Однако у большей части детей (83%) развитие летального исхода происходило на фоне благополучного анамнеза, который ни в коем случае не должен рассматриваться в качестве гарантии последующего неосложненного течения заболевания и влиять на объективность оценки рисков неблагоприятного исхода.

Высокая доля случаев летального исхода на догоспитальном этапе (24%) и их превалирование в первые сутки госпитализации (54%) при высокой доле пациентов, госпитализированных в первые 48 часов заболевания (35%), указывают на несостоятельность утверждения о том, что до-

ступность своевременной стационарной педиатрической помощи нивелирует прогностические риски для детей. Данный контраргумент часто используется для обоснования утверждения об отсутствии влияния вакцинопрофилактики РВИ на число ассоциированных с ней случаев смерти детей в странах с развитыми системами здравоохранения и обуславливает отсутствие исследований влияния ротавирусных вакцин на детскую смертность на их территориях [2].

Выраженное превалирование ротавирусов в структуре патогенов, выявленных при исследовании аутопсийного материала (у 32% пациентов в качестве единственного патогена и 21% в сочетании с другими возбудителями), подтверждают правомерность характеристики РВИ как наиболее тяжело протекающей из распространенных инфекционных диарей, а случаи скоротечного и непрогнозируемого тяжелого течения данного заболевания указывают на вакцинопрофилактику как единственно эффективный способ их предотвращения [3, 12, 14].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наряду с хорошо описанными в литературе осложнениями инфекционных диарей в виде инфекционно-токсического и гиповолемического шока особого внимания у пациентов с тяжелым течением заболевания требует своевременная диагностика пневмоний, в том числе обусловленных патогенетически — генерализацией процесса с развитием вторичных пневмоний и их возникновением на фоне аспирации рвотных масс [4, 9]. Дальнейшего изучения требует этиология пневмоний при инфекционных диареях, вызванных аденовирусами 40 и 41 типа.

Состояния, сопровождающиеся снижением моторики желудочно-кишечного тракта, в том числе болезнь Гиршпрунга, патология иммунной системы (врожденная ВИЧ-инфекция), также предположительно могут существенно усугублять прогноз при инфекционных диареях у детей первых лет жизни [8]. Несмотря на то, что понятие тимико-лимфатического статуса в настоящее время рассматривается в качестве примера заблуждений в истории медицины, оно продолжает использоваться в отечественной медицинской документации [6, 10].

Частая (у 7 из 76 пациентов с диареями) регистрация ГУС позволяет говорить о необходимости включения обследования на наличие ЕНЕС в рамки базового этиологического скрининга у детей с гемоколитами [6].

Анализ этиологии и факторов риска неблагоприятных исходов при инфекционной патологии у детей младшего возраста является крайне актуальной задачей для медицины нашей страны и требует централизованного подхода в решении в рамках реализации программ здравоохранения на национальном уровне.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при проведении данного исследования.

## Благодарности

Авторы выражают благодарность коллегам, оказывавшим содействие в проведении данной работы: Агеевой О.Т., Акимовой Г.И., Бабанину С.Н., Бакушиной Е.Б., Бастракову С.И., Бахтиной Н.В., Безгодову И.В., Беличенко Н.С., Беловой М.В., Бирюковой А.Л., Болдыревой В.В., Болтенкову В.П., Бондареву В.А., Брыциной Т.С., Букушиной Е.Б., Булышевой Л.Н., Бурдинской Е.Н., Бушкиневой Б.Ц., Валеуллиной Н.Н., Васюченко О.М., Вахницкой Д.В., Вендеревской Е.И., Гетман Р.А., Гильденскиольд О.А., Гнативу Б.Р., Говоровой В.Г., Гредюшко О.Н., Гук Э.А., Гурьевой Л.П., Гусевой Ю.В., Дампиловой Е.Г., Дворянкиной Н.В., Дегтяревой И.Н., Деревянко А.В., Джамбинову С.Д., Джусоевой М.Р., Донцовой О.Е., Дятчик Н.А., Ершовой С.М., Жуковой А.И., Завьяловой Л.А., Зволибовской А.В., Исаевой И.Н., Казак А.А., Козлову Б.Г., Коновалову В.Ю., Константиновой А.Л., Копытовой Н.И., Короткову В.В., Коцкой Е.Н., Кузьминых М.М., Ливандовской Е.Л., Лукьянцевой С.А., Лучининой С.В., Множиной Е.Г., Нехрюк Т.Ю.,

Овечкиной И.Н., Овсянниковой Л.В., Остапенко Н.А., Пантелееву Г.В., Петросяну Ф.К., Платунину А.В., Пономаревой Л.И., Поповой М.В., Ракизову А.Л., Резаповой А.Р., Романовой Т.Г., Рябининой Т.В., Савельеву С.И., Семенову И.А., Семенову Л.П., Сережкиной Е.А., Соловьевой О.Н., Соломашенко Н.И., Степкину Ю.И., Сыса А.М., Талановой Е.А., Татаринцевой Е.П., Терех А.П., Тихоновой Г.Д., Толкачевой Е.В., Труфанову Н.Д., Тузову О.В., Туранову А.О., Тюриной О.В., Федоровой Е.С., Фроловой О.П., Хакимовой М.И., Хализевой В.А., Харламову М.В., Харькову В.В., Хиштовой Н.С., Хохриной Н.В., Христенко Т.А., Шангиной Н.В., Шапошниковой И.В., Шишко Л.А., Шпанке А.А., Щербаневой М.С., Юргинной О.М.

## Сокращения

ЭВИ — энтеровирусная инфекция, ЦНС — центральная нервная система, ОГМ — отек головного мозга, РВИ — ротавирусная инфекция, ИТШ — инфекционно-токсический шок, ГУС — гемолитико-уремический синдром, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЕРЕС — энтеропатогенные *E. coli*, ЕТЕС — энтеротоксигенные *E. coli*, ЕНЕС — энтерогеморрагические *E. coli*, ЕИЕС — энтероинвазивные *E. coli*, ЕАгЕС — энтероагрегативные *E. coli*.

## Список литературы/References

1. Паркина Н.В., Сакалкина Е.В., Гусева А.Н., Кулешов К.В., Ольнева Т.А., Гоптарь И.А., Домонова Э.А., Матосова С.В., Сильвейстрова О.Ю., Хромова Н.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А. Изучение этиологии заболеваний с летальными исходами у детей в очаге групповой заболеваемости шигеллезом // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017. Т. 22, № 6. С. 311–319. [Parkina N.V., Sakalkina E.V., Guseva A.N., Kuleshov K.V., Olneva T.A., Goptar I.A., Domonova E.A., Matosova S.V., Silvestrova O.Yu., Khromova N.A., Podkolzin A.T., Shipulin G.A. Enhanced investigation of etiology of diseases during the shigellosis outbreak with fatal outcomes among children. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases (Russian Journal)*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 311–319. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-6-311-319
2. Burnett E., Jonesteller C.L., Tate J.E., Yen C., Parashar U.D. Global impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 215, no. 11, pp. 1666–1672. doi: 10.1093/infdis/jix186
3. Burnett E., Parashar U.D., Tate J.E. Global impact of rotavirus vaccination on diarrhea hospitalizations and deaths among children < 5 years old: 2006–2019. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 222, no. 10, pp. 1731–1739. doi: 10.1093/infdis/jiaa081
4. David N.C. Acute respiratory distress syndrome in children: physiology and management. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2013, vol. 25, no. 3, pp. 338–343. doi: 10.1097/MOP.0b013e328360bbe7
5. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, vol. 392, no. 10159, pp. 1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
6. Goerig M. “Status Thymolymphaticus” — a risk of anaesthesia? *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*, 2019, vol. 54, no. 9, pp. 562–570. doi: 10.1055/a-0989-8769
7. Gould L.H., Bopp C., Strockbine N., Atkinson R., Baselski V., Body B., Carey R., Crandall C., Hurd S., Kaplan R., Neill M., Shea S., Somsel P., Tobin-D’Angelo M., Griffin P.M., Gerner-Smidt P., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for diagnosis of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *MMWR Recomm. Rep.*, 2009, vol. 58, no. RR-12, pp. 1–14.
8. Guillaume A.W.D., Miller A.C., Nguyen M.C. Enterocolitis in a child with Hirschsprung disease. *Pediatr. Emerg. Care*, 2019, vol. 35, no. 7, pp. e131–e132. doi: 10.1097/PEC.0000000000001108
9. Hu X., Lee J.S., Pianosi P.T., Ryu J.H. Aspiration-related pulmonary syndromes. *Chest*, 2015, vol. 147, no. 3, pp. 815–823. doi: 10.1378/chest.14-1049
10. Konopka T. Erroneous paths of forensic medicine. *Arch. Med. Sadowej Kryminol.*, 2008, vol. 58, no. 2–3, pp. 117–122. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
11. Lanata C.F., Fischer-Walker C.L., Olascoaga A.C., Torres C.X., Aryee M.J., Black R.E., Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization, Unicef. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 9: e72788. doi: 10.1371/journal.pone.0072788

12. Riera-Montes M., O’Ryan M., Verstraeten T. Norovirus and rotavirus disease severity in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2018, vol. 37, no. 6, pp. 501–505. doi: 10.1097/INF.0000000000001824
13. WHO. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. *Geneva: WHO*, 2019. 120 p.
14. Xie J., Nettel-Aguirre A., Lee B.E., Chui L., Pang X.L., Zhuo R., Parsons B., Vanderkooi O.G., Tarr P.I., Ali S., Dickinson J.A., Hagen E., Svenson L.W., MacDonald S.E., Drews S.J., Tellier R., Graham T., Lavoie M., MacDonald J., Freedman S.B., Pediatric Emergency Research Canada (PERC) and the Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection TEam (APPETITE Team). Relationship between enteric pathogens and acute gastroenteritis disease severity: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019, vol. 25, no. 4, pp. 454–461. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.016

**Авторы:**

**Подколзин А.Т.**, д.м.н., зам. директора по эпидемиологии и инфекциям ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Кожухметова Т.А.**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Кясова Д.Х.**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Далелова З.Х.**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Кулешов К.В.**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Гусева А.Н.**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Павлова А.С.**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Веселова О.А.**, научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Паркина Н.В.**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Коновалова Т.А.**, научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

**Яцышина С.Б.**, к.б.н., зав. научной группой новых методов диагностики ОРЗ, руководитель Референс-центра по мониторингу за возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия.

**Authors:**

**Podkolzin A.T.**, PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Kozhakhmetova T.A.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Kyasova D.Kh.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Dalelova Z.Kh.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Kuleshov K.V.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Guseva A.N.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Pavlova A.S.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Veselova O.A.**, Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

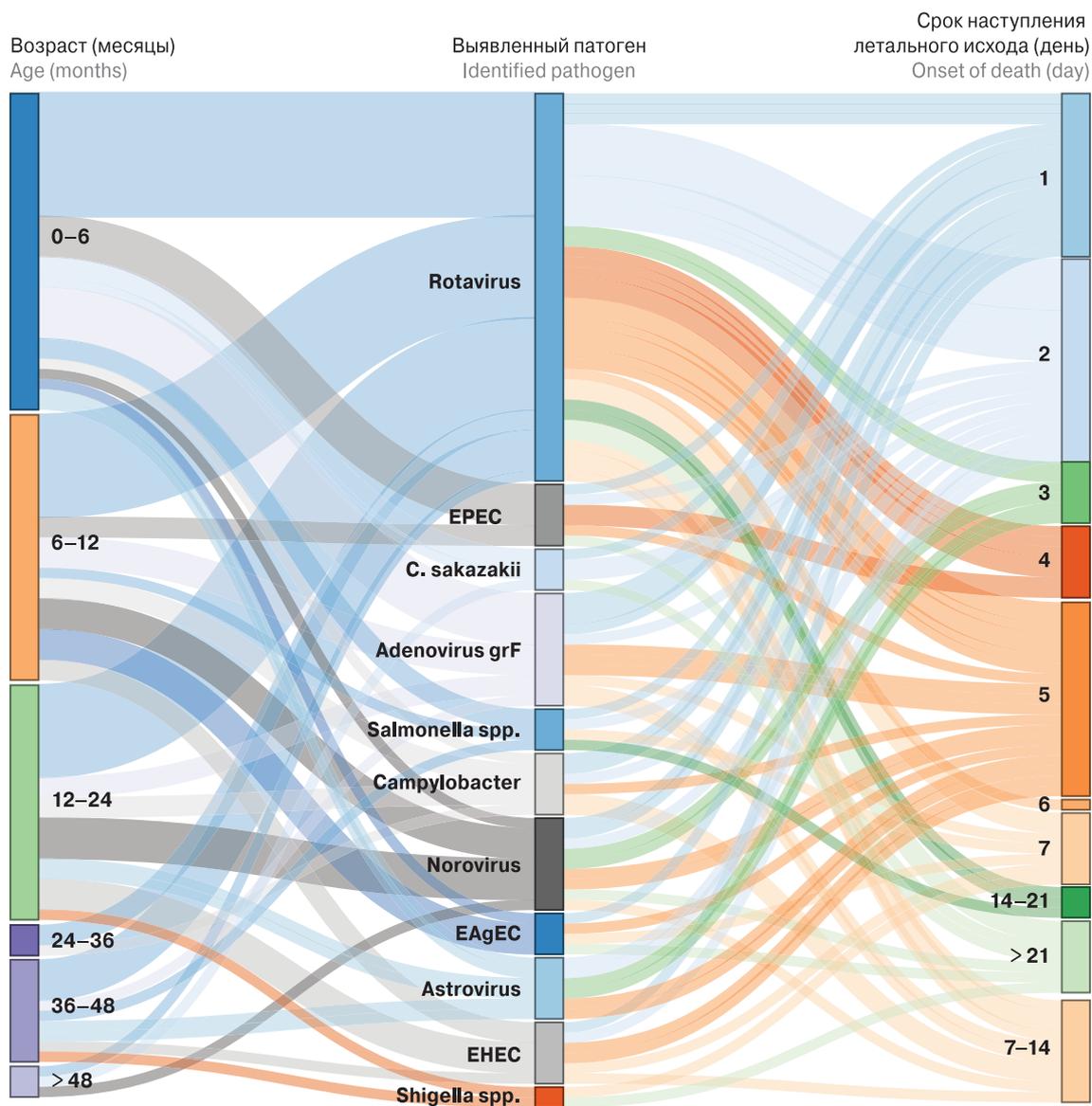
**Parkina N.V.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Konovalova T.A.**, Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Intestinal Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

**Yatsyshina S.B.**, PhD (Biology), Head of the Scientific Group of New Methods of Diagnostics of Acute Respiratory Infections, Head of the Reference Center for Monitoring Pathogens of Upper and Lower Respiratory Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation.

**Иллюстрации к статье «Ассоциация возбудителей инфекционных диарей с летальными исходами у детей дошкольного возраста» (авторы: А.Т. Подколзин, Т.А. Кожахметова, Д.Х. Кясова, З.Х. Далелова, К.В. Кулешов, А.Н. Гусева, А.С. Павлова, О.А. Веселова, Н.В. Паркина, Т.А. Коновалова, С.Б. Яцышина) (с. 752–762)**

Illustrations for the article “A relationship between causative agents of infectious diarrhea and fatal outcomes in pre-school children” (authors: Podkolzin A.T., Kozhakhmetova T.A., Kyasova D.Kh., Dalelova Z.Kh., Kuleshov K.V., Guseva A.N., Pavlova A.S., Veselova O.A., Parkina N.V., Konovalova T.A., Yatsyshina S.B.) (pp. 752–762)



**Рисунок 2. Диаграмма Сэнки — соотношения возраста заболевших, этиологии заболевания и сроков наступления летальных исходов для патогенов с частотой выявления > 1 (71 пациент с установленной этиологией заболевания, РФ 2011–2019 гг.)**

Figure 2. Sankey diagram of the relationship between the age of patients, the etiology of the disease and the timing of deaths assessed for pathogens with a detection rate of > 1 (71 patients with an established etiology of the disease, RF 2011–2019)