

Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(6):282-288 doi: 10.22141/2224-0551.17.6.2022.1530

Резюме. Актуальність. Після гострих діарей у дітей раннього віку можуть виникати порушення з боку кишечника і навіть хронічні функціональні захворювання кишечника. На сьогодні ще не знайдено патогенетично обґрунтованих критеріїв, які б вказували на ймовірність хронічних кишкових розладів, так само як і не з'ясовані повністю механізми їх виникнення після гострої діареї. **Мета роботи.** Оцінити частоту та характер порушень з боку кишечника у дітей молодшої вікової групи протягом 6 місяців після перебування в лікувально-діагностичному стаціонарі з приводу гострої діареї та встановити їх зв'язки із копрологічними показниками — фекальним кальпротектином (ФКП), умістом вуглеводів (редукуючих субстанцій, РС), молочної кислоти (МК) та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) — оцтової (ОК), пропіонової (ПК) та масляної (бутирової, БК). **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 47 дітей віком 6–24 місяці, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу гострої діареї. Гострий ентероколіт (I група) був діагностований у 18 хворих і був викликаний *Campylobacter jejuni* у 12 дітей, *Escherichia coli* O-18 та *Escherichia coli* O-44 — у 3, *Salmonella enteritidis* — у 2 та *Yersinia enterocolitica* — в 1 пацієнта. Ротавірусний гастроентерит (II група) був діагностований в 11 хворих. Ще в 11 дітей гостра симптоматична («парентеральна») діарея (III група) виникла на тлі позакишкової інфекції — гострого отиту, пневмонії, пієлонефриту. Нарешиті, у 7 дітей діарея була кваліфікована як «функціональні порушення травлення» (IV група). Загальні клінічні тести доповнювали дослідження калу на наявність кишкових паразитів, токсинів А/В *Clostridium difficile*, аденовірусів, гемоглобіну людини, РС, ФКП, КЛЖК та МК. **Результати.** Зібраний протягом 6 місяців катамнез дав змогу встановити, що 14 з 18 дітей I групи мали постійні або тимчасові рідкі випороження. Ці скарги у 13 поєднувались із нападами абдомінального болю на киталт кишкових кольок. Ці ж самі скарги були значно рідшими у дітей II групи (відповідно у 6 та 3 із 11), III групи (4 та 2 із 11) та IV групи (лише у 2 із 7 дітей). Ранговий кореляційний аналіз зв'язків інтенсивності та тривалості скарг з ФКП, РС, МК та КЛЖК не виявив суттєвих зв'язків у хворих I та II груп на відміну від хворих III групи, у якій знайдено множинні кореляції скарг з ФКП, РС, МК та КЛЖК. У IV групі виявлені суттєві асоціації скарг на тривалі рідкі випороження з високими показниками МК та ОК. **Висновки.** За даними 6-місячного катамнезу, у 57 % дітей раннього віку, які перенесли гостру діарею, після виписки зі стаціонару спостерігали скарги на рідкі випороження та/або рецидивуючий абдомінальний біль. Найчастіше кишкові розлади були у дітей, які перенесли гострий бактеріальний ентероколіт. Не виявлено зв'язків інтенсивності постінфекційних (бактеріальних або вірусних) розладів з ФКП, РС, МК та КЛЖК під час госпіталізації. Натомість такі зв'язки були численними у дітей із симптоматичною («парентеральною») та функціональною діареєю. Висловлена думка, що вивчені копрологічні показники можна використовувати для прогнозу стану кишечника після гострої діареї.

Ключові слова: діти, гостра діарея, фекальний кальпротектин, редукуючі субстанції, молочна кислота, коротколанцюгові жирні кислоти, катамнез

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванько Олег Григорович, доктор медичних наук, професор, завідувачий кафедрою пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69001, Україна; e-mail: iog@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 9971256.

For correspondence: Oleg Ivanko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: iog@ukr.net; phone: +38 (067) 9971256.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Актуальність

Гострі діареї належать до частих причин звернень за медичною допомогою дітей раннього віку. За даними ВООЗ, у світі кожного року загальна кількість хворих на кишкові інфекції сягає 1–1,2 млрд випадків. Гострі кишкові інфекції є одними з найчастіших інфекційних хвороб дитячого віку та займають третє місце за частотою смертності дітей віком до 5 років [1]. Збудниками інфекційних діарей на початку XXI століття найчастіше виступають ентеропатогенні мікроорганізми *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, рідше *Shigella dysenteriae* [2]. Серед вірусних агентів діарей превалюють рота-, адено- та норовіруси [3]. *Giardia lamblia* та *Endamoeba histolytica* залишаються найчастішими паразитарними збудниками [4]. Усі ці патогени мають спільні, але й деякі особливі механізми пошкодження кишечника. Так, ураження ентеро- та колоноцитів, що притаманне бактеріальним збудникам, може призвести до секреторної діареї, коли в кишковому вмісті накопичуються іони натрію і хлору. Це призводить до значної втрати електролітів і рідини з діарейними випорожненнями. Ці ж самі інфекційні збудники можуть викликати глибоку альтерацію слизової оболонки з виникненням кровотеч. Таким чином формується так звана інвазивна діарея. Пошкодження функції гідролізу вуглеводів, яке відбувається насамперед за умов дії вірусів на війчасту поверхню ентероцитів, призводить до мальдигестії та мальабсорбції вуглеводів з розвитком гіперосмолярності кишкового вмісту, що значно збільшує кількість хімусу у зв'язку з накопиченням води, і виникає діарея.

Прийнято вважати, що групу гострих діарей також становлять і так звані неорганічні, тобто функціональні, порушення травлення [5]. З одного боку, їх виникненню може сприяти токсемія під час інфекційно-запальних позакишкових захворювань, таких як інфекції сечовивідної та бронхолегеневої систем. Це так звані парентеральні діареї [6]. При таких діареях зазвичай інфекційні збудники в кишечнику не виявляються. З іншого боку, певну діагностичну проблему становлять діареї неінфекційної природи. У їх виникненні відіграють важливу роль фактори порушень догляду, виховання і харчування маленьких дітей. Класичним прикладом є так звана Toddler's diarrhea, яка виникає у дітей при надлишковому надходженні вуглеводів з їжею в поєднанні з дефіцитом жирів [7].

При всіх видах гострих діарей порушується стан мікробіому кишечника, зміни якого залежать від різноманітних факторів патогенезу діарей. Порушення метаболічної активності природної мікробіоти призводить до підвищення моторної активності кишечника. Водночас виникають складні порушення стану ЦНС, які не тільки сприяють погіршенню перебігу діареї, але й можуть формувати персистуючі розлади функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у майбутньому [8]. Функціональні розлади кишечника кваліфіковані за Римськими критеріями IV [9, 10] як рецидивуючий доброякісний абдомінальний біль (Abdominal Pain-related FGIDs, H2) та функціональна діарея (Functional Diarrhea, G5). Висловлюються думки, що ці стани у ді-

тей раннього віку часто мають зв'язок з перенесеною гострою діареєю [11, 12]. Патогенез цих патологічних станів досі недостатньо з'ясований та продовжує вивчатись [11, 13]. Діагноз «функціональна діарея» можна встановлювати вже за 2 тижні після гострої діареї [14], з обов'язковим виключенням органічних причин розладів. Суттєвою проблемою функціональних розладів травлення є те, що від початку їх розвитку до встановлення діагнозу зазвичай проходить певний час, дітей госпіталізують до стаціонару, де проводять емпіричну терапію, часто із застосуванням антибіотиків. На сьогодні не знайдено достатньо специфічних маркерів, які б із високою ймовірністю вказували на загрозу формування функціональних кишкових розладів у дітей перших років життя. Саме тому існує загроза негативного впливу пізньої діагностики функціональних розладів кишечника на якість життя не тільки дитини, але й її родини. Ми вважаємо за доцільне подальше дослідження механізмів та пошук предикторів розвитку функціональних порушень функції кишечника після перенесеної гострої діареї різної етіології у дітей раннього віку для оптимізації їх лікування.

Мета дослідження — оцінити частоту та характер порушень з боку кишечника у дітей молодшої вікової групи протягом 6 місяців після перебування в лікувально-діагностичному стаціонарі з приводу гострої діареї інфекційного або неінфекційного походження та встановити їх зв'язки із копрологічними лабораторними показниками — фекальним кальпротектином (ФКП), вмістом вуглеводів (редукуючих субстанцій, РС), молочної кислоти (МК) та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), одержаними на висоті захворювання.

Матеріали та методи

Дослідження проведене на базі інфекційно-боксованого діагностичного відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5» м. Запоріжжя (головний лікар — А.Г. Запороженко). У ньому взяли участь 47 дітей віком від 6 до 24 місяців. З них було 19 дівчаток та 28 хлопчиків. Критеріями включення були вік дітей, гостра діарея з оцінкою випорожнень у 5–7 балів за Бристольською шкалою, що потребувала госпіталізації до стаціонару не пізніше третьої доби від початку захворювання, письмова згода батьків на участь у дослідженні. До захворювання всі діти знаходились на грудному вигодовуванні з вчасним введенням прикорму згідно зі стандартами ВООЗ. Критеріями виключення були відмова батьків від участі у дослідженні, гостра хірургічна патологія ШКТ, інвазивні форми гострої інфекційної діареї, стан гематокезії, вроджені аномалії ШКТ та імунodefіцитні стани, хронічні захворювання, які супроводжуються мальабсорбцією та мальдигестією, які передували виникненню діареї.

Усім дітям проводився забір калу в перші години госпіталізації для проведення мікроскопічних, мікробіологічних, імунохроматографічних та біохімічних досліджень. Вони включали посіви калу на селективні субстрати для верифікації збудників кишкової групи мікробних патогенів. Досліджували наявність у фекаліях токсинів *A/B Clostridium difficile* (Vegal Farmaceutica S. L.,

Іспанія), проводили імунохроматографічні тести для виявлення ротавірусу (Cito Test Rota, Pharmasco, Україна) та аденовірусу (Adenovirus, Vegal Farmaceutica S. L., Іспанія). Мікроскопічне дослідження нативних зразків калу проводили для виявлення цист або вегетативних форм лямблій. Імунохроматографічним напівкількісним методом досліджували наявність гемоглобіну людини в калі в концентрації ≥ 50 нг/мл (Fecal Occult Blood, Vegal Farmaceutica S. L., Іспанія), що характерно для гематохезії при інвазивній діарії.

Для визначення загального відсоткового вмісту вуглеводів у випорожненнях (редуючих субстанцій) було використано пробу Бенедикта. Фекальний кальпротектин як загальний маркер запального процесу у слизовій оболонці кишечника вимірювали імуноферментним методом (Buhlmann fecal ELISA Calprotectin, Швейцарія).

Кількісний вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот — оцтової (ОК), масляної (бутирової, БК) та пропіонової (ПК) визначали за допомогою мас-хроматоспектрометричного дослідження на апараті LC MS Agilent 1260 Infinity HPLC System, США (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Columns_{C18}, Thermostat Column Compartment, single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source), з комп'ютерною підтримкою програм OpenLAB CDS Software.

Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою програми Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., номер реєстрації JPZ8041382130ARCN10-J) з розрахунком значень копрологічних тестів ($M \pm m$), коефіцієнтів парної кореляції Спірмена для аналізу зв'язку між ранговими оцінками показників катамнезу та статистичним варіюванням ФКП, РС, КЛЖК, МК. Розрахунки відношення шансів (Odd Ratio) використані для визначення дихотомічних порівнянь частот у досліджуваних групах.

За результатами спостережень, у досліджених групах хворих не було виявлено ознак гематохезії, наявності кишкових паразитів, токсинів *Clostridium difficile* або аденовірусів. За діагностичними ознаками, з огляду на наявність або відсутність збудника інфекційної діареї бактеріальної або вірусної етіології, з урахуванням клінічного стану хворих (супутніх захворювань, лихоманки, анемії, підвищення ШОЕ) та додаткових методів обстеження (ФКП, РС), дітей було розподілено на 4 групи.

У I групу дослідження увійшли 18 пацієнтів з гострим бактеріальним гастроентеритом (МКХ-10: A02, A04.6, A04.0, A04.5), викликаним у 12 хворих *Kampilobacter jejuni*, у 2 — *Escherichia coli* O-18, в 1 — *Escherichia coli* O-44, у 2 — *Salmonella enteritidis*, в 1 пацієнта — *Yersinia enterocolitica*. Стан хворих клінічно був оцінений як середньої тяжкості або тяжкий та характеризувався підвищенням температури тіла понад $37,2^\circ\text{C}$ у 72 % дітей, блюванням у 50 %, зниженим апетитом у 100 %. Анемія з $\text{Hb} \leq 100$ г/л виявлена у 22,2 %. Підвищення ФКП більше нормальних значень 500 мкг/г було у всіх хворих, ознаки мальдигестії вуглеводів (РС > 0,25 %) виявлялись у 94 % випадків. МК у випорожненнях у

середньому ($M \pm m$) дорівнювала $0,15 \pm 0,07$ ммоль/л, КЛЖК становили: ОК — $245,58 \pm 51,88$ ммоль/л, ПК — $6,35 \pm 3,24$ ммоль/л, БК — $4,22 \pm 2,73$ ммоль/л.

II групу становили 11 дітей з вірусним гастроентеритом ротавірусної етіології (МКХ-10: A08.0). Майже всі хворі клінічно характеризувались тяжким станом, лихоманкою, блюванням, зниженим апетитом. Анемія виявлялась у 10 % хворих. Підвищені показники ФКП були у 80 %, а РС — у 100 % хворих. Показники КЛЖК становили: ОК — $395,41 \pm 53,10$ ммоль/л, ПК — $16,10 \pm 7,30$ ммоль/л, БК — $2,01 \pm 0,77$ ммоль/л. МК дорівнювала $0,100 \pm 0,063$ ммоль/л.

У III групу увійшли 11 дітей з парентеральною діареєю (МКХ-10: K52.9), яка виникла на тлі запальних позакишкових захворювань: гострого середнього отиту — у 5 хворих, негоспітальної пневмонії — у 5 дітей, піелонефриту — в 1 дитини. Саме ці стани значною мірою порушували загальний стан дітей. Вночі час вже на початку захворювання у хворих виявлено часті та рідкі випорожнення, які відповідали 5–6-й градаціям Бристольської шкали. Бактеріологічні, вірусологічні, токсикологічні, імунохроматографічні та мікроскопічні засоби обстеження не виявили збудників кишкової інфекції, включно з токсинами *Clostridium difficile* A/B. Цим дітям також не були притаманні підвищені показники ФКП та РС та анемія. Середні показники МК у випорожненнях становили $0,15 \pm 0,06$ ммоль/л, ОК — $550,52 \pm 198,52$ ммоль/л, ПК — $5,87 \pm 3,28$ ммоль/л, БК — $3,65 \pm 2,89$ ммоль/л.

До IV групи увійшли 7 дітей із встановленим у стаціонарі клінічним діагнозом «функціональне порушення травлення» (МКХ-10: K59), які також мали негативні результати бактеріологічних, вірусологічних, імунохроматографічних та мікроскопічних досліджень. Клінічний стан дітей був середньотяжким, характеризувався виключно діарейним синдромом, без блювання та анемії. ФКП був у межах норми (> 500 мкг/г), але рівень РС був підвищений у 6 із 7 хворих — $0,43 \pm 0,13$ %. Середні показники МК становили $0,07 \pm 0,03$ ммоль/л, ОК — $315,78 \pm 129,46$ ммоль/л, ПК — $1,87 \pm 0,66$ ммоль/л, БК — $1,32 \pm 0,71$ ммоль/л.

Діти перебували в стаціонарі від 3 до 11 діб і були виписані після нормалізації загального стану і покращення випорожнень. За 3 та 6 місяців після виписки зі стаціонару проведено пряме інтерв'ювання батьків щодо наявності у дітей скарг на порушення стану кишкового здоров'я. Завдяки одержаному катамнезу стало можливим виявити дітей, відновлення стану кишечника у яких було неповним, і вони навіть підпадали під Римські діагностичні критерії функціональних порушень травлення. Ключовими ознаками були рідкі випорожнення (функціональна діарея, G5) та абдомінальний біль (H2). Біль у животі спостерігався у дітей у денний період, найчастіше після годування, від одного до декількох випадків на тиждень, та не супроводжувався лихоманкою, блюванням. Біль зникав так само раптово, як і з'являвся. Рідкі випорожнення, які відповідали 5–6-му ступеням Бристольської шкали, мали непостійний характер, також без лихоманки, блювання або домішок крові в фекальних масах. Тести

на токсини *Clostridium difficile* для виключення антибіотикоасоційованої діареї були негативними. За весь період катамнестичного спостереження батьки лише 2 дітей були змушені знову звернутись за стаціонарною допомогою. Частіше діти отримували лікування у дільничного лікаря. У більшості пацієнтів загальний стан не був порушений, незважаючи навіть на рідкі випорожнення, і темпи зростання маси тіла відповідали віковим нормам.

Під час збору катамнезу вираженість кишкових розладів оцінювали у балах — від 1 до 4, які в подальшому використовували в кореляційному аналізі. Якщо діарея або абдомінальний біль турбували пацієнтів два та більше рази на тиждень та довше ніж 14 днів, такі скарги оцінювали в 4 бали. Коли епізоди спостерігались 1–2 рази на місяць або один епізод продовжувався більше 14 днів, то такий стан оцінювали в 2 та 3 бали відповідно, і нарешті, якщо скарги не відмічались, такий стан оцінювався в 1 бал.

Результати

За результатами дослідження встановлено, що у 27 із 47 дітей (57 %) протягом першого півріччя спостереження після виписки зі стаціонару відзначалися скарги на кишкові розлади. Найчастіше порушення стану кишечника виникали у дітей, які перенесли бактеріальний гастроентерит. Так, лише у 4 з 18 дітей I групи встановлено повне відновлення кишкового здоров'я після виписки зі стаціонару, і діти не демонстрували ніяких скарг з боку шлунково-кишкового тракту. На відміну від них у інших дітей спостерігали епізоди рідких випорожнень тривалістю від 1 до 3 днів з періодичністю від 1 разу на місяць до майже щотижневої діареї. Частіше такі скарги виникали в перші 3 місяці після перенесеної бактеріальної діареї, а далі ставали менш частими. Проте 2 дітей з I групи дослідження, незважаючи на отримання низьколактозної дієти та пробіотичних препаратів після виписки зі стаціонару, мали майже постійні прояви хронічної діареї протягом півроку катамнестичного спостереження, хоча раніше їх не мали.

Так само часто у дітей I групи виникали скарги на раптовий абдомінальний біль — у 13 з 18 обстежених у катамнезі.

Таким чином, клінічний стан, який відповідав функціональним порушенням кишечника, спостерігався майже у 78 % дітей I групи.

У II групі після перенесеного ротавірусного гастроентериту скарги на кишкові розлади були менш частими. Повне відновлення випорожнень після хвороби та відсутність скарг спостерігались у 5 з 11 дітей. У 6 інших дітей епізоди рідких випорожнень були рідкими і мінливими та найчастіше зникали в перші 3 місяці після лікування. Ще у 3 з 11 дітей розлади з боку кишечника відповідали H2. У той час, коли абдомінальний біль не хвилював дитину, вона почувала себе задовільно. Часто полегшення болю збігалось з дефекацією.

У III та IV групах у катамнезі взагалі майже не спостерігалось розвитку функціональних розладів травлення. Під час двохразового прямого інтерв'ювання батьки не відмічали у дітей суттєвих скарг з боку ШКТ, ані рідких випорожнень, ані раптового абдомінального болю, або ці скарги були мінливими і не порушували самопочуття та активності дітей. Результати опитування батьків наведені в табл. 1.

Система статистично значущих ($p < 0,05$) кореляційних зв'язків між бальними оцінками скарг щодо кишкових порушень, які турбували дітей після виписки зі стаціонару, та варіабельністю копрологічних тестів, що відповідають інтенсивності запалення кишечника, порушенням дигестії та абсорбції вуглеводів і метаболічної активності мікробіому за вмістом жирних кислот під час перебування в стаціонарі наведена на рис. 1.

При аналізі катамнезу визначено існування статистично значущих кореляцій між частотою виникнення діареї та/або абдомінального болю протягом 6 місяців у періоді відновлення дітей після перенесеної діареї та значеннями обраних копрологічних показників під час гострої діареї (рис. 1). Кореляційні «плеяди» бактеріального ентероколіту та вірусного гастроентериту схожі за обмеженою кількістю зв'язків.

Таблиця 1. Катамнез дітей після перенесеної гострої діареї інфекційної або неінфекційної етіології

Групи дослідження	Кількість дітей у групі, n	Кількість дітей, які мали скарги впродовж 6 місяців після виписки зі стаціонару			
		На прояви діареї		На абдомінальний біль	
		Не було, n (%)	Були, n (%)	Не було, n (%)	Був часто, n (%)
Бактеріальний ентероколіт	18	4 (22)	14 (78)	5 (28)	13 (72)
Ротавірусний гастроентерит	11	5 (45)	6 (55)	8 (73)	3 (27)
«Парентеральна» діарея	11	7 (64)	4 (36)	9 (82)	2 (18)
Функціональні розлади	7	5 (71)	2 (29)	5 (71)	2 (29)
Усього	47	21 (44,7)	26 (55,3)	27 (57,4)	20 (42,6)

Проте найбільшу кількість кореляційних зв'язків демонструють показники хворих на симптоматичну («парентеральну») діарею. У цій системі присутні як прямі кореляції інтенсивності кишкових розладів з підвищенням рівня ФКП, РС та МК, так і зворотні кореляції із вмістом жирних кислот, коли їх низькі концентрації у випорожненнях відповідали появі порушень кишечника. Важливою особливістю дітей IV групи з функціональними порушеннями травлення є наявність прямих кореляцій між виникненням рецидивів рідких випорожнень та рівнем оцтової й молочної кислот.

Підбиваючи підсумки щодо характеристики кореляційних плеяд, треба відзначити наявність сталих прямих зв'язків між частотою та інтенсивністю виникнення діареї та абдомінального болю у всіх досліджуваних групах.

Обговорення

Катамнез дітей раннього віку, досліджений протягом 6 місяців після перенесеної гострої діареї інфекційної або неінфекційної етіології, свідчить, що майже в половині випадків після гострої діареї, яка потребувала госпіталізації в стаціонар, спостерігається розвиток функціональних порушень кишечника. У 55,3 % пацієнтів були періодично рідкі випорожнення, а в 42,6 % — абдомінальний біль. Ці порушення були пов'язані з етіологією перенесеної гострої діареї. Так, діти, які перенесли гострий бактеріальний ентероколіт (I група), частіше (13 із 18) мали скарги на рецидивуючий абдомінальний біль порівняно з дітьми II групи (3 із 11; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$), а також III групи (2 із 11; OR = 9,0, DI 1,46–55,50, $p = 0,02$) та IV групи (2 із 7; OR = 5,0, DI 0,74–9,37, $p = 0,1$). Також часто у дітей I групи виникали скарги на рідкі випорожнення

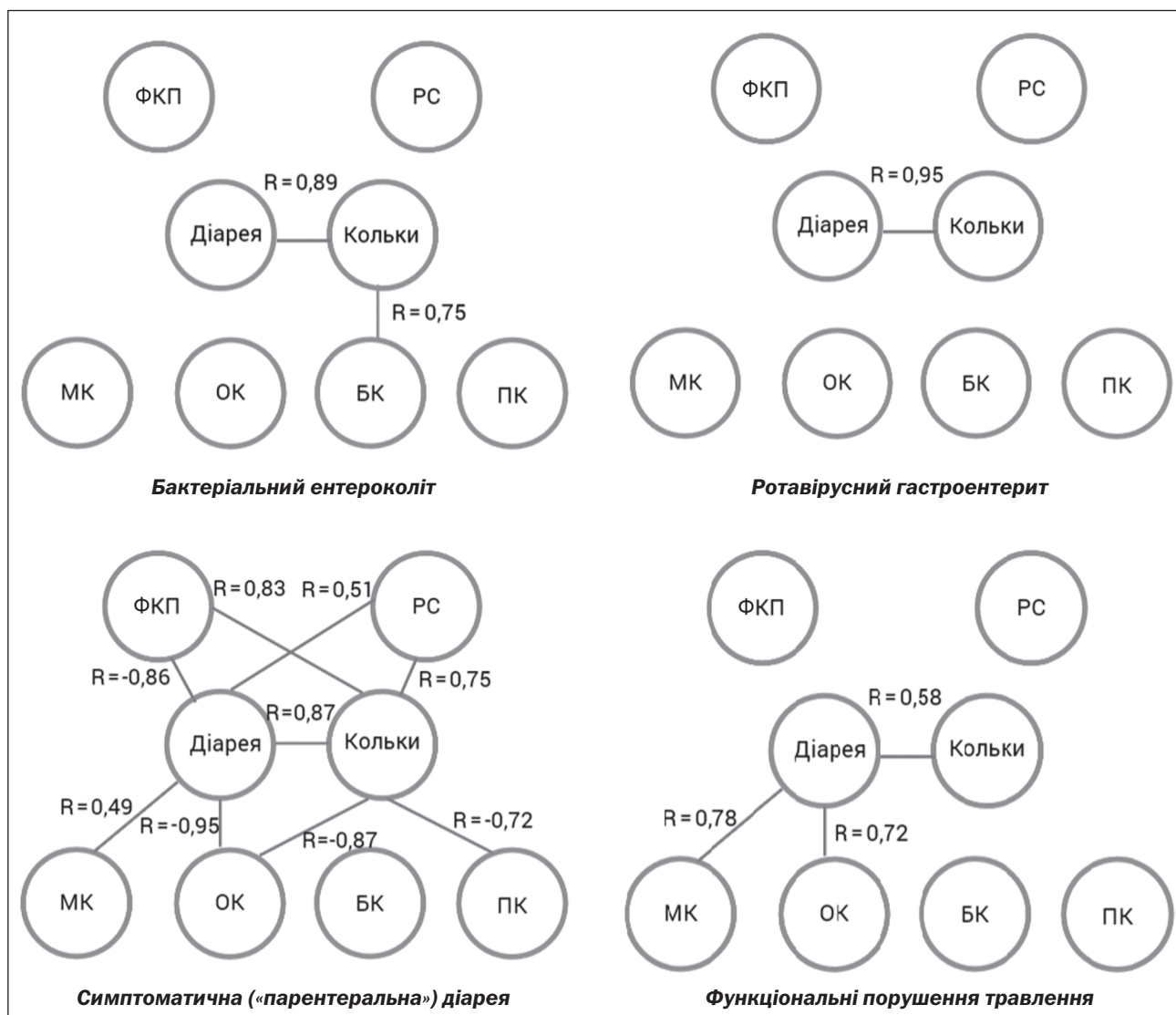


Рисунок 1. Коефіцієнти парної кореляції (R) між варіабельністю копрологічних показників під час перебування в стаціонарі у дітей з гострими діареями та скаргами на рідкі випорожнення та рецидивуючий абдомінальний біль у балах за даними 6-місячного катамнезу

Примітки: ФКП — фекальний кальпротектин; РС — редуруючі субстанції; МК — молочна кислота; ОК — оцтова кислота; БК — бутирова (масляна) кислота; ПК — пропіонова кислота.

(14 із 18) порівняно з меншою частотою розладів у дітей II групи (6 із 11; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$), III групи (4 із 11; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$) та IV групи (2 із 7; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, $p = 0,05$).

Виникнення порушень випорожнень та періодичного абдомінального болю в періоді відновлення кишечника у дітей після гострих діарей, ймовірно, об'єднане єдиними патогенетичними механізмами, тому що найчастіше вони виникають разом. Проте у кожному конкретному випадку, як показало дослідження кореляцій, залежно від перенесеного захворювання кишкові розлади формуються дещо різними факторами. За даними кореляційного аналізу, постінфекційні розлади як після бактеріальних, так і після вірусних діарей (I та II групи) формуються незалежно від порушень гідролізу вуглеводів і розладів метаболічної активності мікробіому кишечника за показниками КЛЖК. Натомість функціональні порушення у дітей, які виникли після симптоматичної («парентеральної») діареї (III група), пов'язані численними прямими зв'язками із ступенем запалення та мальабсорбції. Водночас у цих дітей мають значення перенесена гіпоксія кишечника (прямі кореляції з рівнем МК) та значні відхилення метаболічної активності мікроорганізмів кишечника з розвитком дефіциту оцтової та пропіонової кислот як важливих компонентів енергетичного забезпечення ентеро- та колоноцитів [15]. Діарейний синдром, який залишався у дітей з функціональними порушеннями травлення (IV група), пояснювався перенесеним гіпоксичним станом і накопиченням оцтової кислоти, яка в цьому разі виступала як стимулятор перистальтики [16]. Отримані результати свідчать про розвиток насамперед складних порушень моторики кишечника після інфекційних (вірусних або бактеріальних) діарей. На противагу цьому можливими провідними механізмами постдіарейних розладів у хворих на симптоматичну діарею та функціональні розлади травлення були інтенсивність запалення за даними ФКП, мальдігестія вуглеводів з накопиченням РС, гіпоксичний стан слизової кишечника та порушення функціонування кишкового мікробіому за показниками МК та КЛЖК.

Таким чином, інформація щодо етіології гострої діареї (інфекційна або неінфекційна) та досліджених копрологічних маркерів може бути використана для прогнозу стану відновлення здоров'я дітей після перенесеної гострої діареї.

Висновки

1. Після перенесеної гострої діареї, яка потребувала госпіталізації, у дітей віком 6–24 місяці за даними піврічного катамнезу повне відновлення функції кишечника відбулось лише у половині випадків.

2. Скарги батьків на періодичні або майже постійні рідкі випорожнення та/або періодичний доброякісний абдомінальний біль у дітей найчастіше виникали після перенесеного бактеріального ентероколіту (відповідно у 78 та 55 %) порівняно з ротавірусним ентероколітом (у 55 та 27 %), симптоматичною («парентеральною»)

діареєю (у 36 та 18 %) або функціональними порушеннями травлення (29 %).

3. Між частотою розвитку та інтенсивністю функціональних порушень кишечника як наслідків перенесеного бактеріального ентероколіту, так само як і після ротавірусного гастроентериту, та рівнями ФКП, РС, МК та КЛЖК не виявлено суттєвих асоціацій.

4. На противагу цьому у дітей, які були госпіталізовані з симптоматичною («парентеральною») діареєю, що виникла на тлі позакишкових інфекційно-запальних захворювань, залишкові явища з боку кишечника (діарея та абдомінальний біль) були асоційовані із ступенем підвищення ФКП (відповідно $R = 0,83$ та $0,86$, $p < 0,05$), РС ($R = 0,75$ та $0,87$, $p < 0,05$), МК ($R = 0,49$, $p = 0,05$) та зниженням ОК ($R = -0,87$ та $-0,90$, $p < 0,01$) та ПК ($R = -0,72$, $p < 0,05$) під час госпіталізації.

5. Діарея як прояв функціонального порушення травлення у віддаленому періоді спостереження характеризувалась найбільш сприятливим перебігом. Нечисленні випадки скарг на персистенцію рідких випорожнень були асоційовані з порушеннями метаболічної активності кишкової мікрофлори, насамперед з накопиченням у кишковому вмісті ОК.

Перспективи подальших досліджень. Одержані дані дозволяють використати обрані копрологічні показники для розробки методів прогнозування стану здоров'я дітей у найближчому періоді після перенесеної діареї, а також диференційовано обирати терапію залежно від переважання несприятливих механізмів розвитку порушень функції кишечника.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1405-1416. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
2. Kramarov S, Zakordonets L. Modern Approaches to Antibacterial Therapy of Acute Intestinal Infections. *Aktual'naâ Infektologîâ*. 2018;6(3):119-123. doi: 10.22141/2312-413x.6.3.2018.136643.
3. Nezhoda II, Asaulenko AA, Kniazeva VI. Clinical course of norovirus infection in children. *Infectious Diseases*. 2016;1(3):47-50. doi: 10.11603/1681-2727.2016.3.6889.
4. Hemphill A, Müller N, Müller J. Comparative Pathobiology of the Intestinal Protozoan Parasites *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, and *Cryptosporidium parvum*. *Pathogens*. 2019 Jul 29;8(3):116. doi: 10.3390/pathogens8030116.
5. Tack J. Functional diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012 Sep;41(3):629-37. doi: 10.1016/j.gtc.2012.06.007.
6. Mellick LB, Murray C, Kalra S. "Parenteral" Diarrhea Associated With Pediatric Urinary Tract Infections: A Retrospective Chart Review. *Pediatr Emerg Care*. 2022 Aug 1;38(8):e1489-e1492. doi: 10.1097/PEC.0000000000002717.
7. CaJacob NJ, Cohen MB. Update on Diarrhea. *Pediatr Rev*. 2016 Aug;37(8):313-22. doi: 10.1542/pir.2015-0099.

8. Nelson AM, Walk ST, Taube S, et al. Disruption of the human gut microbiota following Norovirus infection. *PLoS One*. 2012;7(10):e48224. doi: 10.1371/journal.pone.0048224.
9. Maidannyk VG. Rome IV (2016) criteria: What is new? *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2016;10(1):9-18.
10. Drossman DA. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV*. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19:S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
11. Saps M, Pensabene L, Di Martino L, Staiano A, Wechsler J, Zheng X, Di Lorenzo C. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr*. 2008 Jun;152(6):812-6, 816.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.11.042.
12. Langshaw AH, Rosen JM, Pensabene L, et al. Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018 Jul-Sep;83(3):268-274. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.02.002.
13. Pensabene L, Talarico V, Concolino D, et al; Post-Infectious Functional Gastrointestinal Disorders Study Group of Italian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Postinfec-
- tious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):903-7.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.050.
14. Palić IH. Diarrheal syndrome: modern principles of diagnosis and pharmacological correction. *Zdorov'а Ukraini*. 2010;(11-12): 240-241.
15. Markowiak-Kopec P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Apr 16;12(4):1107. doi: 10.3390/nu12041107.
16. Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, Louis P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2015 Feb;74(1):13-22. doi: 10.1017/S0029665114001463.

Отримано/Received 17.08.2022

Рецензовано/Revised 26.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2022 ■

Information about authors

Bilykh V.M., PhD student, Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9873-2028>

Ivanko Oleg, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky ave., 26, Zaporizhzhia, 69035, Ukraine; e-mail: io@ukr.net; phone: +38 (067) 9971256; <https://orcid.org/0000-0001-7655-5529>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.M. Bilykh, O.G. Ivanko

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Intestinal disorders after acute diarrhea in young children and their coprological predictors

Abstract. Background. After acute diarrhea in young children, intestinal disturbances and even chronic functional intestinal diseases may occur. To date, no pathogenetically based criteria have been found that would indicate the probability of chronic intestinal disorders, just as the mechanisms of their occurrence after acute diarrhea have not been fully elucidated. The objective: to evaluate the frequency and nature of bowel disorders in children of the younger age group within 6 months after a stay in hospital for acute diarrhea and to establish their relationship with coprological indicators — fecal calprotectin (FCP), the content of carbohydrates (reducing substances, RS), lactic acid (LA) and short-chain fatty acids (SCFA) — acetic, propionic and fatty (butyric). **Materials and methods.** The study involved 47 children aged 6–24 months who were hospitalized for acute diarrhea. Acute enterocolitis (group I) was diagnosed in 18 patients and was caused by *Campylobacter jejuni* in 12 cases, *Escherichia coli O-18* and *Escherichia coli O-44* in 3, *Salmonella enteritidis* in 2 and *Yersinia enterocolitica* in one case. Rotaviral gastroenteritis (group II) was diagnosed in 11 patients. Another 11 children had acute symptomatic (parenteral) diarrhea (group III) against the background of intestinal infection — acute otitis, pneumonia, pyelonephritis. In 7 children, diarrhea was classified as functional digestive disorder (group IV). Routine clinical tests were supplemented with an examination of feces for the presence of intestinal parasites, *Clostridium difficile* A/B toxins, adenoviruses, human hemoglobin, RS, FCP, SCFA

and LA. **Results.** Six-month follow-up established that 14 of 18 children in group I had permanent or temporary loose stools. These complaints in 13 cases were combined with episodes of abdominal pain similar to intestinal colic. The same complaints were much less frequent in children of group II (6 and 3 of 11, respectively), group III (4 and 2 of 11) and group IV (only in 2 of 7 children). The rank correlation analysis did not reveal any significant relationships between the intensity and duration of complaints and FCP, RS, LA, and SCFA in patients of groups I and II. On the contrary, in group III, there were multiple correlations of complaints with FCP, RS, LA, and SCFA. In group IV, the association of loose stools with an increase in LA and acetic acid has been found. **Conclusions.** According to the 6-month follow-up, 57 % of young children with acute diarrhea complained of loose stools and/or recurrent abdominal pain after discharge from the hospital. Most often, intestinal disorders were detected in children who had acute bacterial enterocolitis. There were no correlations between the intensity of post-infectious (bacterial or viral) disorders with FCP, RS, LA and SCFA during hospitalization. In contrast, such associations were numerous in children with symptomatic (parenteral) and functional diarrhea. It was suggested that the studied coprological parameters can be used to predict the state of the intestine after acute diarrhea.

Keywords: children; acute diarrhea; fecal calprotectin; reducing substances; lactic acid; short-chain fatty acids; follow-up