



Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОРОБЙОВА НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.98:578.832.91:616.34-002-02:[616.34-008.6:612.396]]-053.2-037-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ
ВУГЛЕВОДІВ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ
ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

222 – Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н.В. Воробйова

Науковий керівник – **Усачова Олена Вігаліївна**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2023

АНОТАЦІЯ

Воробйова Н.В. Діагностична значимість синдрому мальабсорбції вуглеводів у прогнозуванні перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Робота виконана на базі Комунального некомерційного підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради (КНП «ОІКЛ» ЗОР), Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради (КНП «МДЛ №5» ЗМР) та Запорізького державного медико-фармацевтичного університету протягом 2019-2023 років.

Дисертація присвячена оптимізації прогнозування перебігу ротавірусної інфекції (РВІ) у дітей раннього віку на підставі нових наукових даних про патогенетичні механізми формування синдрому мальабсорбції вуглеводів. Обстежено 100 дітей віком 1-36 міс. на грудному вигодовуванні з РВІ, які протягом перших трьох діб від початку хвороби були госпіталізовані до дитячого кишкового відділення №4 КНП «ОІКЛ» ЗОР, де отримували стаціонарне лікування. На першому етапі дослідження аналізували клінічний перебіг хвороби, вивчали особливості тяжкої форми та предиктори її формування шляхом порівняльної оцінки клініко-лабораторних параметрів в групах з тяжким та нетяжким (легким і середньо-тяжким) її перебігом. На другому етапі в 60-ти дітей вивчали клініко-лабораторні показники синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці хвороби та вплив на його прояви одонуклеотидного поліморфізму 13910 С/Т гена МСМ6, кишкової мікрофлори, а також супутньої патології. Спеціальні дослідження включали визначення в копрофільтратах загального рівню вуглеводів методом Бенедикта, рівню лактози в калі за допомогою проби Мальфатті, рН-метрію фекалій, визначення фекальних концентрацій коротко-ланцюгових жирних кислот

методом рідинної хроматографії, однонуклеотидного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 методом полімеразної ланцюгової реакції, рівню загального Ig E в сироватці крові методом імуноферментного аналізу, що проводили на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб та Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Серед обстежених хворих хлопчиків було 62 (62%), дівчаток 38 (38%). За віком хворі були поділені на 3 підгрупи: діти до 6-ти міс. – 24 (24%), 6-12 міс. – 30 (30%) та 12-36 міс. – 46 (46%).

Тяжкий перебіг РВІ за шкалою *Vezikari* спостерігався в 70 (70%) хворих, середньо-тяжкий – в 25 (25%), легкий перебіг – лише в 5 (5%) дітей. Діти з тяжким перебігом хвороби частіше мали супутню харчову алергію або атопічний дерматит ($p < 0,05$). При тяжкому перебігу РВІ частіше реєструвалися лихоманка ($p < 0,05$) та синдром блювання ($p < 0,05$), клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів – метеоризм та кишкові кольки ($p < 0,05$), діарейний синдром був виразнішим та тривалішим ($p < 0,05$). В дітей першого року життя тяжкість хвороби більшою мірою була обумовлена проявами синдрому мальабсорбції вуглеводів: тривалою діареєю ($p < 0,05$), а також метеоризмом ($p < 0,05$) і кишковими кольками ($p < 0,05$), ніж в дітей старше 1-го року.

Аналіз лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ показав його наявність в 98,3% дітей протягом хвороби. Максимальні рівні вуглеводів у фекаліях реєструвалися з V до VII доби ($p < 0,05$ відносно X доби) без нормалізації показників на X добу в 81,7% хворих ($p < 0,05$ відносно здорових дітей). Синдром мальабсорбції вуглеводів був пов'язаний, в першу чергу, з порушенням ферментації лактози, оскільки на всіх етапах хвороби відмічався сильний прямий кореляційний зв'язок між загальним рівнем вуглеводів та нерозщепленої лактози в калі ($r = 0,91$; $r = 0,86$; $r = 0,91$; $r = 0,89$, $p < 0,05$ на II-III, V, VII та X добу, відповідно). Найбільш виразний синдром мальабсорбції вуглеводів, спричинений насамперед лактазною недостатністю, відмічався у дітей віком 1-6 міс., які мали вищі максимальні показники відновлюючих цукрів та лактози в калі, порівняно з дітьми старших вікових категорій ($p < 0,05$).

Встановлено, що синдром мальабсорбції вуглеводів переважно за рахунок лактазної недостатності, впливав на виразність ротавірусної діареї після V доби хвороби, оскільки рівень вуглеводів у фекаліях $>0,5\%$ в ці терміни асоціювався з вдвічі більшою частотою випорожнень, порівняно з хворими з показником проби Бенедикта $\leq 0,5\%$ ($p < 0,01$ на VII та X добу). Починаючи з VII доби РВІ, при збільшенні рівню вуглеводів у фекаліях на $0,5\%$, частота дефекацій збільшувалася на 1 раз на добу. Крім того, пролонгація діарейного синдрому асоціювалася зі збільшенням рівню неперетравлених цукрів у фекаліях в пізні терміни РВІ ($p < 0,05$ на V, VII та X добу) і загальний рівень неперетравлених цукрів у калі $\geq 1\%$ на V добу хвороби реєструвався тільки при тривалому (≥ 9 діб) діарейному синдромі. Зі збільшенням загального рівню вуглеводів у фекаліях на $0,4\%$ на V добу хвороби тривалість діареї зростала на 1 добу.

Аналіз фекальних концентрацій коротко-ланцюгових жирних кислот у дітей раннього віку в динаміці РВІ показав наявність функціонального дефіциту кишкових бактерій протягом всього періоду хвороби з максимальним збіднінням сумарного пулу КЖК (ацетату, пропіонату, бутирату) з II-III до V доби, включно ($p < 0,01$ відносно здорових дітей) з деяким підвищенням показників на X добу ($p < 0,01$ відносно II-III та V доби), проте без нормалізації ($p < 0,01$ відносно здорових дітей). Діти першого півріччя життя мали найвагомніше зниження всіх КЖК ($p < 0,01$ відносно здорових дітей відповідного віку) протягом всього періоду хвороби з найменш вираженою динамікою їх концентрацій, порівняно з дітьми старшого віку ($p < 0,05$).

Структурні порушення кишкової мікробіоти у вигляді зниження анаеробіозу кишкового середовища, що проявлялися низькими показниками анаеробного індексу, спостерігалися у дітей з перших днів РВІ та продовжувалися до X доби, включно ($p < 0,01$ відносно здорових дітей) з максимальною виразністю з II-III до V доби ($p < 0,05$ відносно X доби).

Виразність лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів залежала від ступеню функціональних та структурних порушень кишкової мікрофлори. Рівень неперетравлених цукрів у фекаліях $>0,5\%$ асоціювався з нижчими

сумарними концентраціями КЖК ($p < 0,05$ на II-III, V та X добу) та нижчими показниками анаеробного індексу ($p < 0,05$ на II-III та V добу), ніж в дітей з нижчим рівнем вуглеводів у калі.

Вплив функціонального та структурного дисбалансу кишкової мікробіоти на виразність діареї відмічено з V доби хвороби. Діти з мінімально вираженою діареєю мали вищі сумарні концентрації КЖК відносно хворих з середньо-тяжкою та тяжкою діареєю ($p < 0,05$). Ступінь зниження фекальної концентрації пропіонової кислоти та показника анаеробного індексу на II-III добу хвороби корелювали з тривалістю ротавірусної діареї, яка збільшувалася на 1 добу при зниженні рівню пропіонату на 20,6 мкмоль/л або при зниженні анаеробного індексу на 0,05 в зазначений термін.

Оцінка значення варіанту алельного поліморфізму 13910 C/T гену MСM6 для перебігу РВІ в дітей раннього віку показала відсутність його впливу на тяжкість хвороби, частоту виникнення, виразність та тривалість лихоманки, блювання та діареї, частоту виникнення метеоризму та кишкових кольок ($p > 0,05$ між дітьми з генотипами C/C, C/T та T/T). У дітей-носіїв різних генотипів гену MСM6 впродовж хвороби не відмічено різниці лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів – загального рівню вуглеводів та лактози в калі ($p > 0,05$ на II-III, V, VII, X добу).

За умови наявності у дітей ознак супутньої харчової алергії та/або атопії перебіг РВІ характеризувався більшою виразністю діарейного синдрому в розпал хвороби ($p < 0,05$ на V та VII добу) та тривалішою діареєю ($p < 0,05$), яка частіше супроводжувалася метеоризмом та кишковими кольками ($p < 0,05$). Діти з такою «алергічною патологією» мали виразніші лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів: вищі рівні неперетравлених цукрів та лактози у зразках фекалій ($p < 0,05$ на V та VII добу хвороби). Виразність лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ не відрізнялася в хворих з харчовою алергією та/або атопічним дерматитом залежно від рівня загального Ig E в крові.

Створено рівняння лінійної парної регресії для прогнозування перебігу РВІ у дітей з урахуванням рівню вуглеводів у фекаліях на V добу хвороби, ацетату, пропіонату та бутирату на II-III добу.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримані нові наукові дані щодо прогнозування виразності та тривалості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. Доведено, що при прогнозуванні перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку слід враховувати наявність коморбідної патології, а саме харчової алергії та атопічного дерматиту, що призводить до збільшення тривалості діарейного синдрому в 1,3 рази та в 1,6 і 1,8 рази вищої частоти реєстрації метеоризму та кишкових кольок, відповідно. З'ясовано, що визначення рівню загального IgE неінформативне для прогнозування виразності синдрому мальабсорбції вуглеводів при РВІ у дітей з супутньою алергічною патологією.

З'ясовано, що варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену MCM6 не має впливу на виразність та тривалість клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку.

Доповнено наукові дані щодо особливостей тяжкого перебігу РВІ у дітей раннього віку. Показано, що тяжкий перебіг хвороби характеризується частішим розвитком лихоманки та блювання, більшою виразністю та тривалістю діарейного синдрому, частішим розвитком клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів – метеоризму та кишкових кольок. Прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів (тривала діарея, метеоризм і кишкові кольки) більшою мірою обумовлюють тяжкість перебігу хвороби у дітей першого року життя.

Показано, що вплив синдрому мальабсорбції вуглеводів на клінічні прояви РВІ має місце після V доби: загальний рівень екскретованих цукрів у фекаліях $>0,5\%$ є клінічно значущим щодо діарейного синдрому після V доби хвороби; починаючи з VII доби, при збільшенні рівню вуглеводів у фекаліях на $0,5\%$, частота дефекацій збільшується на 1 раз на добу. Виявлено залежність між рівнем неперетравлених цукрів у фекаліях та тривалістю ротавірусної діареї: загальна кількість вуглеводів у калі $\geq 1\%$ на V добу хвороби є раннім маркером тривалого

(≥ 9 діб) діарейного синдрому у дітей. При збільшенні загального рівню вуглеводів у фекаліях на 0,4% на V добу хвороби слід очікувати збільшення тривалості діареї на 1 добу.

Поглиблено уявлення про вплив метаболічної активності кишкової мікрофлори на клініко-лабораторні показники синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку в динаміці РВІ. Показано, що протягом всього періоду хвороби значне накопичення неперетравлених цукрів у фекаліях асоціюється з виразнішими функціональними та структурними порушеннями мікробіоти кишківника: при підвищенні рівню вуглеводів у фекаліях $>0,5\%$ відмічені вдвічі нижчі сумарні концентрації кишкових метаболітів КЖК ($p < 0,05$ на II-III, V та X добу) та нижчі показники анаеробного індексу, ніж в хворих з показником проби Бенедикта $\leq 0,5\%$ ($p < 0,05$ на II-III та V добу). Починаючи з V доби РВІ вища добова частота діареї асоціюється з нижчою сумарною концентрацією кишкових метаболітів в калі ($r = -0,41$, $p < 0,05$) та рівнями ацетату ($r = -0,37$, $p < 0,05$) і пропіонату ($r = -0,45$, $p < 0,05$) зокрема. Концентрація пропіонату в калі та показник анаеробного індексу на II-III добу РВІ є найбільш ранніми та чутливими маркерами тривалості діареї, яка збільшується на 1 добу при зниженні рівню пропіонату на 20,6 мкмоль/л або анаеробного індексу на 0,05.

Практичне значення одержаних результатів. Для раннього прогнозування тривалості діарейного синдрому обґрунтовано та впроваджено в практику визначення фекальних концентрацій ацетату, пропіонату та бутирату й обчислення величини анаеробного індексу у дітей раннього віку на II-III добу РВІ. Тривалість діареї рекомендовано розраховувати за формулами:

$$1) y = 9,61 - 0,048x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – концентрація пропіонату у фекаліях на II-III добу РВІ, мкмоль/л, або

$$2) y = 9,47 - 20,65 x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – значення АІ на II-III добу РВІ.

З метою прогнозування тривалості діареї при РВІ в дітей раннього віку рекомендовано на V добу визначити загальний рівень вуглеводів у фекаліях та при

$\geq 1\%$ вважати високою вірогідність тривалого (≥ 9 діб) діарейного синдрому. Для точного прогнозування тривалості діарейного синдрому при РВІ у дітей раннього віку рекомендовано застосовувати рівняння лінійної парної регресії:

$$y = 5,37 + 2,69x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – рівень вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ (%).

Публікації: за матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 6 статей, серед яких 4 – у фахових наукових виданнях України (2 статті надруковані в журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», 1 стаття моноавторська), 2 статті – у зарубіжних фахових виданнях (1 стаття надрукована у журналі, який включено до наукометричної бази «Scopus»), 13 – у збірниках матеріалів конгресів та наукових конференцій, 1 патент на корисну модель.

Ключові слова: ротавірусний ентерит, вірусна інфекція, діти, діагностика, мальабсорбція вуглеводів, провідні симптоми, поліморфізм генетичний, леткі жирні кислоти, коморбідність, прогноз.

ANNOTATION

Vorobiova N.V. Diagnostic significance of carbohydrate malabsorption syndrome in prognosis of the course of rotavirus infection in early aged children. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 Medicine (22 Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

The work was carried out on the basis of Municipal Regional Infectious Disease Clinical Hospital of ZOR, Municipal Children's Hospital No. 5 of ZMR and Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University during 2019-2023.

The dissertation is devoted to the optimization of predicting the course of rotavirus infection (RVI) in young children based on new scientific data on the pathogenetic mechanisms of carbohydrate malabsorption syndrome. It were examined 100 children aged 1-36 months on breastfeeding with RVI, who during the first three days from the onset of the disease were hospitalized to the children's intestinal department No. 4 of Municipal Regional Infectious Disease Clinical Hospital, where they received inpatient treatment. At the first stage of the study, clinical course of the disease was analyzed, features of the severe form and predictors of its formation were studied by means of a comparative assessment clinical and laboratory parameters in groups with a severe and mild (mild and moderate) course. At the second stage, clinical and laboratory parameters of carbohydrate malabsorption syndrome in the dynamics of the disease and influence of MCM6 gene single nucleotide polymorphism 13910 C/T, intestinal microflora, and concomitant pathology on its manifestations were studied in 60 children. Special studies included determination of the total level of carbohydrates in coprofiltrates by Benedict method, the level of lactose in feces using Malfatti test, the pH-metry of feces, the determination of fecal concentrations of short-chain fatty acids by liquid chromatography method, the single-nucleotide polymorphism 13910 C/T of the MCM6 gene by polymerase chain reaction method, the level of total Ig E in blood serum by enzyme immunoassay method, which was conducted on the basis of the Department of Pediatric Infectious Diseases and the Training and Laboratory Center of Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University.

There were 62 (62 %) boys and 38 (38 %) girls among the examined patients. By age, patients were divided into 3 subgroups: children up to 6 months – 24 (24 %), 6-12 months – 30 (30 %) and 12-36 months – 46 (46 %).

A severe course of RVI according to the Vezikari scale was observed in 70 (70 %) patients, moderate – in 25 (25 %), mild course – only 5 (5 %) children. Children with a severe course more often had concomitant food allergy or atopic dermatitis ($p<0,05$). With a severe course of RVI, compared to a mild form of the disease, fever ($p<0,05$) and vomiting syndrome ($p<0,05$) were more often registered, diarrheal syndrome was characterized by greater expressiveness and duration ($p<0,05$), more severe degree was

noted exicosis ($p < 0,05$), higher frequency registration of such clinical manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome as flatulence ($p < 0,05$) and intestinal colic.

Analysis laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in the dynamics of RVI showed its presence in 98,3 % of children during the course of the disease. The maximum levels of carbohydrates in feces were recorded from V to VII day ($p < 0,05$ relative to the X day) without normalization indicators on the X day in 81,7 % of patients ($p < 0,05$ relative to healthy children).

Carbohydrate malabsorption syndrome was primarily associated with a violation of lactose fermentation, since at all stages of the disease there was a strong direct correlation between the total level of carbohydrates and undigested lactose in feces ($r = 0,91$; $r = 0,86$; $r = 0,91$; $r = 0,89$, $p < 0,05$ on the III, V, VII and X days, respectively). The most pronounced carbohydrate malabsorption syndrome, caused primarily by lactase deficiency, was noted in children aged 1-6 months, who had higher maximum indicators of reducing sugars and lactose in feces, compared to children of older age categories ($p < 0,05$).

It was established that syndrome of carbohydrate malabsorption, mainly due to lactase deficiency, influenced the severity of rotavirus diarrhea after V day of the disease, since the level of carbohydrates in feces $> 0,5$ % in these terms was associated with a twice as high frequency of bowel movements, compared to patients with a Benedict test score $\leq 0,5$ % ($p < 0,01$ on VII and X days). Starting from the VII day of RVI, when the level of carbohydrates in feces increased by 0,5 %, frequency of defecation increased by 1 time per day.

In addition, the prolongation of diarrheal syndrome was associated with an increase in the level of undigested sugars in feces in the late stages of RVI ($p < 0,05$ on V, VII and X days), and the total level of undigested sugars in feces ≥ 1 % on the V day was recorded only in long-term (≥ 9 days) diarrheal syndrome. With an increase in the total level of carbohydrates in feces by 0,4 % on the V day of the disease, the duration of diarrhea increased by 1 day.

The analysis fecal concentrations of short-chain fatty acids in young children in the dynamics of RVI showed the presence functional deficiency of intestinal bacteria during the entire period of the disease with maximum depletion of the total pool of short-chain

fatty acids (acetate, propionate, butyrate) from the II-III to the V day, inclusive ($p < 0,01$ relative to healthy children) with some increase in indicators on day X ($p < 0,01$ relative to days II-III and V), but without normalization ($p < 0,01$ relative to healthy children). Children in the first six months of life had the greatest decrease in all short-chain fatty acids ($p < 0,01$ compared to healthy children of the corresponding age) during the entire period of illness with the least pronounced dynamics of their concentrations, compared to older children ($p < 0,05$).

Structural disturbances of intestinal microbiota in the form of a decrease in the anaerobiosis of the intestinal environment, manifested by low indicators of anaerobic index, were observed in children from the first days of RVI and continued until the X day, inclusive ($p < 0,01$ relative to healthy children) with maximum expression from II-III to V days ($p < 0,05$ relative to X days).

The level of undigested sugars in feces $> 0,5$ % was associated with lower total concentrations of short-chain fatty acids ($p < 0,05$ on days II-III, V and X) and lower indicators of the anaerobic index ($p < 0,05$ on days II-III and V), than in children with a lower level of carbohydrates in feces.

The influence of the functional and structural imbalance of the intestinal microbiota on the severity of diarrhea was noted from the V day of the disease. Children with minimally pronounced diarrhea had higher total concentrations of short-chain fatty acids compared to patients with moderate and severe diarrhea ($p < 0,05$). The degree of decrease in the fecal concentration of propionic acid and anaerobic index on the II-III day of the disease was correlated with the duration of rotavirus diarrhea, which increased by 1st day when propionate level decreased by $20,6 \mu\text{mol/l}$ or when anaerobic index decreased by $0,05$ % in the specified period.

The evaluation of value the variant allelic polymorphism 13910 C/T of MCM6 gene for the course of RVI in young children showed that it had no effect on the severity of the disease, frequency of occurrence, severity and duration of fever, vomiting and diarrhea, frequency of occurrence flatulence and intestinal colic ($p > 0,05$ between children with C/C, C/T and T/T genotypes). In children carrying different genotypes of MCM6 gene, during the course of the disease there was no difference in laboratory indicators of

carbohydrate malabsorption syndrome - total level of carbohydrates and lactose in feces ($p > 0,05$ on days II-III, V, VII, X).

If the children had signs of concomitant food allergy and/or atopy, course of RVI was characterized by a greater severity of diarrheal syndrome at acute period of the disease ($p < 0,05$ on V and VII days) and longer duration of diarrhea ($p < 0,05$), which was more often accompanied by flatulence and intestinal colic ($p < 0,05$). Children with such "allergic pathology" had more pronounced laboratory signs of carbohydrate malabsorption: higher levels of undigested sugars and lactose in fecal samples ($p < 0,05$ on the V and VII days of the disease). The expressiveness laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in the dynamics of RVI did not differ in patients with food allergy and/or atopic dermatitis depending on the level of total IgE in the blood.

A linear pairwise regression equation was created for predicting the course of RVI in children, taking into account the level of carbohydrates in feces on the V day of the disease, acetate, propionate and butyrate on the II-III day.

Scientific novelty of the obtained research results. New scientific data have been obtained on predicting the severity and duration of carbohydrate malabsorption syndrome in children with RVI. It has been proven that when predicting RVI in early aged children, one should take into account the presence of comorbid pathology, namely food allergies and atopic dermatitis, which leads to an increase in the duration of diarrhea syndrome by 1.3 times and a 1.6 and 1.8 times higher frequency registration of flatulence and intestinal colic, respectively. It was found that determining the level of total IgE is not informative for predicting the severity of carbohydrate malabsorption syndrome during RVI in children with concomitant allergic pathology.

It was found that the allelic polymorphism variant 13910 C/T of the MCM6 gene does not affect the severity and duration of clinical and laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome during RVI in early aged children.

Scientific data on the characteristics of severe RVI in early aged children has been supplemented. It has been shown that a severe course is characterized by more frequent development of fever and vomiting, greater severity and duration of diarrhea syndrome, and more frequent development of clinical manifestations of carbohydrate malabsorption

syndrome - flatulence and intestinal colic. Manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome (prolonged diarrhea, flatulence and intestinal colic) largely determine the severity of the disease in children of the first year of life.

It has been shown that the effect of carbohydrate malabsorption syndrome on the clinical manifestations of RVI occurs after the V day: the total level of excreted sugars in feces $>0.5\%$ is clinically significant relative to the diarrheal syndrome after the V day of illness; starting from the VII day, with an increase in the level of carbohydrates in feces by 0.5% , the frequency of bowel movements increases by 1 time per day. A relationship was found between the level of undigested sugars in feces and the duration of rotavirus diarrhea: the total amount of carbohydrates in feces $\geq 1\%$ on the day of illness is an early marker of long-term (≥ 9 days) diarrheal syndrome in children. With an increase in the total level of carbohydrates in feces by 0.4% per day of illness, one should expect an increase in the duration of diarrhea by 1 day.

The understanding of the influence of the metabolic activity of intestinal microflora on the clinical and laboratory parameters of carbohydrate malabsorption syndrome in early aged children in the dynamics of RVI has been deepened. It has been shown that throughout the entire period of illness, a significant accumulation of undigested sugars in feces is associated with more pronounced functional and structural disturbances of the intestinal microbiota: with an increase in the level of carbohydrates in feces $>0.5\%$, the total concentrations of intestinal sugars were halved on days III, V and X) and lower anaerobic index values than in patients with a Benedict test $\leq 0.5\%$ ($p < 0.05$ on days II-III and V). Starting from the V day of RVI, the highest daily frequency of diarrhea is associated with the lowest total concentration of intestinal metabolites in feces ($r = -0.41$, $p < 0.05$) and acetate levels ($r = -0.37$, $p < 0.05$) and propionate ($r = -0.45$, $p < 0.05$), incl. The concentration of propionate in feces and the anaerobic index on days II-III of rotavirus infection are the earliest and most sensitive markers of the duration of diarrhea, increasing by 1 day when the propionate level decreases by $20.6 \mu\text{mol/l}$ or the anaerobic index by 0.05.

Practical significance of the obtained results. For early prediction of diarrheal syndrome duration, determination of acetate, propionate and butyrate fecal concentrations

and calculation of anaerobic index value in young children on the II-III day of RVI have been substantiated and implemented in practice. The duration of diarrhea is recommended to be calculated using the following formulas:

$$1) y=9.61-0.048x,$$

where y is the duration of diarrhea (days), x is the concentration of propionate in feces on II-III days of RVI, $\mu\text{mol/l}$, or

$$2) y=9.47-20.65 x,$$

where y is the duration of diarrhea (days), x is the AI value on the II-III day of rotavirus infection.

In order to predict the duration of diarrhea in children of early age, it is recommended to determine the total level of carbohydrates in feces on the V day and to consider a high probability of a prolonged (≥ 9 days) diarrheal syndrome at ≥ 1 %. To accurately predict duration of the diarrheal syndrome in children of early age, it is recommended to use the linear pairwise regression equation:

$$y=5,37+2,69x,$$

where y is the duration of diarrhea (days), x is the level of carbohydrates in feces on the V day of rotavirus infection (%).

Publications: based on the results of the dissertation research, 20 scientific works were published, including 6 articles, including 4 in specialized scientific publications of Ukraine (2 articles were published in journals that are included in the international scientometric database "Web of Science", 1 single-authored article), 2 articles in foreign professional publications (1 article published in a journal included in the Scopus scientometric database), 13 in collections of materials of congresses and scientific conferences, 1 patent for a utility model.

Key words: *rotavirus enteritis, viral infection, children, diagnosis, carbohydrate malabsorption, leading symptoms, genetic polymorphism, volatile fatty acids, comorbidity, prognosis.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воробйова Н. В., Усачова О. В., Матвєєва Т. Б. Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області. *Современная педиатрия*. 2020. № 4(108). С. 45-52. <https://doi.org/10.15574/SP.2020.108.45>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 72-79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Vorobiova N., Usachova E. Influence of carbohydrate malabsorption syndrome on the clinical course of rotavirus infection in children at an early age. *Georgian medical news*. 2021. N 311. P. 120-125. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

4. Vorobiova N. V., Usachova O. V., Kaplaushenko A. H. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Vol. 23. N 5. P. 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Vorobiova N. V., Usachova O. V. Features of the intestinal microbiota functional status in early-aged children with rotavirus infection. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, N 10. P. 157-172. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.014>. (Дисертантом проведено аналіз

літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Воробйова Н. В. Фактори впливу на виразність клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія*. 2021. № 7(119). С. 25-34. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

7. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Особливості клініко-лабораторних проявів лактазної недостатності на тлі харчової алергії у дітей раннього віку із ротавірусною інфекцією. *Актуальні питання клінічної медицини* : зб. матеріалів XIII всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. С. 30-31. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

8. Воробйова Н. В., Усачова О. В., Матвєєва Т. Б. Особливості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією, що має перебіг на тлі харчової алергії. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 28-29 листоп. 2019 р. Київ, 2019. Т. 7, № 5. С. 80-81. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

9. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Діагностика лактазної недостатності в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 05-06 бер. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 28. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження*

хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Синдром мальабсорбції вуглеводів на тлі ротавірусної інфекції у дітей раннього віку: клініко-лабораторні особливості. *Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 2020 р. Київ, 2020. Т. 8, № 2. С. 39-40. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

11. Усачова О. В., Воробйова Н. В. Прогностичне значення лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку в ранні терміни хвороби. *Eurasian scientific congress: Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference* (Barcelona, 1-3 листоп. 2020 р.). Barcelona, Spain, 2020. С. 116-120. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

12. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Роль синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів XIV всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 20 листоп. 2020 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. С. 32-34. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

13. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Динамічні зміни метаболітів кишкової мікрофлори як показник стану мікробіоценозу кишечника в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 12-13 бер. 2021 р., Одеса, 2021. Т. 9, № 1. С. 73-74. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз

лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

14. Воробйова Н. В. Патогенетична роль кишкової мікробіоти в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *YOUNG SCIENCE 3.0* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 26 бер. 2021 р., Київ, 2021. С. 12-14. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

15. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Тригерні фактори тяжкого перебігу ротавірусної інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 12-13 жовт. 2021 р., Київ, 2021. Т. 9, № 4. С. 61-62. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

16. Воробйова Н. В. Клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з ротавірусною інфекцією залежно від алельного поліморфізму 13910 С>Т гену лактази МСМ6. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів XV всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 19 листоп. 2021 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 45-47. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

17. Воробйова Н. В. Вплив функціональних порушень кишкової мікрофлори на діарейний синдром при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених., м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. С. 24. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних

показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

18. Усачова О. В., Воробйова Н. В. Прогностичне значення функціональних та структурних порушень кишкової мікрофлори при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку. *Modern research in world science* : зб. матеріалів I міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Львів, 17-19 квіт. 2022 р.). Львів, 2022. С. 219-223. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

19. Vorobiova N. V. Food allergy and atopic dermatitis as trigger factors of severe and long-term rotavirus diarrhea in early aged children. *YOUNG SCIENCE 4.0*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 30 трав. 2022 р., Київ, 2022. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

20. Пат. 143469 Україна, МПК G01N 33/52 (2006.01) A61K 38/00. A61P 31/00. Спосіб корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку / Н. В. Воробйова, О. В. Усачова. № u202001815; заявл. 16.03.2020 ; опубл. 27.07.2020, бюл. № 14. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників, статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка корисної моделі до патентування).

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень	23
Вступ	25
Розділ 1 Сучасні погляди на патогенетичні особливості ротавірусної інфекції у дітей: роль синдрому мальабсорбції вуглеводів (огляд літератури)	34
1.1 Сучасні уявлення про патогенетичні механізми ротавірусного гастроентериту	34
1.2 Фактори впливу на синдром мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей	38
1.2.1 Роль генетичного поліморфізму С/Т-13910 МСМ6 гену лактази у формуванні синдрому мальабсорбції вуглеводів	39
1.2.2 Роль кишкової мікробіоти в патогенезі ротавірусної інфекції	44
1.2.3 Вплив супутньої патології на виразність мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції	49
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	55
2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика дітей груп спостереження	55
2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування	65
2.2.1 Загально-клінічні методи дослідження	65
2.2.2 Методи специфічної діагностики ротавірусної інфекції	65
2.2.3 Специфічні методи дослідження	66
2.2.4 Методи статистичної обробки даних	71
Розділ 3 Клініко-лабораторна характеристика ротавірусної інфекції у дітей раннього віку	73
3.1 Клінічна характеристика ротавірусної інфекції у дітей	73
3.2 Оцінка клінічного перебігу ротавірусної інфекції у дітей за шкалою Vezikari	78

Розділ 4 Синдром мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією	90
4.1 Характеристика лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусної інфекції	90
4.2 Вікові особливості виразності лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусної інфекції	93
4.3 Вплив синдрому мальабсорбції вуглеводів на клінічний перебіг ротавірусної інфекції у дітей	97
4.4 Прогностичне значення лабораторних ознак синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей	102
Розділ 5 Клініко-патогенетична роль метаболічної активності кишкової мікрофлори у формуванні синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей	110
5.1 Динамічні зміни рівнів та спектру коротко-ланцюгових жирних кислот у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією	110
5.2 Взаємозв'язок змін функціональної активності кишкової мікрофлори та лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей в динаміці ротавірусної інфекції	120
5.3 Вплив функціонального та структурного дисбалансу кишкової мікрофлори на клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей в динаміці ротавірусної інфекції	128
5.4 Можливості прогнозування тривалості діарейного синдрому у дітей з ротавірусною інфекцією за результатами вивчення рівню КЖК у фекаліях	132
Розділ 6 Фактори впливу на виразність клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з ротавірусною інфекцією	140

6.1 Вплив алергічної патології на клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей в динаміці ротавірусної інфекції	140
6.2 Вплив алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 на клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією	145
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	153
Висновки	174
Практичні рекомендації	177
Список використаних джерел	178
Додаток А Акти впровадження	204
Додаток Б Список опублікованих автором праць на тему дисертації	211
Додаток В Відомості про апробацію результатів дисертації	216

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

АД – атопічний дерматит

АІ – анаеробний індекс

ВДТ – водневий дихальний тест

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГКІ – гострі кишкові інфекції

ГМЕР – глобальна мережа епіднадзору за ротавірусною інфекцією

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

КЖК – коротко-ланцюгові жирні кислоти

КНС – кишкова нервова система

ЛН – лактазна недостатність

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РВІ – ротавірусна інфекція

РНК – рибонуклеїнова кислота

ХА – харчова алергія

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

СНОР – C/EBP Homologous Protein

GLUT – glucose transporter

ІРЕС-J2 – Intestinal Porcine Epithelial Cell line-J2

LNP – lactase non-persistence

LPH – lactase-phlorizin hydrolase

MCM6 – minichromosome maintenance complex component 6

NSP – non-structural proteins

PERK – protein kinase RNA (PKR) like ER kinase

SGLT1 – sodium-dependent glucose cotransporter

SNP – single nucleotide polymorphism

NHE – sodium/hydrogen exchanger

UNICEF – United Nations International Children's Emergency Fund

VP – viral protein

5-HT – 5-гідрокситриптофан

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) залишаються актуальною проблемою системи охорони здоров'я, викликаючи більш ніж 446 000 смертей в світі щороку серед дітей до п'ятирічного віку, займаючи за даними UNICEF за цим показником друге місце після пневмонії [1-5]. Протягом останнього часу в етіологічній структурі ГКІ зросла доля вірусних збудників, лідером серед яких є ротавірус [6-8]. За даними ВООЗ, практично кожна дитина протягом перших п'яти років переносить епізод РВІ незалежно від раси та соціально-економічного статусу [9-11]. РВІ є основною причиною тяжких дегідратуючих гастроентеритів у дітей раннього віку та, незважаючи на глобальне впровадження вакцинації проти цієї інфекції у світі. Вона залишається причиною більш, ніж 200 000 смертей щороку [10, 12-13].

За даними МОЗ в Україні в 2017-2018 рр. зареєстровано 104500-120587 випадків діарейних захворювань, серед яких превалювала РВІ (17517-18142 випадки). Згідно даних Глобальної мережі епіднадзора за РВІ (ГМЕР), в Україні серед дітей віком до 5 років, шпиталізованих до стаціонару із гострою діареєю, ротавірусну етіологію захворювання підтверджено в 34% випадків, тобто в кожній третій дитині [14-15]. На її частку серед всіх випадків шпиталізації дитячого населення з приводу ГКІ в різних регіонах України припадає від 34% до 63,1% [6, 16-17].

За даними літератури, тяжкий перебіг ротавірусних гастроентеритів із розвитком виразної дегідратації спостерігається переважно в групі дітей віком 6-24 місяці - більш ніж в третині випадків, що обумовлює шпиталізацію 65-85% дітей першого року життя [18-19]. До 43% шпиталізованих дітей мають тяжкий перебіг РВІ (понад 15 балів за шкалою Vesikari), 27%-45,6% - потребують проведення парентеральної регідратації [20-21]. Крім того, на сьогодні ротавіруси є головним етіологічним агентом нозокоміальних діарей серед дітей в більшості країн світу [22-25].

Висока поширеність РВІ серед дитячого населення, значна частота розвитку ускладнених форм захворювання з тривалим перебігом, високий рівень дитячої смертності внаслідок цієї інфекції робить РВІ актуальною проблемою дитячої інфектології та зумовлює необхідність подальшого вивчення її патогенетичних особливостей.

Однією з найважливіших патогенетичних ланок РВІ є синдром мальабсорбції вуглеводів, який реєструють у 63-94 % дітей з перших днів хвороби, а його показники можуть слугувати критерієм тяжкості ротавірусного гастроентериту [26, 76].

На сьогодні вченими доведено, що на виразність проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів можуть впливати різні фактори, такі як вихідна активність ферменту лактази-флоризин-гідролази, стан кишкової мікрофлори, яка реагує на дисахаридазну недостатність гіперреактивацією різних груп бактерій, що метаболізують надлишок простих цукрів до КЖК та газів й знижують осмотичне навантаження, кількість лактози, що надходить з їжею, тощо [27-28].

Відомо, що активність ферменту лактази-флоризин-гідролази генетично-детермінована. Існує думка, що генотип С/С 13910 МСМ6 гену асоціюється зі схильністю до вторинної ЛН [29], що, в свою чергу, може виступати додатковим фактором впливу на виразність синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ. Напротив, за даними інших вчених, використання молекулярно-генетичного тесту, як інструменту етіологічної діагностики ЛН в дітей до п'яти-шестирічного віку в європейських популяціях, не є доцільним [30-32]. При цьому, вивченню особливостей перебігу ротавірусного гастроентериту у дітей раннього віку з різним генотипом 13910 С/Т МСМ6 гену на сьогодні присвячено поодинокі роботи, в результатах яких наявні певні протиріччя, що й обумовило напрямок нашого дослідження.

На сьогодні все більше наукових досліджень присвячено вивченню стану кишкової мікробіоти у дітей з РВІ, оскільки, на думку ряду авторів, ферментативній активності кишкових бактерій належить вирішальна роль у формуванні проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів, а осмотичний тип діареї розвивається тільки у

випадку, коли кількість олігосахаридів, які надходять до товстої кишки, перевищує спроможність мікрофлори їх ферментувати [25, 27].

Розвиток структурних і функціональних порушень мікробіоцінозу кишківника, що виражаються у зниженні інтенсивності анаеробного метаболізму олігосахаридів і, як наслідок, зниженні рівнів монокарбонових кислот C2—C5 у дітей із РВІ, описано в різних дослідженнях [33-34]. Але, в жодній з наукових робіт не висвітлені дані щодо впливу метаболічної активності кишкових бактерій на лабораторні показники синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ, не встановлений зв'язок ступеню функціональних та структурних порушень мікробіоти кишківника та клінічних проявів даного синдрому, що дало б можливість зрозуміти, які саме механізми визначають формування осмотичної діареї в різні терміни РВІ, визначити строки нормалізації вище зазначених порушень та прогнозувати перебіг хвороби у дітей раннього віку.

Відомо, що крім РВІ, яка є однією з провідних причин синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей, існує ряд патологічних станів, що також впливають на стан ентероцитів, одним з яких є алергічне запалення слизової оболонки кишечника [35-36]. Продемонстровано, що у 47-65 % випадків органом-мішенню при харчовій алергії є ШКТ через його безпосередній контакт з алергенами їжі [37-38]. Деякими вченими у хворих з ХА та АД описані запальні зміни слизової оболонки тонкого кишечника у вигляді крововиливів, інфільтрації опасистими клітинами, мікроерозій, оголення lamina propria [39-41]. Доведено, що ступінь зниження активності дисахаридаз щіткової облямівки тонкого кишечника пропорційний ступеню тяжкості ушкодження мікрворсинок при запальному процесі [42]. На сьогодні в багатьох дослідженнях наголошується на розвитку дисахаридазної, зокрема, лактазної недостатності у дітей з алергічною патологією [35, 43], проте відсутні відомості щодо впливу супутньої ХА та АД на синдром мальабсорбції вуглеводів у дітей з ротавірусним гастроентеритом, що диктує необхідність поглибленого аналізу даної проблеми в рамках комплексного вивчення патогенетичних особливостей синдрому мальабсорбції вуглеводів при РВІ.

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр інфекційних хвороб та дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (Строк виконання: 2017-2021 р.р.) (№ державної реєстрації 0117U006956), одним з виконавців якої є здобувач.

Мета дослідження: оптимізація прогнозування перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку на підставі нових наукових даних про патогенетичні механізми формування синдрому мальабсорбції вуглеводів.

Задачі дослідження:

1. Проаналізувати клінічний перебіг ротавірусної інфекції у дітей залежно від віку та тяжкості хвороби і вивчити особливості тяжкої форми за шкалою *Vezikari* й предиктори її формування в дітей раннього віку.
2. Оцінити динамічні зміни лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку, порівняти їх виразність та тривалість у дітей різних вікових груп.
3. Визначити прогностичне значення синдрому мальабсорбції вуглеводів у зв'язку з динамічними змінами його лабораторних показників для перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку.
4. Встановити значення метаболічної активності кишкової мікрофлори для формування клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусній інфекції у дітей раннього віку.
5. Оцінити прогностичне значення варіанту поліморфізму С/Т 13910 енхансера гену лактази МСМ6 для формування клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією.
6. Визначити значимість наявності супутньої харчової алергії та atopічного дерматиту для прогнозування виразності та тривалості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією.

Об'єкт дослідження: ротавірусна інфекція у дітей раннього віку.

Предмет дослідження: клінічні прояви РВІ у дітей раннього віку, динамічні зміни лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів, метаболічна активність кишкової мікрофлори при РВІ, поліморфізм С/Т 13910 гену МСМ6, супутня алергічна патологія.

Методи дослідження: клініко-лабораторні, біохімічні, бактеріологічні методи, імунохроматографічний метод (визначення антигену ротавірусу у фекаліях), проба Бенедикта (визначення рівня вуглеводів у фекаліях), проба Мальфатті (напівкількісне визначення рівня лактози у фекаліях), рН-метрія фекалій, копроцитограма, метод рідинної хроматографії (визначення концентрацій КЖК у фекаліях), імуноферментний аналіз (визначення загального Ig E в крові), метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (визначення поліморфізму С/Т 13910 гену МСМ6), статистичні (обробка отриманих даних).

Наукова новизна одержаних результатів. Отримані нові наукові дані щодо прогнозування виразності та тривалості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. Доведено, що при прогнозуванні перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку слід враховувати наявність коморбідної патології, а саме харчової алергії та атопічного дерматиту, що призводить до збільшення тривалості діарейного синдрому в 1,3 рази та в 1,6 і 1,8 рази вищої частоти реєстрації метеоризму та кишкових кольок, відповідно. З'ясовано, що визначення рівню загального IgE неінформативне для прогнозування виразності синдрому мальабсорбції вуглеводів при РВІ у дітей з супутньою алергічною патологією.

З'ясовано, що варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 не має впливу на виразність та тривалість клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку.

Доповнено наукові дані щодо особливостей важкого перебігу РВІ у дітей раннього віку. Показано, що важкий перебіг хвороби характеризується частішим розвитком лихоманки та блювання, більшою виразністю та тривалістю діарейного синдрому, частішим розвитком клінічних проявів синдрому мальабсорбції

вуглеводів – метеоризму та кишкових кольок. Прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів (тривала діарея, метеоризм і кишкові кольки) більшою мірою обумовлюють тяжкість перебігу хвороби у дітей першого року життя.

Показано, що вплив синдрому мальабсорбції вуглеводів на клінічні прояви РВІ має місце після V доби: загальний рівень екскретованих цукрів у фекаліях $>0,5\%$ є клінічно значущим щодо діарейного синдрому після V доби хвороби; починаючи з VII доби, при збільшенні рівню вуглеводів у фекаліях на $0,5\%$, частота дефекацій збільшується на 1 раз на добу. Виявлено залежність між рівнем неперетравлених цукрів у фекаліях та тривалістю ротавірусної діареї: загальна кількість вуглеводів у калі $\geq 1\%$ на V добу хвороби є раннім маркером тривалого (≥ 9 діб) діарейного синдрому у дітей. При збільшенні загального рівню вуглеводів у фекаліях на $0,4\%$ на V добу хвороби слід очікувати збільшення тривалості діареї на 1 добу.

Поглиблено уявлення про вплив метаболічної активності кишкової мікрофлори на клініко-лабораторні показники синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку в динаміці РВІ. Показано, що протягом всього періоду хвороби значне накопичення неперетравлених цукрів у фекаліях асоціюється з виразнішими функціональними та структурними порушеннями мікробіоти кишківника: при підвищенні рівню вуглеводів у фекаліях $>0,5\%$ відмічені вдвічі нижчі сумарні концентрації кишкових метаболітів КЖК ($p < 0,05$ на II-III, V та X добу) та нижчі показники анаеробного індексу, ніж в хворих з показником проби Бенедикта $\leq 0,5\%$ ($p < 0,05$ на II-III та V добу). Починаючи з V доби РВІ вища добова частота діареї асоціюється з нижчою сумарною концентрацією кишкових метаболітів в калі ($r = -0,41$, $p < 0,05$) та рівнями ацетату ($r = -0,37$, $p < 0,05$) і пропіонату ($r = -0,45$, $p < 0,05$) зокрема. Концентрація пропіонату в калі та показник анаеробного індексу на II-III добу РВІ є найбільш ранніми та чутливими маркерами тривалості діареї, яка збільшується на 1 добу при зниженні рівню пропіонату на $20,6$ мкмоль/л або анаеробного індексу на $0,05$.

Практичне значення одержаних результатів. Для раннього прогнозування тривалості діарейного синдрому обгрунтовано та впроваджено в практику

визначення фекальних концентрацій ацетату, пропіонату та бутирату й обчислення величини анаеробного індексу у дітей раннього віку на II-III добу РВІ. Тривалість діареї рекомендовано розраховувати за формулами:

$$1) y=9,61-0,048x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – концентрація пропіонату у фекаліях на II-III добу РВІ, мкмоль/л, або

$$2) y=9,47-20,65 x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – значення АІ на II-III добу РВІ.

З метою прогнозування тривалості діареї при РВІ в дітей раннього віку рекомендовано на V добу визначити загальний рівень вуглеводів у фекаліях та при $\geq 1\%$ вважати високою вірогідність тривалого (≥ 9 діб) діарейного синдрому. Для точного прогнозування тривалості діарейного синдрому при РВІ у дітей раннього віку рекомендовано застосовувати рівняння лінійної парної регресії:

$$y=5,37+2,69 x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – рівень вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ (%).

Результати дослідження впроваджені в практику та використовуються в роботі Комунального некомерційного підприємства «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної Ради (м. Запоріжжя), Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради (м. Запоріжжя), Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету (м. Одеса).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес і наукову роботу кафедри інфекційних хвороб, кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри пропедевтики педіатрії Одеського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок автора. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Дисертантом особисто обрано напрямок наукового дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження, здійснено

інформаційно-патентний пошук, проведено аналітичний огляд літератури за темою дисертації, проведено підбір хворих, самостійне їх ведення та щоденне клінічне обстеження, здійснено забір крові для імуноферментного та молекулярно-генетичних досліджень й забезпечено їх проведення, здійснено підготовку копрофільтратів для хроматографічного дослідження, проведено пробу Бенедикта, Мальфатті та рН-метрію фекалій. Дисертантом створено електронну базу даних та проведено статистичну обробку даних, здійснено системний аналіз та узагальнення отриманих результатів. Здобувачем особисто написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено матеріали для публікацій, доповіді на науково-практичних конференціях, забезпечено впровадження наукових розробок у роботу лікувально-профілактичних та навчальних закладів.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено й обговорено на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2019 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 2019 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020» (м. Запоріжжя, 2020 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику» (м. Київ, 2020 р.); The 11th International scientific and practical conference «Eurasian scientific congress» (Barcelona, 2020); XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (он-лайн) (м. Запоріжжя, 2020 р.); Третій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні» (м. Одеса, 2021 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (он-лайн) (м. Київ, 2021 р.); Он-лайн науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження» (2021 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (м. Київ, 2021 р.); XV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2021 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (м. Запоріжжя, 2022 р.); The 1st International scientific and practical conference «Modern research in world science» (Lviv, 2022); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 2022 р.).

Публікації: за матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 6 статей, серед яких 4 – у фахових наукових виданнях України (2 статті надруковані в журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази «Web of Science», 1 стаття моноавторська), 2 статті – у зарубіжних фахових виданнях (1 стаття надрукована у журналі, який включено до наукометричної бази «Scopus»), 13 – у збірниках матеріалів конгресів та наукових конференцій, 1 патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 217 сторінках та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел (з яких кирилицею – 45, латиницею – 163) та додатків. Роботу ілюстровано 33 таблицями, 32 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ: РОЛЬ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ВУГЛЕВОДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні уявлення про патогенетичні механізми ротавірусного гастроентериту

Ротавіруси належать до родини Reoviridae. Вони мають складну архітектуру з трьох концентричних капсидів, які оточують геном з 11 сегментів дволанцюгової РНК. Сегменти РНК кодують шість структурних (viral proteins) VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 та VP7 та шість неструктурних вірусних білків (non-structural proteins) NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 та NSP6 [13, 44, 45].

Зовнішня оболонка віріона складається з двох структурних білків – VP7 (G-протеїн) та VP4 (P-протеїн). Пов'язані з мембраною Ca^{2+} -залежні конформаційні зміни VP4 (розщеплення на VP8 та VP5) та дисоціація VP4 й VP7 супроводжують проникнення двошарового внутрішнього капсиду в цитозоль клітини-мішені [46-48]. Внутрішня оболонка складається з білка VP6, в якому локалізована групспецифічна антигенна детермінанта, залежно від якої ротавіруси поділяють на 7 серологічних груп – А, В, С, D, Е, F, G. Серцевина ротавірусного віріона (core) побудована з головного протеїну серцевини – VP2, асоційованого з РНК-полімеразою (VP1) та гуанілтрансферазою (VP3) [44, 49].

Патогенез РВІ складний та багатокомпонентний. Ротавірус інфікує зрілі непроліферуючі ентероцити верхньої та середньої частин ворсинок й ентероендокринні клітини проксимальних відділів тонкого кишечника та викликає діарею за рахунок ураження високо-диференційованих ентероцитів, що приймають участь в мембранному травленні (призводячи до мальабсорбції), кишкової секреції, стимульованої NSP4 неструктурним протеїном ротавіруса, та активації кишкової нервової системи [13, 50].

Позаклітинний NSP4 (eNSP4) - секреторна форма NSP4, що вивільняється з інфікованих ротавірусом клітин, зв'язується з сусідніми неінфікованими ентероцитами ворсинок, а також з клітинами крипт, через фосфоліпаза С-залежний кальцієвий сигнальний шлях підвищує концентрацію Ca^{2+} в цитоплазмі, що активує кальцій-залежні хлорні канали. Активація цих каналів призводить до надлишкової секреції Cl^- в просвіт кишечника, створюючи осмотичний градієнт, що полегшує вихід води в просвіт, реалізуючи основний секреторний механізм ротавірусної діареї [49, 51].

Другий за важливістю, на думку вчених, механізм секреторної діареї при РВІ пов'язаний із активацією кишкової нервової системи (КНС) [13, 52]. NSP4 стимулює ентерохромафінні клітини кишечника до вивільнення 5-гідрокситриптофану (5-НТ), який активує 5-НТ₃ рецептори аферентних нервів міжм'язового нервового сплетення, що, в свою чергу, підвищує перистальтику кишечника й активує нерви підслизового нервового сплетення до вивільнення вазоактивного кишечного пептиду з нервових закінчень, розташованих поруч із клітинами крипт, в яких підвищується рівень цАМФ і, як наслідок, активується секреція $NaCl$ і води в просвіт кишечника [13, 49, 53].

Крім того, ротавіруси викликають порушення щільних контактів між ентероцитами з підвищенням парацелюлярної проникності і посиленням відтоку води з міжклітинного простору до просвіту кишечника через зниження експресії білків щільних контактів, таких як ZO-1 та окклюдин, в інфікованих клітинах [54-55].

Погляди вчених на патогенетичні ланки синдрому мальабсорбції вуглеводів при РВІ дотепер є неоднозначними. Так, в деяких літературних джерелах повідомляється про відсутність істотних морфологічних ознак пошкодження епітелію тонкого кишківника при РВІ за наявності лише виражених функціональних порушень ентероцитів [56-57]. Проте, більшість сучасних наукових робіт свідчить про ротавірус-асоційовані зміни в слизовій оболонці кишечника, на кшталт вкорочення та атрофії ворсин, втрати мікроворсинок, розтягнення ендоплазматичного ретикулулу, набухання мітохондрій в

ентероцитах, вакуолізації та пікнозу ядер зрілих ентоцитів, їх лізису та відшарування від ворсинок [49, 58-59].

На сьогодні вченими доведено, що ротавірус викликає загибель інфікованих ентоцитів, активуючи в них внутрішній каспаза-залежний шлях апоптозу через стимуляцію NSP4 ентотоксином експресії проапоптотичного білку Вах [60]. Також NSP4 стимулює каспаза 3-залежний шлях апоптозу внаслідок деполяризації мембрани мітохондрій та вивільнення цитохрому С в цитозоль [61]. Крім того, на пізніх стадіях інфекції NSP1 протеїн ротавірусу ініціює р53-залежну проапоптотичну передачу сигналів через ослаблення взаємодії NSP1-p53 та стабілізацію проапоптотичного протеїну р53 [49]. В експериментальному дослідженні Ye Zhao, Ningming Hu et al (2021) показано, що після інфікування ротавірусом клітинної лінії IPEC-J2 вже через 24 год. апоптотичні зміни спостерігалися в 34,2% клітин [62]. Деякі ізоляти ротавірусів навіть вивчаються на сучасному етапі в якості онколітичних агентів через їх здатність індукувати апоптоз в уражених клітинах [63-64]. Крім апоптозу ротавірус та його ентотоксин NSP4 викликають загибель ентоцитів шляхом некроптозу через активацію шляху некроптозу RIPK1 / RIPK3 / MLKL [60]. Швидкість загибелі зрілих функціонально активних ентоцитів, розташованих на верхівках ворсинок, перевищує темпи росту незрілих ентоцитів, що регенеруються зі стовбурових клітин крипт [50, 60]. Так, Pararo L., Tripodi L. et al (2020) продемонстрували сповільнення проліферативних процесів в клітинній лінії Caco-2 ентоцитів людини під дією ротавірусу та показали, що майже 70% інфікованих клітин затримувалося у фазі G0 / G1 інтерфази, на відміну від неінфікованих клітин, що знаходилися в фазі G2 [54]. Таким чином, під дією ротавірусу зменшується площа епітеліальної поверхні та відбувається заміна зрілих функціонально-активних ентоцитів, що забезпечують мембранне травлення шляхом синтезу ферментів-дисахаридаз та абсорбції моносахаридів, незрілими (криптоподібними) клітинами, що призводить до синдрому мальабсорбції вуглеводів.

Перетравлювання та всмоктування оліго- та дисахаридів відбувається в тонкому кишечнику під дією глікозилгідролаз, що містяться в цитозолі та на

мембрані щіткової облямівки ентероцитів тонкого кишечника. Вони розщеплюють ди- та олігосахариди до моносахаридів (глюкози, галактози, фруктози), які в подальшому абсорбуються й транспортуються всередину клітини основним ко-транспортером Na⁺-d-глюкози SGLT1 та факультативними переносниками GLUT2 і GLUT5 [56, 65]. Основними кишковими глікозилгідролазами є лактаза-флоризингідролаза (LPH), сахараза-ізомальтаза (SI), мальтаза-глюкоамілаза (MGA), трегалаза (TREN) [66-68].

В дослідженні показано, що ротавірус викликає зменшення експресії специфічних для ентероцитів генів – LPH (лактази-флоризин-гідролази), SGLT1 та L-FABP в інфікованих клітинах на рівні мРНК та білка, починаючи вже через 6 годин після зараження [59]. Індуковане NSP4 ентеротоксином ротавірусу пригнічення експресії ферменту щіткової облямівки ентероцитів LPH призводить до розвитку вторинної ЛН, а зниження активності SGLT1 на мембранах ентероцитів ворсинок веде до порушення симпорту Na⁺ + -D-глюкози, що забезпечує реабсорбцію великих обсягів води у фізіологічних умовах [66, 69].

Відключення специфічної для ентероцитів експресії генів разом із втратою зрілих ентероцитів через апоптоз та заміною цих клітин менш диференційованими клітинами, що діляться, призводить до дефектної абсорбційної функції кишкового епітелію та дефіциту дисахаридаз [59]. Нерозщеплені вуглеводи, що мають високу осмотичну активність, накопичуються в просвіті тонкої кишки і сприяють подальшій екстравазації тканинної рідини в порожнину кишечника, що лежить основі осмотичного компоненту діареї при РВІ [53, 70]. В нижніх відділах тонкого та в товстому кишечнику відбувається зброджування нерозщеплених олігосахаридів кишковою мікрофлорою з утворенням газів, таких як H₂, CO₂, CH₄, і КЖК, рН кишкового вмісту зміщується в кислий бік, що призводить до значного посилення перистальтики [71].

Синдром мальабсорбції вуглеводів, як один з основних патогенетичних механізмів ротавірусної діареї, реалізується в більшій мірі у дітей раннього віку, оскільки молоко та молочні продукти складають основу їх раціону, а лактоза

становить 80-85% олігосахаридів молока, являючись основним вуглеводом та джерелом енергії в даному віці [27, 71].

Про розвиток синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з інфекційною діареєю, та ротавірусним гастроентеритом, зокрема, повідомляється в низці наукових досліджень [26, 72-74] на сучасному етапі. Так, Іванько О.Г., Бондаренко В.М. (2021) встановили, що у дітей віком 6-24 міс. на тлі РВІ відмічалось достовірне підвищення рівню неперетравлених вуглеводів (редукуючих субстанцій) у фекаліях до 0,5 [0,4; 0,5] % [75]. За даними Поцілуйко Н.М. (2018) рівень вуглеводів у копрофільтратах дітей віком 1-18 міс. при гастроентериті ротавірусної етіології підвищувався до $0,3 \pm 0,05\%$ [76]. В дослідженні Hu Y., Gui L., Chang J. et al (2016) вивчення частоти розвитку мальабсорбції лактози в дітей грудного віку на тлі ротавірусного гастроентериту показано, що даний синдром мав місце в 67% випадків та спостерігався достовірно частіше, ніж при діареї неротавірусного походження [26].

Таким чином, вивчення синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ є актуальним на сьогодні. Проте, такі важливі аспекти, як ступінь його виразності та тривалість протягом хвороби, вплив на тяжкість клінічних проявів в динаміці РВІ недостатньо висвітлені в літературі й дотепер та потребують подальшого вивчення, оскільки можуть мати значення в прогнозуванні перебігу хвороби та індивідуалізації патогенетичної терапії.

1.2 Фактори впливу на синдром мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей

На сьогодні доведено, що клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів та вторинної ЛН, зокрема, у дітей можуть варіювати залежно від сукупної дії ряду факторів: рівню активності ферменту лактази-флоризин-гідролази, кількості лактози, що поступає з їжею, індивідуальної чутливості кишківника, стану кишкової мікрофлори, тощо [27-28].

1.2.1 Роль генетичного поліморфізму С/Т-13910 МСМ6 гену лактази у формуванні синдрому мальабсорбції вуглеводів

Відомо, що розщеплення лактози в організмі людини та інших ссавців забезпечує єдиний фермент – лактаза-флоризин-гідролаза (LPH – lactase-phlorizin hydrolase). Фермент є інтегральним протеїном, який складається з двох ензиматичних активностей: β -D-галактозидгідролази, що гідролізує лактозу до глюкози і галактози, та глікозил-N-ацетил-сфінгозин-глюкогідрази, що забезпечує гідроліз флоризина [71, 65, 74]. Фермент синтезується як мономерна молекула про-LPH з чотирма доменами (I–IV). Пептид-попередник під час транспортування до апікальної мембрани піддається серії O та N-глікозилювань, домени I і II видаляються, після чого й утворюється активний фермент – 150 кДа протеїн, що складається з доменів III та IV, які відповідають за флоризин-гідролазну та лактазну активність, відповідно. Таким чином зрілий фермент транспортується на мембрану щіткової облямівки ентероцита [65, 66]. При цьому N-термінальний кінець його молекули розташований зовні мембрани клітини, а C-термінальний кінець – в цитозолі [77].

У людей LPH експресується тільки в тонкому кишечнику та обмежується абсорбуючими ентероцитами ворсинок, а не проліферуючими клітинами крипт [77]. Розподіл ферменту вздовж осі ворсинка-крипта відбувається нерівномірно. Клітини крипальної зони рухаються у напрямку до вершини ворсинки, одночасно проходячи процес диференціювання. Високу активність лактази, як і інших дисахаридаз (сахарази, ізомальтази), забезпечують саме зрілі диференційовані ентероцити, розташовані на вершині ворсинок. Найбільша кількість β -глікозидазного комплексу (лактази) локалізована на апікальній частині ентероцита [74]. Це розташування і пояснює більш часте виникнення ЛН (порівняно з дефіцитом інших ферментів) при пошкодженні слизової оболонки тонкої кишки [43]. Максимальний рівень каталітичної активності ферменту спостерігається в проксимальних відділах порожньої кишки та поступово знижується у напрямку клубової кишки [71]. Рівень транскрипції гену лактази контролюється

розташованим поруч *cis*-регуляторним елементом МСМ6 (minichromosome maintenance complex component 6) [78-79].

На сьогодні ідентифіковані мутації, асоційовані з конституціональною гіполактазією, основою якої є одонуклеотидний поліморфізм в *cis*-регуляторному елементі МСМ6 (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) [77, 79-80]. SNP розташовані в інтроні енхансера МСМ6 вище за точку початку транскрипції гену LCT. Положення нуклеотидів (заміна цитозина (С) на тимін (Т), і навпаки, в положенні 13910 (С/Т-13910) приблизно за 14 kb від локусу LCT, а аденіну (А) на гуанін (G) (G/A-22018), і навпаки, на 8 kb ближче до тіломірної ділянки хромосоми – в положенні 22018) будуть визначати фенотип персистенції лактази – LAC*P (lactase persistence), тобто високого рівня лактази навіть у дорослого населення, та фенотип конституціональної ЛН або ЛН дорослого типу – LNP (lactase non-persistence), відповідно [29]. Оскільки поліморфізм С/Т-13910 продемонстрував більш виразну кореляцію з конституціональною ЛН, порівняно з G/A-22018, яка, за даними сучасних досліджень, самостійно не може впливати на персистенцію лактази, його визначення частіше використовують в клінічній практиці [29, 71, 77].

У дорослих Т-алель локусу С/Т-13910 визначає на порядок більш високий рівень синтезу мРНК (78–98 % від загальної кількості мРНК гену LCT), ніж С-алель (2-22 %) [43]. Молекулярний механізм посилення експресії LCT через алель Т даного варіанту полягає в утворенні нового сайту зв'язування для Oct-1, фактора транскрипції, який взаємодіє з HNF 1- α людини та зв'язується з LCT [77].

Виділяють три генотипи гену МСМ6: генотип С/С-13910 відповідає практично повній відсутності лактази; генотип С/Т-13910 асоціюється зі зниженням рівню лактази, який, тим не менш, достатній для нормальної дигестії, проте, може мати значення при порушеннях харчування та захворюваннях кишечника; генотип Т/Т-13910 свідчить про високу активність ферменту і визначає фенотип персистенції лактази. Так, при обстеженні дітей в Фінляндії середній рівень активності лактази при генотипі С/С складав 6,5 Од/г, в той час як активність лактази при генотипі С/Т дорівнювала 29,9 Од/г, а при генотипі Т/Т – 50 Од/г [27, 29].

Доведено, що генетичний поліморфізм, що відповідає за більшість випадків персистенції лактази у європейців – SNP C/T-13910 MCM6-гену [80], тоді як інші SNP, наприклад, -13907: C> G (rs41525747), -13915: T> G (rs41380347) , -14009: T> G (rs869051967) та -14010: G> C (rs145946881), пов'язані з персистенцією лактази в африканських племен, що займаються тваринництвом у Судані, Кенії, Танзанії, а також у жителів Саудівської Аравії (-13915: T> G) [77]. Загалом на сьогодні в літературі описано двадцять три відомих SNP, які лежать в основі генетичної етіології лактазної персистенції [77, 80]. Проте, за даними дослідників, -13910: C> T (rs4988235) є найбільш розповсюдженим та вивченим варіантом, що відмічається в багатьох етнічних групах та культурах [27, 77].

Розповсюдженість персистенції лактази висока в більшості регіонів Скандинавії, Британських островів і Германії (80-95 %); однак, вона визначається лише у 20-40 % дорослих індіців, 30 % мексиканців, 30 % афроамериканців. До 80-98 % населення Азії та Африки мають дорослий тип ЛН та не споживають молоко. В Україні вона реєструється у 5,8 %, в Білорусії – у 13 %, в європейській частині Росії – у 16-18 %, в Латвії – у 24 %, в Литві – у 37 %, в Польщі – 30-31,5% дорослого населення [29, 81-82].

Таким чином, генетично запрограмоване зниження активності ферменту LPH переважно пов'язане з генотипом C/C енхансера MCM6 гену лактази [31, 83].

В останні роки в світі з'явилася велика кількість досліджень, спрямованих на вивчення варіанту одонуклеотидного поліморфізму 13910: C> T (rs4988235) та його ролі в метаболічних процесах в організмі. Так, скандинавські вчені довели, що європейці-носії T алелю гену MCM6, асоційованого з персистенцією лактази, споживаючи більше молочних продуктів, збагачених вітаміном D, мають значно вищі рівні сироваткового вітаміну D (25(OH)D), чим можна пояснити високі загальні концентрації гідроксिवітаміну D у сироватці крові, незважаючи на низький вплив УФ-випромінювання, в жителів Північної Європи, серед яких спостерігається висока частота LP [84-85].

Метааналіз, проведений Yougen Wu, Yinghua Li, Yunqing Cui et al (2017) для кількісної оцінки впливу поліморфізму LCT 13910 C/T на мінералізацію кісток,

показав значно вищу ступінь мінералізації в ділянці шийки стегнової кістки в носіїв генотипів Т/Т та С/Т LCT -13910, які споживають більше молочних продуктів, збагачених Са та вітаміном Д, порівняно з носіями генотипу СС та низький рівень переламів будь-якої локалізації при С/Т поліморфізмі LCT 13910 [86]. Інші наукові дослідження свідчать про зв'язок генетично обумовленого більшого споживання молочних продуктів в осіб з генотипом LP Т/Т LCT -13910 та вищим ІМТ й надмірною вагою/ожирінням у дорослих [87-88].

Молекулярно-генетичне (LCT-Gen-Test) дослідження поліморфізму -13910 С/Т гену лактази все ширше використовується на сьогодні для діагностики та прогнозування розвитку в індивіда в зрілому віці персистенції лактази (LP) або первинної ЛН дорослого типу (LNP) [89]. В багатьох дослідженнях було доведено високу кореляцію його результатів з водневим дихальним тестом (ВДТ) (основним методом діагностики ЛН), що підтверджує клінічну доцільність його використання [31, 83, 90-91]. Так, Nardone O. M., Manfellotto F. et al (2021) показали зв'язок генотипу С/С-13910 гену лактази з більш високою частотою інтолерантності до лактози в дорослих, як в загальній популяції, так і при запальних захворюваннях кишківника, шляхом проведення кореляційного аналізу між позитивним ВДТ та результатами генетичного дослідження [90]. Інші науковці довели доцільність генотипування в дорослих пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника для виключення в них LNP, й, відповідно, генетично обумовленої інтолерантності до лактози, оскільки в даному дослідженні частота реєстрації скарг на непереносимість лактози в пацієнтів була значно вищою за реєстрацію позитивного результату ВДТ та LNP після генотипування [83].

Молекулярно-епідеміологічні дослідження показали, що розповсюдженість LNP, оцінена за допомогою генотипування, узгоджується з раніше опублікованими фенотипово визначеними епідеміологічними даними більш ніж в семидесяти країнах світу [30].

Проте, більшість наукових робіт, присвячених вивченню однонуклеотидного поліморфізму -13910 С/Т гену лактази, проводилася у дорослих, тоді як клінічна значимість генетичного тесту для діагностики конституційної ЛН у дітей є

предметом дискусій різних дослідників [20-32, 92], оскільки активність лактази прогресивно знижується з віком, а вік початку її зниження залежить від етнічного та географічного походження, а також від звичайного рівню споживання молочних продуктів населенням [30, 93]. Відомо, що активність лактази найбільш висока при народженні та знижується після припинення грудного вигодовування, в підлітковому ж віці в дітей з генотипом С/С-13910 гену МСМ6 досягає лише 5-10% від активності при народженні [81]. За даними вчених, генетично запрограмоване інгібування синтезу лактази-флоризингідролази в дітей з LNP спостерігається, починаючи з другого року життя. В більшості тайських дітей проявляється до дворічного віку, а в чорношкірого населення – у віці від 1-го до 8-ми років. В європейських популяціях це рідко зустрічається до п'ятирічного віку [30].

Про недоцільність використання молекулярно-генетичного тесту, як інструменту етіологічної діагностики ЛН в дітей до п'яти-шестирічного віку в європейських популяціях, повідомляється в ряді сучасних наукових досліджень [30-32].

Проте, деякі науковці наголошують, що як генотип С/С-13910, так і гетерозиготний варіант С/Т-13910 що характеризується проміжним рівнем лактазної активності, можуть посилювати дефіцит лактази, пов'язаний із пошкодженням ентероцитів при інфекційному, алергічному чи іншому патологічному процесі в кишечнику, тобто при вторинній ЛН [29, 77].

Зважаючи на те, що однією з патогенетичних ланок ротавірусного гастроентериту є синдром мальабсорбції вуглеводів, зокрема, вторинна ЛН, в останні роки з'явилися роботи, присвячені вивченню особливостей перебігу РВІ у дітей з різним генотипом 13910: С>Т гену МСМ6 [72, 94-95].

Проте, такі дослідження на сьогодні поодинокі, й у жодному з них ми не знайшли лабораторного підтвердження зазначеного синдрому (визначення загальної кількості вуглеводів, лактози у фекаліях), даних про виразність та тривалість його клініко-лабораторних проявів протягом хвороби. Крім того, доцільність проведення генотипування 13910: С>Т гену МСМ6 з метою визначення

ЛН у дітей раннього віку дотепер залишається суперечливим питанням серед дослідників.

Таким чином, подальший поглиблений аналіз наявності чи відсутності впливу генотипу гену лактази на перебіг синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ є необхідним та доцільним, оскільки дасть можливість прогнозувати перебіг хвороби залежно від встановленого генотипу.

1.2.2 Роль кишкової мікробіоти в патогенезі ротавірусної інфекції

Одним з найбільш важливих факторів, що впливають на перебіг РВІ, є стан мікробіоцинозу кишківника [96-97]. Складна система взаємодії між ротавірусами та кишковою мікрофлорою стала предметом вивчення багатьох дослідників на сучасному етапі [98-101]. Доведено, що після інфікування ротавірусом у дітей відбуваються стійкі порушення як таксономічного складу, так і різноманіття кишкового мікробіому, які можуть як обтяжувати перебіг хвороби, так і сприяти розвитку функціональних порушень ШКТ в період реконвалесценції [98, 100, 102].

Патогенетичною ланкою РВІ, яка в значній мірі залежить від стану кишкової мікробіоти, є синдром мальабсорбції вуглеводів [13].

На сьогодні доведено, що осмотичний тип діареї розвивається тільки в тому випадку, коли кількість олігосахаридів, які потрапляють в товсту кишку, перевищує спроможність мікрофлори *in situ* до їх ферментації [27].

Відомо, що кількість бактерій у верхніх відділах кишківника варіює у вузькому діапазоні – 10^3 - 10^4 КУО/мл кишкового вмісту, тоді як в нижніх відділах досягає 10^{12} - 10^{14} КУО/мл [103]. Попри значне різноманіття видів мікроорганізмів у складі мікробіоти, основна їх частина належить до п'яти типів за сучасною біологічною систематикою: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria та Verrucomicrobia [104-105]. Типи Firmicutes (кlostридії, лактобактерії, вейлонели, румінококи, зубактерії, пептострептококи, ентерококи) та Bacteroidetes складають більш, ніж 90% бактеріальної популяції в товстій та нижніх відділах тонкої кишки, тоді як представники Actinobacteria (біфідобактерії), Proteobacteria

(ешерихії, клебсієли, ацинетобактерії) та *Verrucosomicrobia* (аккерманція) присутні у складі мікробіоти у відносно невеликій кількості [105-106].

Всі представники мікрофлори нижніх відділів ШКТ є облигатними та факультативними анаеробами, для яких отримання енергії пов'язано з неповним окисленням органічних сполук (бродинням). Бактерії товстої кишки метаболізують вуглеводи та білки до коротко-ланцюгових жирних кислот, головним чином, ацетату, пропіонату, бутирату та газів: H_2 , CO_2 , CH_4 [107-108]. Далі вуглекислий газ здебільшого перетворюється в ацетат, водень всмоктується та виводиться через легені, органічні ж кислоти утилізуються макроорганізмом. В ході ферментації утворюється також ряд проміжних метаболітів, таких як лактат, етанол і сукцінат, які в подальшому стають основою для синтезу КЖК [109-110].

З фекаліями екскретується не більше 5% КЖК, частина кислот утилізується епітеліоцитами кишечника, як енергетичний субстрат, основна частка кислот всмоктується із нижнього відділу тонкого та з товстого кишечника і потрапляє в портальну вену, звідки потрапляє в печінку, де утилізується в пероксисомах гепатоцитів [28, 107, 109].

Відомо, що цукролітична кишкова мікробіота володіє високою метаболічною активністю. Так, наприклад, лише *Bacteroides thetaiotaomicron* містить в своєму геномі 260 глікозидгідролаз [111]. При ферментації 50-60 г вуглеводів на день утворюється 500–600 ммоль КЖК в кишечнику [112]. He T., Priebe M. G., Vonk R. J et al (2005) в своєму дослідженні показали, що 80,6% культивованих фекальних бактерій синтезують фермент β -галактозидазу (гідролізує лактозу до галактози та глюкози, які в подальшому метаболізуються до КЖК й H_2 , CO_2 , CH_4), що говорить про високу її активність в товстій кишці [113]. Серед всього спектру кишкової мікрофлори основним продуцентом β -галактозидази виступають *Bacteroides/Prevotella*, на які припадає 70% сумарної β -галактозидазної активності кишкової мікрофлори. Крім того, β -галактозидазну активність в експерименті показали *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectal*, *Clostridium coccoides*, *Atopobium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus* та *Ruminococcus* [113-115]. В іншому дослідженні показано, що гени, які кодують β -

галактозидази, були відносно багаточисельними саме в типі *Bacteroidetes* [104]. Також доведено, що серед бактерій, які ферментують лактозу, активність β -галактозидази може змінюватись до 4 разів [113].

Отже, кількість і склад бактерій з β -галактозидажною активністю виступають важливим фактором впливу на метаболізм лактози в товстій кишці та можуть визначати виразність синдрому її мальабсорбції.

В разі зниження активності дисахаридаз щиткової облямівки ентероцитів, осмотичне навантаження нерозщепленою в тонкому кишківнику лактозою та іншими олігосахаридами викликає переміщення води та електролітів з плазми в кишечник та спричинює осмотичну діарею. Проте, мікрофлора реагує на дисахаридазну недостатність гіперреактивацією різних груп бактерій, які можуть повністю метаболізувати надлишок простих цукрів до КЖК та газів, що є важливим механізмом зниження осмотичного навантаження [116-118].

Так, відомо, що тривале безперервне вживання лактози зменшує виразність симптомів мальабсорбції лактози у її мальдигестерів, що може бути пов'язано не тільки зі зниженням сприйняття симптомів суб'єктами та адаптивними змінами товстої кишки (транзит, рухливість), а й з адаптивними змінами мікробіоти товстої кишки шляхом підвищення активності фекальної β -галактозидази [28]. При інкубації з лактозою *in vitro*, відмічено, що фекальні бактерії мальдигестерів лактози виробляють більшу кількість лактату, ацетату, пропіонату та бутирату та більш швидкими темпами, ніж фекальна мікрофлора толерантних до лактози осіб, що також може бути пов'язано з адаптивними змінами кишкової мікрофлори в умовах більшої концентрації дисахариду [28, 119].

Результати низки сучасних досліджень впливу лактози на структурний та функціональний стан кишкової мікробіоти дітей раннього віку за допомогою імітаційних моделей товстої кишки свідчили про збільшення відносної чисельності представників типу *Actinobacteria* (за рахунок *Bifidobacterium*) та *Firmicutes* (за рахунок *Lactobacillus*), які володіють β -галактозидажною активністю, й пригнічення росту протеобактерій, неспроможних до ферментації лактози, поряд із

підвищенням концентрації кишкових метаболітів, а саме: лактату, ацетату, пропіонату та бутирату при навантаженні лактозою [120-121].

Вірогідність впливу ферментації лактози в товстій кишці на розвиток осмотичної діареї залежить від балансу між спроможністю кишкової мікробіоти до ферментації дисахариду та здатністю товстої кишки видаляти метаболіти ферментації [28, 122]. При перетворенні лактози на КЖК кишковими бактеріями осмотичне навантаження збільшується у 8 разів. Проте, вважається, що КЖК швидко всмоктуються через слизову оболонку товстої кишки [28, 109]. Швидкість їх абсорбції складає $6.1-12.6 \mu \text{ моль} / (\text{см}^2 \text{ г})$. Низька спроможність кишкової мікрофлори, що призводить до неефективного видалення неперетравленої лактози чи її проміжних метаболітів (глюкози, галактози) або низька абсорбційна спроможність товстої кишки, яка зумовлює неефективне видалення кінцевих метаболітів (КЖК) можуть спричинити осмотичну діарею [28]. Підтвердженням цьому слугують результати дослідження вчених з Китаю, які показали, що саме високі концентрації лактози, лактату та галактози, а не КЖК, призводили до гіперосмосу в просвіті товстої кишки [122].

За даними He T., Venema K. et al, якщо товста кишка може абсорбувати КЖК з достатньою швидкістю, більш висока ферментативна спроможність мікробіоти товстої кишки щодо лактози може зменшити інтенсивність проявів її мальабсорбції [28].

Коротколанцюгові (леткі) жирні кислоти – це монокарбонові кислоти з довжиною ланцюга до 6 атомів вуглецю. Оцтова (C2), пропіонова (C3) та масляна (C4) кислоти є найбільш розповсюдженими, складаючи 90-95% КЖК, присутніх в товстій кишці [123]. Основним джерелом КЖК є вуглеводи, проте амінокислоти валін, лейцин та ізолейцин – продукти розпаду білків, можуть перетворюватися на ізобутират, ізовалеріат та ізокапронову кислоту (відомі як розгалужені КЖК). Вони роблять невеликий (5%) внесок у загальну продукцію КЖК [124-126].

Ацетат (C2) є основною КЖК в товстій кишці і складає більше половини всіх летких кислот, а у дітей першого року життя – 79-80 % [123, 127-128]. Ацетат синтезується більшістю кишкових бактерій, як анаеробних, так і аеробних [123,

129-130]. До пропіонатоутворюючих бактерій належать деякі Firmicutes та Bacteroidetes, деякі члени родин Veillonellaceae та Lachnospiraceae [110, 125, 131]. Основними його продуцентами в кишечнику вважають *Lactobacillus plantarum*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Ruminococcus obeum*, *Coprococcus catus*, *Bacteroides vulgatus*, *Akkermansia muciniphila* та *Veillonella parvula* [132]. Здатністю до бутиратоутворення володіють *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, деякі види *Coprococcus* [133-135].

Загальна концентрація КЖК та їх співвідношення відрізняється, як у здорових дітей різного віку й типу вигодовування, так і при різних патологічних станах. У дітей першого півріччя життя ацетат значною мірою превалує в структурі летких кислот (C2:C3:C4), співвідношення яких складає 80:10:5 % [127-128]. З віком спостерігається зменшення відносної частки ацетату серед мікробних метаболітів та збільшення концентрацій пропіонату й бутирату, які вже у дворічному віці складають 70:18:12 %, відповідно, що пояснюється зміною складу мікрофлори у зв'язку з розширенням раціону харчування та зменшенням в ньому частки молока [127]. Після 2–3 етапів змін кишкових метаболітів, остаточна структура КЖК встановлюється на третьому році життя [127, 123, 136]. Таким чином, вікові особливості продукції КЖК дуже важливо враховувати в клінічних дослідженнях при оцінці функціональних змін кишкової мікробіоти при різних патологічних станах.

На сьогодні визначення рівню та спектру КЖК методом газорідинної та/або рідинної хроматографії є перспективним та все ширше використовується як у вивченні патогенезу актуальних для людини захворювань, так і в якості маркера стану слизової оболонки кишечника, а також функціональної активності, структури та динамічних змін кишкової мікробіоти. Він дає можливість судити про метаболічну активність конкретних представників мікрофлори кишечника, оскільки кожна кислота утворюється при ферментації субстрату бактеріями конкретного виду [108, 128].

Завдяки науковим дослідженням багатьох авторів на сучасному етапі доведена роль КЖК, як біохімічних маркерів для діагностики запальних захворювань кишківника, гострих захворювань респіраторного тракту, алергічної патології, порушень розвитку нервової систему у дітей, тощо [137-140]. Багатьма вченими доведена роль КЖК, як важливого регулятора енергетичного гомеостазу організму, в розвитку ожиріння у дітей [141-142].

Попри широкий інтерес науковців до ролі кишкових бактерій та їх метаболітів у формуванні різних патологічних станів, особливостям структурного та метаболічного статусу кишкової мікробіоти у дітей на тлі РВІ на сьогодні присвячені лише одиничні дослідження. Так, низкою вчених встановлено наявність структурних та функціональних змін інтестинальної мікрофлори [96] та описана їх роль у формуванні тяжкості клінічних проявів ротавірусного гастроентериту [33-34]. Проте, виявлено суттєві розбіжності результатів в роботах деяких авторів. Li L., Huang D., Nevin A. et al (2019) показали зниження у немовлят з РВІ лише рівню молочної кислоти (метаболіту *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*) при відсутності змін загальної кількості КЖК та концентрацій C2-C4 окремо [96]. Інші дослідники наголошують на значному зниженні загального пулу летких кислот та абсолютних концентрацій кожної з них (C2-C5) в гострий період РВІ, що відображає різке зниження інтенсивності анаеробного метаболізму олігосахаридів, як наслідок порушень мікробіоцінозу кишечника [33-34]. Проте, в жодній з наукових робіт ми не знайшли відомостей про вплив структурного та функціонального стану кишкової мікрофлори на прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ у дітей, що й обумовило напрямок нашого дослідження.

1.2.3 Вплив супутньої патології на виразність мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції

Вважається, що основною причиною розвитку вторинної дисахаридазної недостатності у дітей є гострі гастроентерити переважно вірусної етіології, серед яких перше місце займає РВІ [26, 143]. Проте, порушення розщеплення та

всмоктування вуглеводів в кишечнику може розвиватися й при інших патологічних станах, що призводять до ураження ентероцитів на тлі запальних, атрофічних, імунних процесів у кишечнику. Так, Reed R.C., Pacheco M.C. (2019) показали, що за наявності таких морфологічних ознак запалення в біоптатах слизової оболонки 12-ти палої кишки, як скорочення й атрофія ворсинок, лімфоцитарна інфільтрація, еозинофільна інфільтрація lamina propria, у 78,2% випадків спостерігалось зниження активності дисахаридаз (лактази, мальтази, сахарази) [42].

Серед основних причин вторинної дисахаридазної недостатності виділяють: синдром подразненого кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хворобу Крона, целиацію, хворобу Вілла, резекцію тонкої кишки, тривалий прийом цитостатиків, антибіотиків, парентеральне харчування [68, 144].

Так, за оцінками вчених, вторинна ЛН має місце в 10-19% дітей з целиацією [145]. G. Sanaksenaho, A. Mutanen, A. I. Koivusalo et al (2017) показали наявність гістологічних ознак запалення та достовірне зниження активності кишкових дисахаридаз (мальтази, лактази й сахарази) при біопсії слизової оболонки 12-ти палої кишки у дітей, що перебували на парентеральному годуванні після резекції кишківника [144]. В іншому дослідженні продемонстровано, що прояви вторинної ЛН мали майже 75% дітей, що отримували антибактеріальну терапію з приводу інфекцій респіраторного тракту [146].

Відомо, що ЛН з високою частотою реєструється у хворих на лямбліоз [147-148]. Експериментальним шляхом доведено, що ерадикація паразиту в людини, інфікованої *G. duodenalis*, призводила до регресу клінічних проявів синдрому мальабсорбції та відновлення мікроструктури ворсинок тонкого кишечника [148].

З дослідження Reed R.C., Pacheco M.C. (2019) відомо, що серед усіх дисахаридаз при запальному процесі в слизовій оболонці кишківника найчастіше знижується активність ферменту лактази. Так, ізольована ЛН спостерігалася в 27,2% випадків, тоді як дефіцит активності всіх 4-х ферментів відмічався лише в 9,5%, і лише в 1,3% випадків – дефіцит інших дисахаридаз при нормальній активності лактази [42].

За даними літератури, імунним ушкодженням структури ентероцитів та їх руйнуванням супроводжується також алергічне запалення слизової оболонки кишечника, що призводить до мальабсорбції вуглеводів [35-36].

За даними офіційної статистики, протягом останніх 30 років у світі значно зросла поширеність харчової алергії (ХА) та алергічно опосередкованих уражень ШКТ [78, 149-150]. ХА – це змінена реакція на їжу з доведеним імуніопосередкованим механізмом за рахунок як ІgЕ-залежних, так і ІgЕ-незалежних реакцій та їх комбінації, що клінічно проявляється шкірним, респіраторним і гастроінтестинальним синдромами [43, 149-150]. Дебют клінічних проявів ХА припадає на ранній дитячий вік, і у 47-65 % випадків органом-мішенню для ХА є ШКТ через його безпосередній контакт з алергенами їжі [37-38].

З літератури відомо, що ураження слизової оболонки ШКТ при алергічній патології може відбуватися за декількома механізмами: розвиток локального запального процесу в ШКТ (алергічного езофагіту, гастриту, ентериту, коліту) при потраплянні в нього того чи іншого алергену; надходження алергенів через ШКТ через підвищену проникність кишкового бар'єру та розвиток локального запалення поряд із ураженням інших органів (шкіри, органів дихання та ін.), що є найбільш типовим для ХА; первинний розвиток алергічного процесу поза органами ШКТ з подальшим вторинним їх залученням, що є типовим для АД [151].

Патогенетичні механізми ураження слизової оболонки ШКТ поділяють на ІgЕ-опосередковані, неІgЕ-опосередковані та змішані [151-152]. До першої групи належить гастроінтестинальна анафілаксія. Гастроінтестинальні форми алергії до білків їжі мають в патогенезі не-ІgЕ-клітинно-опосередковану цитотоксичність і супроводжуються безпосереднім ураженням епітелію кишківника Т-цитотоксичними клітинами. До таких форм належать індукований білками їжі ентероколіт та індукована білками їжі ентеропатія [153]. Гастроінтестинальні форми алергії до білків їжі можуть перебігати за змішаним ІgЕ/клітинно-опосередкованим механізмом з еозинофільною інфільтрацією та запаленням за відсутності первинної еозинофілії. Їх патогенез зумовлений тим, що у відповідь на постійне надходження алергену Т-хелпери 2-го типу (Th2) посилено продукують

фактор некрозу пухлин, який підвищує проникність епітелію кишківника для чужорідних антигенів, а також має прямий цитопатичний вплив. Крім того Th2 синтезують інтерлейкіни ІЛ-5 та ІЛ-13. ІЛ-5 є фактором безпосередньої кумуляції еозинофілів у тканинах, при дегрануляції яких вивільняються зумовлюючі прямий цитопатичний ефект на кишковий епітелій головний основний протеїн (major basic protein, MBP) та еозинофільний катіонний білок. ІЛ-13 індукує пошкодження кишкового епітелію шляхом активації ФНП-подібного індуктора апоптозу. Такі форми алергії об'єднані під назвою еозинофільні гастроінтестинальні порушення (ЕГП) [149, 151]. В частини дітей одночасно можуть спостерігатися різні за механізмом ураження слизової оболонки ШКТ [151].

На сьогодні відомо, що atopічний дерматит – одна з найпоширеніших алергічних патологій, яку реєструють у 20% дітей в більшості країн світу, з високою частотою супроводжується розладами травлення [151, 154-155]. В дослідженні [151] показано, що 68,2% дітей з АД мали абдомінальний біль, 63,4% – метеоризм, 51,3% – нудоту. За даними інших вчених, у пацієнтів із поєднаною алергопатологією (АД, бронхіальна астма, алергічний риніт) явища дуоденіту при ендоскопії реєструвалися в 58% випадків [41]. В низці літературних джерел описані такі зміни слизової оболонки тонкої кишки при АД та ХА, як крововиливи середнього ступеню, інфільтрація опасистими клітинами та збільшення кількості їх дегранульованих форм, що свідчить про переважно гістаміновий механізм запалення [39], мікроерозії, оголення lamina propria [40-41]. Поряд із запальними явищами в тканинах тонкої кишки, а також атрофією кишкових ворсин та зниженням синтезу ферментів, механізми ураження ШКТ при АД включають порушення моторики через залучення в процес вегетативної нервової системи, зміни мікробіоценозу кишечника, що призводить до змін його внутрішнього середовища та дисметаболических розладів [143, 155-157].

Вивченням частоти виникнення та перебігу мальабсорбції вуглеводів у дітей на тлі харчової гіперчутливості, а також вивченням патогенетичних зв'язків між ЛН та гастроінтестинальними формами ХА займалися такі вітчизняні вчені, як О.

А. Строй, Л. В. Сліпачук, А. М. Антошкіна, О. Є. Абатуров, О. Г. Шадрін, Г. А. Гайдучик, С. Л. Няньковський, О. С. Няньковська, Т. Ю. Радущинська та ін.

О. Г. Шадрін зі співав. (2019) та О. А. Строй зі співав. (2017) довели високу частоту виникнення вторинної ЛН у дітей раннього віку із проявами ХА (62,5 % та 62,9 %, відповідно), яка виникає внаслідок ушкодження структури ентероцитів та їх руйнування при алергічному запаленні слизової оболонки кишечника [35, 43].

Таким чином, оскільки однією з основних патогенетичних ланок РВІ є синдром мальабсорбції вуглеводів й ЛН, зокрема, а імунозалежне ураження ентероцитів може виступати додатковим фактором впливу на тяжкість порушень метаболізму олігосахаридів у кишечнику, вивчення виразності та тривалості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку із РВІ залежно від наявності у них ХА та АД є важливим та актуальним з погляду прогнозування перебігу ротавірусного гастроентериту.

Резюме

Однією з найвагоміших патогенетичних ланок РВІ, особливо у дітей перших років життя, основою раціону яких є молоко та молочні продукти, є синдром мальабсорбції вуглеводів, що виникає через розвиток дисахаридазної (головним чином – лактазної) недостатності та порушення абсорбції моносахаридів в тонкому кишечнику під дією NSP4-протеїну ротавірусу та спричиняє осмотичний тип діареї. В багатьох сучасних дослідженнях на сьогодні доведена висока частота розвитку даного синдрому у хворих з ротавірусним гастроентеритом та, особливо, у дітей раннього віку. На тяжкість проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей можуть впливати різні фактори: рівень активності ферменту лактази-флоризин-гідролази в кишечнику, стан кишкової мікрофлори, наявність супутніх патологічних станів, при яких уражуються ентероцити, тощо. В наукових дослідженнях останніх років доведено вплив поліморфізму гену лактази 13910 C/T на розвиток первинної ЛН та перебіг деяких захворювань із вторинною ЛН. Не викликає сумнівів на сьогодні важлива роль ферментативної активності кишкової мікрофлори у формуванні проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів, оскільки, на думку багатьох вчених, осмотичний тип діареї розвивається тільки у випадку, коли

кількість олігосахаридів, які надходять до товстої кишки, перевищує спроможність мікрофлори їх ферментувати. Доведено, що викликати та підтримувати синдром мальабсорбції вуглеводів у дітей може алергічне ураження ентероцитів, оскільки органом-мішенню при ХА більш ніж в половині випадків є ШКТ через його безпосередній контакт з алергенами їжі. Отже, вивчення виразності синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ, а також впливу на його тяжкість та тривалість додаткових факторів, таких як метаболічна активність кишкової мікробіоти, генетичний поліморфізм гену лактази та супутня алергічна патологія є важливим не лише з метою з'ясування патогенетичних механізмів діарейного синдрому при цьому захворюванні, а й з погляду прогнозування перебігу ротавірусного гастроентериту через виявлення предикторів його тяжкого та тривалого перебігу. Проте, в сучасній літературі лише поодинокі роботи присвячені вивченню даної проблеми у дітей раннього віку та з наявністю певних протиріч, що й обумовило напрямок нашого дослідження.

Отже, актуальним є комплексне вивчення впливу синдрому мальабсорбції вуглеводів на перебіг РВІ у дітей раннього віку із з'ясуванням певних патофізіологічних механізмів його формування та визначення тригерних факторів впливу на його тяжкість, що і стало метою нашої роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження та клінічна характеристика дітей груп спостереження

Робота виконана на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, КНП «ОІКЛ» ЗОР (директор – Кулеш І.О.), КНП «МДЛ №5» ЗМР (директор – Запорожченко А.Г.) впродовж 2019-2023 рр.

Загалом до дослідження було включено 160 хворих та умовно здорових дітей: група дослідження та дві групи порівняння. Дизайн дослідження наведений на рисунку 2.1.

До групи відкритого, проспективного, контрольованого дослідження увійшли 100 дітей віком 1-36 міс. на грудному вигодовуванні з РВІ, які протягом перших трьох діб від початку хвороби були госпіталізовані до дитячого кишкового відділення №4 КНП «ОІКЛ» ЗОР, де отримували стаціонарне лікування. Група дослідження сформована методом поточної вибірки при надходженні дітей до стаціонару при відповідності до критеріїв включення в дослідження за період з 01.01.19 до 01.04.21 р. Всі діти були госпіталізовані з приводу ГКІ неясної етіології. Діагноз РВІ встановлено на підставі даних анамнезу, типової клінічної картини, клініко-епідеміологічних даних та підтверджено виявленням антигену ротавірусу у фекаліях імунохроматографічним методом. Для верифікації діагнозу також проводилося бактеріологічне дослідження фекалій з метою ідентифікації ймовірного бактеріального збудника.

Критеріями включення хворих на РВІ в дослідження були:

- вік дитини від 1-го до 36 місяців;
- виключно грудне вигодовування із введенням прикорму за віком згідно стандартів ВООЗ;
- госпіталізація не пізніше 3-ї доби захворювання;

- лабораторно підтверджена РВІ;
- відсутність виділення з фекалій патогенної кишкової флори;
- наявність інформованої згоди батьків на включення в дослідження.

Критеріями виключення з дослідження хворих на РВІ були:

- вік дитини до 1 місяця та старше 36 місяців;
 - штучне вигодовування;
 - госпіталізація пізніше 3-ї доби захворювання;
 - наявність вродженої та хронічної патології ШКТ;
 - наявність вродженого та набутого імунодефіциту;
 - виділення із фекалій патогенної кишкової флори;
 - наявність клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів (кишкові кольки, метеоризм, рідкі пінисті випорожнення з кислим запахом, пов'язані з годуванням грудним молоком та молочними продуктами) впродовж останніх 2-х місяців;
- відсутність інформованої згоди батьків на включення в дослідження.

Як видно з рисунку 2.1, на першому етапі дослідження ми проаналізували клінічний перебіг РВІ у дітей групи дослідження, вивчили особливості тяжкої форми хвороби та предиктори її формування шляхом порівняльної оцінки клініко-лабораторних ознак РВІ в групах з тяжким та нетяжким (легким і середньо-тяжким) перебігом хвороби.

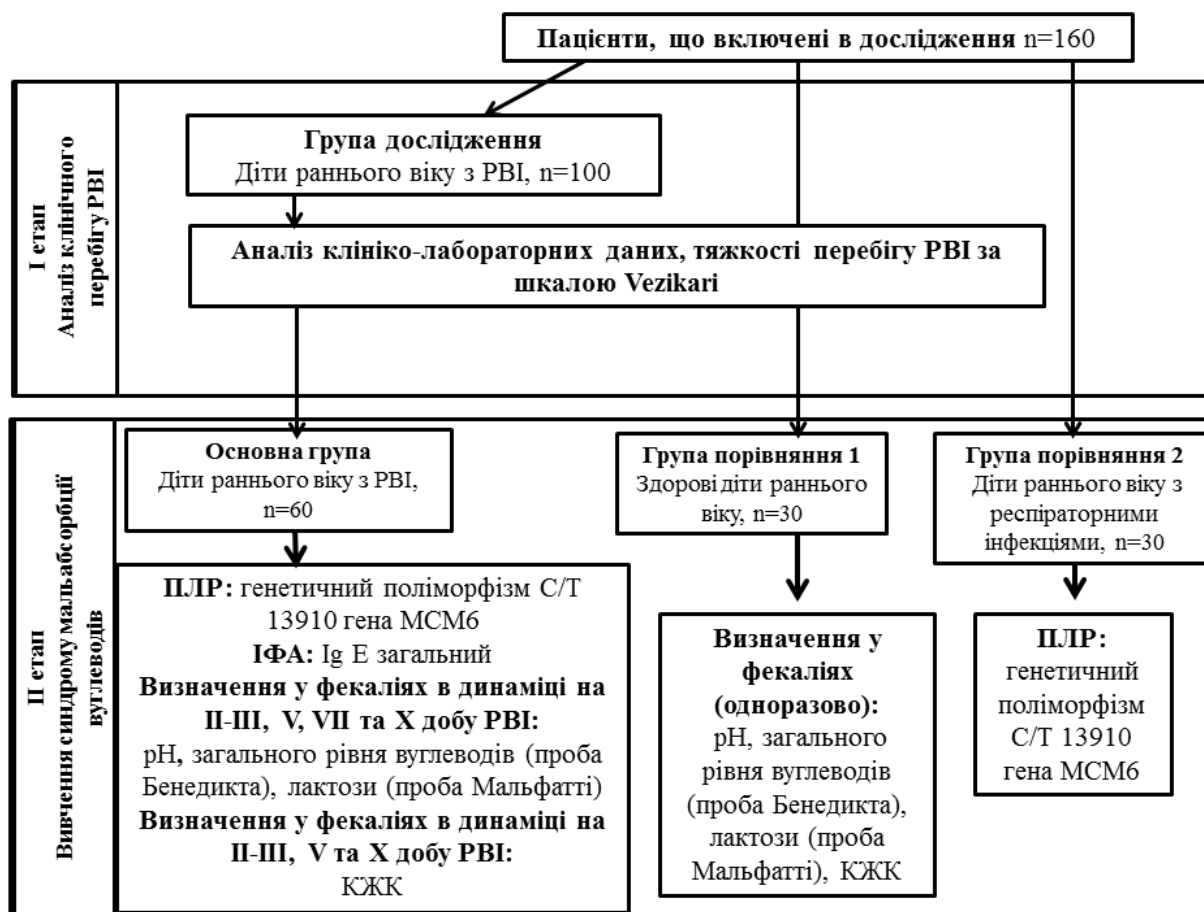


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження.

Другий етап був присвячений вивченню клініко-лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ, а також визначенню патогенетичного впливу на виразність та тривалість даного синдрому однонуклеотидного поліморфізму 13910 С/Т гена МСМ6 (регулятору рівню транскрипції гену лактази LCT), метаболічної активності кишкової мікрофлори, а також супутньої патології.

До другого етапу увійшли 60 дітей, з яких було сформовано основну групу дослідження (рис. 2.1).

Задля оцінки наявності та ступеню виразності лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів, функціональних та структурних порушень кишкової мікробіоти у дітей основної групи нами була сформована група порівняння №1, яку склали 30 умовно-здорових дітей без порушень з боку ШКТ, що відвідували денний

стаціонар неврологічного профілю поліклінічного відділення №2 КНП «МДЛ №5» ЗМР, репрезентативних за віком та статтю дітям основної групи.

Для виявлення можливих особливостей співвідношення дітей з різними варіантами однонуклеотидного поліморфізму С>Т 13910 гену МСМ6 в основній групі (через можливий вплив генетичного фактора на тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту та, відповідно, на потребу в стаціонарному лікуванні) нами була створена група порівняння №2, яку склали 30 дітей раннього віку без гострої інфекційної патології ШКТ, що перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «ОІКЛ» ЗОР з приводу гострих інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів.

З метою вивчення показників мальабсорбції вуглеводів усім дітям основної групи в динаміці хвороби (на II-III, V, VII та X добу) та дітям групи порівняння №1 одноразово проводили напівкількісне визначення в копрофільтратах загального рівню вуглеводів, лактози та рН-метрію фекалій.

Ферментативну активність та структурні зміни кишкової мікрофлори досліджували шляхом вивчення її основних метаболітів – КЖК: оцтової, пропіонової та масляної, детекцію яких проводили методом рідинної хроматографії в динаміці хвороби паралельно з визначенням лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів (загального рівню вуглеводів, рівню лактози у фекаліях та рН метрії фекалій) – на II-III, V та X добу РВІ в дітей основної групи та одноразово у дітей групи порівняння №1.

Всім дітям основної групи та групи порівняння №2 було проведено визначення однонуклеотидного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 (енхансера гену лактази LCT) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та встановлено генотип гену МСМ6.

З метою оцінки впливу алергічної патології на перебіг РВІ та на клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів ми провели порівняльний аналіз даних показників у дітей залежно від наявності в них харчової алергії та атопічного дерматиту. За цим показником основна група виявилася поділеною на дві підгрупи. Першу підгрупу склали 20 дітей з алергічною патологією та

обтяженим сімейним алергологічним анамнезом (з них 6 мали atopічний дерматит в стадії клінічної ремісії, 13 – харчову алергію, 1 дитина – обтяжений сімейний анамнез у вигляді бронхіальної астми в обох батьків). Всі діти з діагнозом «atopічний дерматит» перебували на обліку в алерголога з приводу даної патології. До другої підгрупи увійшло 40 дітей без алергічної патології та з необтяженим сімейним анамнезом щодо алергії.

Для виявлення Ig E-опосередкованої сенсibiliзації організму та з'ясування її ролі в перебігу РВІ всім дітям основної групи ми визначили рівень загального Ig E в сироватці крові.

Вікова структура групи дослідження (100 пацієнтів) була наступною: діти до 6-ти міс. – 24 (24%), 6-12 міс. – 30 (30%) та 12-24 міс. – 46 (46%). За статтю діти розподілилися наступним чином: хлопчики склали 65% (65), дівчата – 35% (35). Оскільки при оцінці вікових особливостей ступеню тяжкості РВІ за шкалою *Veziakari* ми не знайшли статистично значущих відмінностей у розподілі дітей віком 1-6 міс., 6-12 міс. та 12-24 міс., для даного аналізу було сформовано дві вікові підгрупи – діти до 1-річного віку та діти другого року життя.

Більшість дітей групи дослідження були госпіталізовані в інфекційний стаціонар протягом перших двох діб хвороби – 80% (80 дітей), інші 20% (20 хворих) надійшли до стаціонару на третю добу РВІ.

Всім пацієнтам проводили щоденне клінічне обстеження, що включало аналіз інтенсивності та динамічних змін основних клінічних проявів РВІ протягом всього періоду стаціонарного лікування. Особливу увагу звертали на характер та частоту випорожнень, наявність у фекаліях патологічних домішок, виразність таких клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів, як метеоризм, кишкові кольки, флатуленція. Крім того, щоденно оцінювали наявність та виразність клінічних ознак дегідратації, здійснювали контроль діурезу. Всім дітям проводили щоденне зважування для визначення ступеню втрати маси тіла (%).

На кожного хворого групи спостереження було заведено спеціально розроблену карту обстеження, куди вносили основні анамнестичні дані (перенесені захворювання, наявність супутньої патології, алергоанамнез, характер

вигодовування), історію даного захворювання, максимальні прояви та тривалість основних симптомів РВІ (лихоманки, блювання, діареї, абдомінального болю, метеоризму, флатуленції), оцінку тяжкості ротавірусного гастроентериту за шкалою *Vezikari*, наявність ускладнень, дані лабораторного обстеження, призначені медикаменти, тривалість інфузійної терапії (ІТ).

У більшості дітей групи спостереження РВІ перебігала на тлі обтяженого преморбідного фону (рис. 2.2). Так, супутню патологію було зафіксовано у 65% (65 дітей) з них. Серед коморбідної патології частіше зустрічалася залізодефіцитна анемія (ЗДА) легкого та середнього ступеню тяжкості – у 39% (39 дітей), 29% (29 дітей) мали обтяжений алергологічний анамнез (у вигляді харчової алергії та atopічного дерматиту), в 17% (17 дітей) спостерігалися супутні запальні захворювання нижніх дихальних шляхів (гострий обструктивний бронхіт, пневмонія) та ЛОР-органів, у 4% (4 хворих) виявлено білково-енергетичну недостатність (БЕН) легкого ступеню, 4% (4 хворих) мали вроджені вади серця (ВВС).

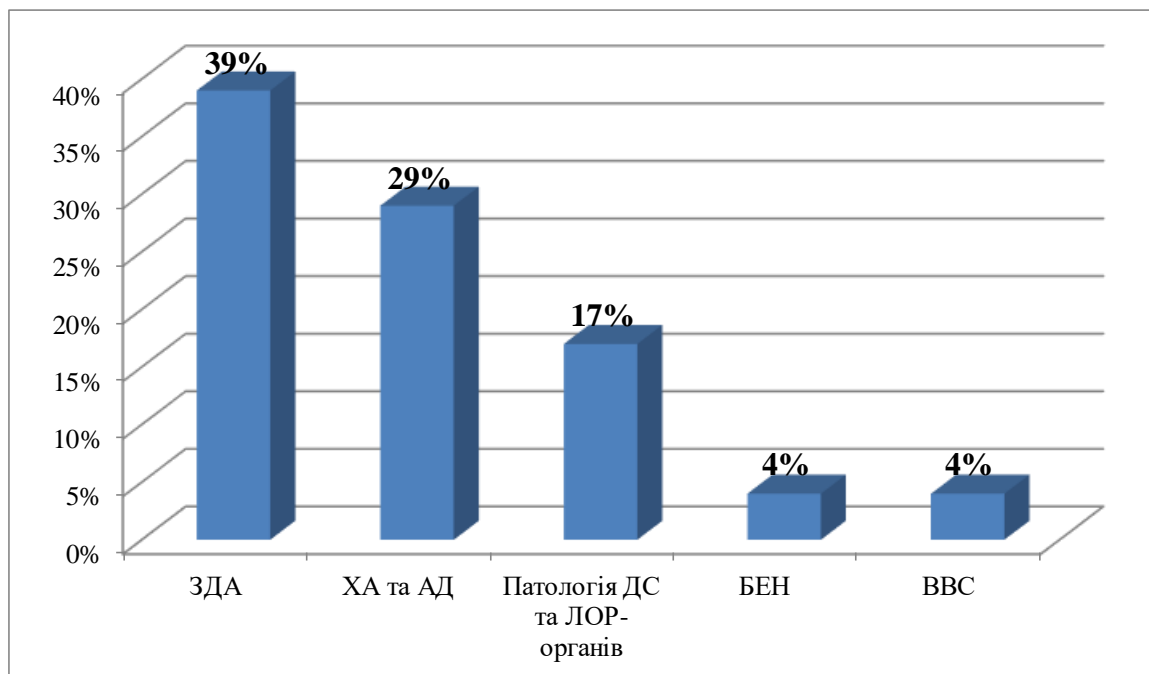


Рисунок 2.2 – Частота реєстрації коморбідної патології у дітей групи дослідження (%).

Тяжкість перебігу РВІ у дітей визначали за допомогою шкали Vezikari, що включає 7 параметрів (максимальну кількість випорожнень за добу, максимальну кількість епізодів блювання за добу, тривалість діареї, тривалість блювання, виразність лихоманки, дегідратації, необхідність стаціонарного лікування), кожен з яких оцінюється від 1 до 3 балів. Результат оцінювали за сумарною кількістю балів: <7 балів – легкий перебіг; 7-10 балів – середньо-тяжкий; 11-20 балів – тяжкий перебіг РВІ [158]. Серед дітей досліджуваної групи згідно даної шкали перебіг РВІ оцінено як тяжкий в 70% випадків, середньо-тяжкий – в 25 %, легкий перебіг хвороби спостерігався лише в 5 % дітей (рис. 2.3).

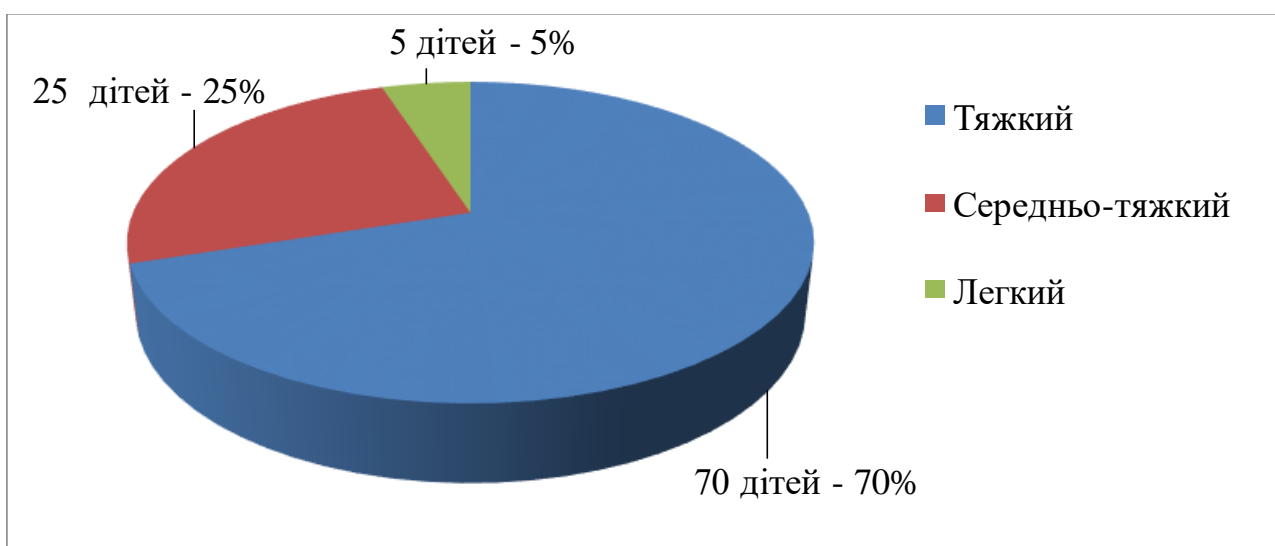


Рисунок 2.3 – Розподіл хворих за тяжкістю перебігу РВІ згідно шкали Vezikari.

У досліджуваній групі пацієнтів ступінь ексикозу визначали згідно рекомендацій ESPGHAN, 2014 р.: за клінічною шкалою дегідратації CDS (Clinical Dehydration Scale), де 0 балів – дегідратація відсутня, 1-4 бали – легке/помірне зневоднення, 5-8 балів – важке зневоднення та за відсотком втрати маси тіла (легкий ступінь ексикозу – <5%, середній – 5-9%, важкий – >9% втрати маси тіла) [158].

Лікування дітей цієї групи проводилося згідно Наказу МОЗ України № 803 від 10.12.2007 «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей» [159] та рекомендацій Європейського товариства гастроентерологів, гепатологів і нутріціологів та Європейського товариства дитячих інфекціоністів

(ESPGHAN/ESPID) Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 [160].

Хворим додатково не призначалася замісна терапія препаратами лактази.

За віком діти основної групи (60 пацієнтів) були розділені на: до 6-ти міс. (14 – 23,3%), 6-12 міс. (18 – 30,0%) та 12-24 міс. (28 – 46,7%). Розподіл за статтю був наступним: хлопчики склали 63,3% (38), дівчата – 36,7% (22). Отже, віковий та статевий склад даної групи відповідав групі дослідження.

Групу порівняння №1 склали 30 дітей без порушень з боку ШКТ, що відвідували денний стаціонар неврологічного профілю поліклінічного відділення №2 КНП «МДЛ №5» ЗМР.

Критерії включення дітей до групи порівняння №1:

- вік дітей від 1 до 36 міс.;
- виключно грудне вигодовування із введенням прикорму за віком згідно стандартів ВООЗ;
- відсутність діареї та ознак функціонального порушення ШКТ;
- відсутність прийому антибактеріальних препаратів протягом останніх трьох місяців;
- відсутність прийому пробіотиків;
- відсутність вродженої та хронічної патології ШКТ;
- відсутність вродженого та набутого імунодефіциту;
- наявність інформованої згоди батьків на включення в дослідження.

Оскільки, за даними літератури, концентрації КЖК та їх профіль, а також загальний рівень вуглеводів у фекаліях мають пряму залежність від віку, задля уникнення спотворень результатів та висновків про ступінь порушення метаболічної активності мікрофлори та ступінь виразності мальабсорбції вуглеводів відносно здорових дітей, група порівняння №1 була сформована в суворій відповідності за віком та статтю (рис. 2.5) основній групі, з дотриманням пропорційних співвідношень кількості дітей в кожній з вікових підгруп: 1-6 міс., 6-12 міс., 12-24 міс. (рис. 2.4).

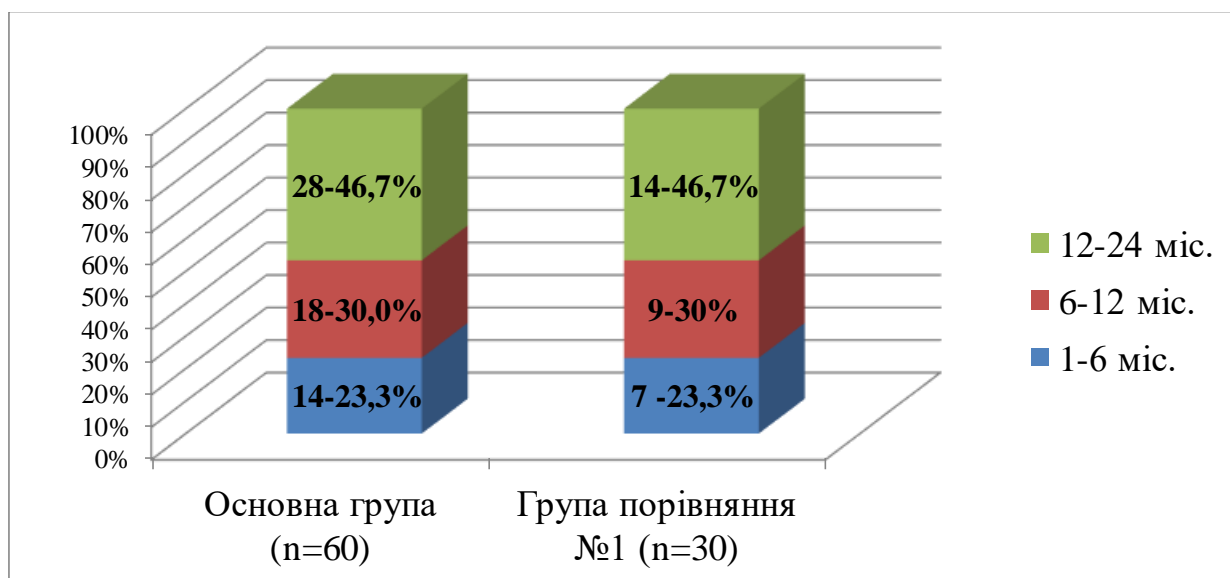


Рисунок 2.4 – Віковий склад дітей основної групи та групи порівняння №1.

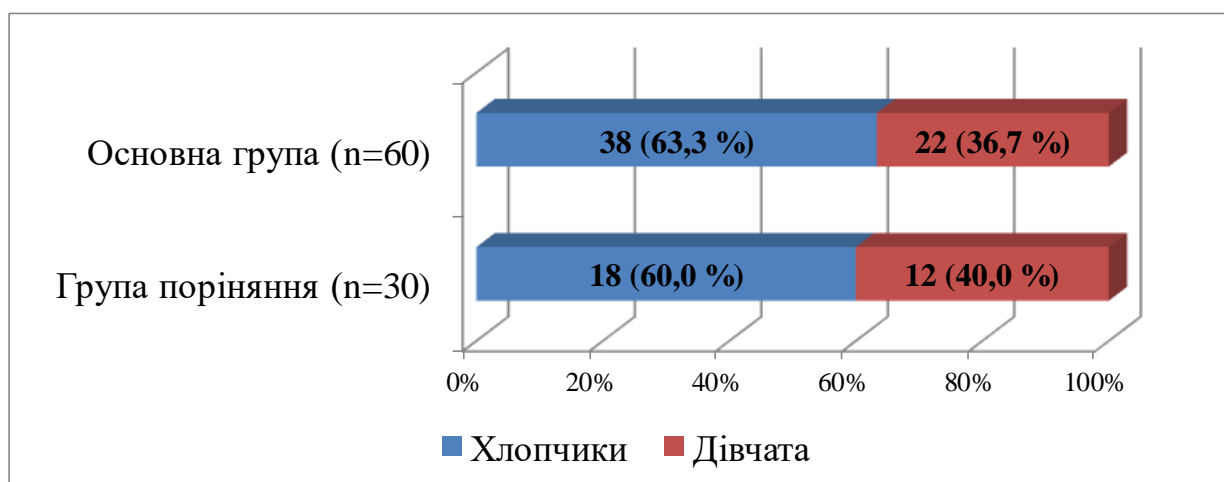


Рисунок 2.5 – Розподіл дітей основної групи та групи порівняння №1 за статтю.

В якості фізіологічних показників загальної кількості вуглеводів, рівню лактози у фекаліях, рН калу (табл. 2.1), фекальних концентрацій КЖК (табл. 2.2) приймали показники відносно здорових дітей групи порівняння №1.

Групу порівняння №2 склали 30 дітей раннього віку без гострої інфекційної патології ШКТ, що перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «ОІКЛ» ЗОР з приводу гострих інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів.

Критеріями включення дітей до групи порівняння №2 були:

- вік дітей від 1 до 36 міс.;
- виключення РВІ;
- наявність інформованої згоди батьків на включення в дослідження.

Розподіл генотипів гену МСМ6 в зазначеній групі приймали за відображення популяційного розповсюдження.

Таблиця 2.1 – Лабораторні показники синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей групи порівняння №1, n=30, Me [Q₂₅; Q₇₅]

рН фекалій	Загальний рівень вуглеводів у фекаліях, %	Лактоза фекалій, «+»
5,94 [5,39; 7,20]	0,15 [0,00; 0,20]	0,00 [0,00; 0,00]

Таблиця 2.2 – Показники метаболічної активності кишкової мікрофлори у дітей групи порівняння №1, n=30, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Метаболіти кишкової мікрофлори		Здорові діти (n=30)
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		978,60 [681,83; 1286,05]
Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (С3)	861,17 [606,26; 993,61]
	Пропіонова (С3)	97,49 [74,73; 183,85]
	Масляна (С4)	32,99 [14,43; 53,21]
Анаеробний індекс		0,200 [0,110; 0,340]

При проведенні наукового дослідження дотримані морально-етичні норми по відношенню до його учасників у відповідності до стандарту GCP, основних положень Гельсінської декларації (1964-2008 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (2007 р.) та законодавства України. Комісія з питань біоетики Запорізького державного медичного університету надала висновок про відсутність в науковому дослідженні порушень морально-етичних принципів та

відповідність сучасним вимогам біоетики, як на етапі планування (протокол засідання № 10 від 15.10. 2019 р.), так і перед захистом (протокол засідання №3 від 15.04.2023 р.)

2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування

2.2.1 Загально-клінічні методи дослідження

На базі клінічної лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР при госпіталізації та в динаміці хвороби проводили загально-клінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (визначення печінкових проб, креатиніну, сечовини, глюкози, електролітів), аналіз сечі на наявність кетонових тіл, копроцитограму. Крім того, всім хворим в день госпіталізації проводили бактеріологічне дослідження фекалій на наявність *Shigella*, *Salmonella*, патогенних *E.coli*, а також визначали якісний та кількісний склад умовно-патогенної мікрофлори (УПФ) методом дозованого посіву фекалій на базі бактеріологічної лабораторії КНП «ОІКЛ» ЗОР.

2.2.2 Методи специфічної діагностики РВІ

Специфічну діагностику РВІ проводили шляхом тестування фекалій на наявність ротавірусного антигену за допомогою тест-систем СІТО TEST ROTA (Pharmasco). Ротатест – це однокроковий імунохроматографічний аналіз для якісного виявлення антигенів ротавірусів у фекаліях. Чутливість СІТО TEST ROTA >99%, специфічність 98%.

Ротатест проводили всім дітям групи спостереження в день госпіталізації в стаціонар згідно з інструкцією тест-системи. Облік результату здійснювали через 10 хвилин. Тест розцінювався як негативний, коли на білій центральній ділянці тесту з'являлася лише одна лінія зеленого кольору (контрольна лінія), як позитивний: в доповнення до зеленої контрольної лінії з'являлася чітка червона лінія (лінія результату) на білій центральній зоні тесту (ділянка результату тесту),

недійсним: була відсутньою контрольна (зелена) лінія незалежно від появи чи відсутності результативної червоної лінії.

2.2.3 Специфічні методи дослідження

Методи дослідження синдрому мальабсорбції вуглеводів

Визначення лабораторних показників мальабсорбції вуглеводів проводилося на базі лабораторії кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

Загальний рівень вуглеводів та рівень лактози у фекаліях визначали в копрофільтратах, що готували зі свіжозібраних чи заморожених при $t -20^{\circ}\text{C}$ фекалій. Протягом 30 хвилин після отримання зразків калу чи одразу після його розморожування готували супернатант: до одного об'єму фекалій додавали таку ж кількість дистильованої води. Суміш гомогенізували і центрифугували при 3000 об/хв. протягом 10 хвилин, безпосередньо після чого проводили дослідження.

Проба Бенедикта

Загальний рівень вуглеводів у фекаліях визначали методом Бенедикта, який відображає загальну спроможність до розщеплення та всмоктування олігосахаридів у кишківнику та заснований на детекції цукрів, здатних відновлювати мідь із стану Cu^{2+} в Cu^{+} (глюкоза, галактоза, лактоза, фруктоза, мальтоза). При обстеженні дітей раннього віку результат відображає, переважно, залишковий вміст в калі молочного цукру – лактози і продуктів розщеплення залишкової лактози (глюкози і галактози) мікрофлорою товстого кишечника. Принцип методу полягає в тому, що при додаванні реактиву Бенедикта (лужний розчин цитрату двовалентної міді) до супернатанту, вуглеводи фекалій відновлюють гідрат окису міді в лужному середовищі в гідрат закису міді (жовтий колір) або закис міді (червоний колір).

Методика проведення проби Бенедикта була наступною: до 10 крапель попередньо приготованого супернатанту додавали 2,5 мл реактиву Бенедикта та нагрівали пробірку із сумішшю на кип'ячій водяній бані протягом 10 хв. Після охолодження пробірки проводили напівкількісну оцінку результату дослідження за

кольоровою шкалою (колір реактиву змінюється залежно від вмісту редуруючих цукрів у фекаліях).

Шкала оцінки результату (концентрація цукру в %): колір не змінюється (голубе забарвлення) – 0%, зелена (без осаду) – 0,05–0,15%, зелена із осадом – 0,2–0,4%, оливково-жовта – 0,5–0,75%, помаранчева – 1,0–1,65%, світло-червона – 2,0% і вище.

Проба Мальфатті

Рівень лактози в копрофільтратах визначали за допомогою проби Мальфатті, заснованою на здатності лактози з аміаком в лужному середовищі при нагріванні утворювати забарвлені речовини. За допомогою визначення екскретованої лактози в калі оцінювали виразність лактазної недостатності в динаміці хвороби.

Визначення рівню лактози у фекаліях проводили наступним чином: до 1 мл попередньо приготованого супернатанту додавали 0,5 мл 25 %-го розчину гідроксиду амонію ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) та 2 краплі гідроксиду натрію (NaOH). Отриманий розчин перемішували та нагрівали пробірку із сумішшю на киплячій водяній бані протягом 15 хвилин. Після охолодження пробірки проводили напівкількісну оцінку результату за кольоровою шкалою, створеною нами заздалегідь після проведення реакції Мальфатті із розчинами лактози різної концентрації (від 0,1 % до 5 %).

Кольорова шкала оцінки результату: відсутність зміни кольору "0" – відсутність лактози; світло-жовтий «+» – 0,2 %-0,4 % лактози; колір кленового сиропу «++» – 0,5 %-1,0 % лактози; колір червоного бурштину «+++» – 1,1 %-1,5 %; рубіновий колір «++++» – 2 % лактози і вище [161].

pH-метрія фекалій

pH-метрію калу проводили за допомогою універсального іономіру ЭВ-74 (свідоцтво про повірку №2-5227-19 від 11.04.2019 р.) згідно інструкції до приладу. Перед початком експлуатації приладу та далі один раз на місяць проводилася калібровка іономіру згідно інструкції, викладеної у паспорті приладу. Калібровка іономіру проводилася за допомогою фіксаналів буферних розчинів: калію тетраоксалату ($\text{KH}_3\text{C}_4\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 0,05 М рН 1,68 і натрію тетрабористого ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) 0,01 М рН 9,18. Межа допустимої основної похибки іономіру $\pm 0,04$. pH-метрію

фекалій всім дітям проводили в однакових умовах: фекалії поміщалися в закритий контейнер, з моменту отримання матеріалу до проведення дослідження проходило не більше 1 години.

Метод рідинної хроматографії

Дослідження проводили в лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету на базі кафедри фізколоїдної хімії (зав. кафедри – Каплаушенко А.Г.). Визначення КЖК у фекаліях включало два етапи: підготовку проб біоматеріалу та безпосередньо хроматографічний аналіз.

На першому етапі здійснювали підготовку проб біосубстрату. Для екстракції КЖК в скляній пробірці змішували 1 г фекалій із 1 мл розчину 0,1 Н соляної кислоти та ізопропілового спирту у співвідношенні 1:3, після чого закривали пробірку притертим корком та гомогенізували розчин, струшуючи протягом 10 хвилин. Далі центрифугували гомогенізовану суміш протягом 10 хвилин в режимі 6000 об/хв. Прозорий надосадковий розчин пропускали через фільтрувальний папір. Отриманий копрофільтрат зберігали в пластикових пробірках типу Епендорф в замороженому вигляді до проведення хроматографічного дослідження.

Аналіз проводили із використанням вискоєфективної рідинної хроматографічної системи із мас-спектрометричною детекцією (ВЕРХ-МС), що складається із дегазатора (Agilent Technologies, Japan), бінарного насосу (Agilent Technologies, Germany), автосамплеру (Agilent Technologies, Germany), термостату колонки (Agilent Technologies, Germany), діодно-матричного детектору (Agilent Technologies, Germany) згідно інструкції до приладу. Програмне забезпечення OpenLAB CDS.

Для дослідження 0,1 мкл копрофільтрату вносили у випаровувач хроматографа за допомогою спеціального дозатора. Обробка хроматограм здійснювалася комп'ютерною програмою, що ідентифікує компоненти суміші, яка аналізується, за часом їх утримування, висотою та площею піків. Кількісне вимірювання концентрацій КЖК проводилося шляхом порівняння площ піків речовин, які визначалися, з площами піків внутрішнього стандарту з відомою

концентрацією. В якості еталонів використовували аналітичні стандарти оцтової ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, CAS Number 64-19-7, GC area $\geq 99,8\%$), пропіонової ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{COOH}$, CAS Number 79-09-4, GC area $\geq 99,8\%$) та масляної ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, CAS Number 107-92-6, GC area $\geq 99,5\%$) кислот (Sigma-Aldrich, USA).

В зразках фекалій визначали абсолютні концентрації оцтової (C2), пропіонової (C3) та масляної (C4) кислот, оскільки саме ці метаболіти складають 90-95% всього пулу КЖК. Далі розраховували наступні показники: сумарну кількість КЖК, їх профіль (долю конкретної кислоти в загальному пулі КЖК, або її відносну концентрацію) та анаеробний (структурний) індекс. Сумарна концентрація вказаних КЖК у фекаліях відображає інтегральну метаболічну активність кишкової мікробіоти по відношенню до вуглеводів, а її підвищення чи зниження свідчить про відповідні зміни в кількості та/або ферментативній активності мікрофлори. В якості кількісної оцінки окислювально-відновного балансу в нижніх відділах кишківника використовували анаеробний (структурний) індекс, який відображає ступінь анаеробіозу середовища, оскільки продуцентами найменш відновленої оцтової кислоти виступають більшість факультативних анаеробів та деякі аероби, тоді як інші КЖК (пропіонова та масляна) є метаболітами суворих анаеробів. Розрахункові показники визначали за наступними формулами:

- Сумарна масова концентрація КЖК:

$$K_{Cn} = K_{C2} + K_{C3} + K_{C4}, \quad (2.1)$$

- Відносні концентрації оцтової, пропіонової та масляної кислот (V_{C2-C4} , %):

$$V_{C2} = K_{C2} / (K_{C2} + K_{C3} + K_{C4}); V_{C3} = K_{C3} / (K_{C2} + K_{C3} + K_{C4}); V_{C4} = K_{C4} / (K_{C2} + K_{C3} + K_{C4}), \quad (2.2)$$

- Анаеробний індекс:

$$AI = (V_{C3} + V_{C4}) / V_{C2}, \quad (2.3)$$

де: K_{C2} – концентрація оцтової кислоти (C2), мкмоль/л, K_{C3} – концентрація пропіонової кислоти (C3), мкмоль/л, K_{C4} – концентрація масляної кислоти (C4), мкмоль/л, V_{C2} – відносна концентрація оцтової кислоти (C2), %, V_{C3} – відносна концентрація пропіонової кислоти (C3), %, V_{C4} – відносна концентрація масляної кислоти (C4), мкмоль/л.

Молекулярно-генетичне дослідження

Молекулярно-генетичне визначення однонуклеотидного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 (регуляторна область гену LCT, який кодує фермент лактазу) проводили всім дітям основної групи та дітям групи порівняння №2. Дослідження проведено в лабораторії мікробіологічних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Поліморфізм гену МСМ6 визначали методом ПЛР в режимі реального часу з детекцією кривих плавлення на ампліфікаторі CFX96TM («Bio-Rad Laboratories, Inc.»), США) з використанням тест-систем «РеалБест-Генетика МСМ6» (Вектор Бест, Росія). Протягом перших трьох діб з моменту госпіталізації дітям проводили забір 3,0 мл венозної крові натщесерце в спеціальну вакуумну пробірку з антикоагулянтом (6 % ЕДТА), після чого кілька разів повільно її перевертали догори дном з метою ретельного перемішування крові з антикоагулянтом. Пробірки з кров'ю заморожували при температурі -20°C. У замороженому вигляді кров зберігалася не більше 6-ти місяців. Розморожування пробірок з кров'ю здійснювали лише один раз – в день проведення дослідження. Пробірки розморожували при кімнатній температурі, перемішували кров до гомогенної консистенції. Далі проводили дослідження згідно рекомендованої методики.

Імуноферментний аналіз

Кількісне визначення вмісту загального імуноглобуліну Е в сироватці крові методом імуноферментного аналізу проведено всім дітям основної групи на базі лабораторії імуноферментних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (зав. лабораторією – проф. Абрамов А. В.) з використанням тест-систем «AccuBind, ELISA Microwells, Immunoglobulin E» (Monobind Inc., USA) та повноплашеткового імуноферментного аналізатора Sirio-S (Seac, Італія).

Для проведення дослідження дітям зранку натщесерце проводили забір 5,0 мл венозної крові в чисту суху центрифужну пробірку без додавання антикоагулянту. Пробірку з кров'ю закривали гумовим корком та залишали на 20-30 хвилин при кімнатній температурі до утворення згустку. Утворений згусток відділяли від

стінок пробірки скляною паличкою та центрифугували зі швидкістю обертання 3000 об/хв. протягом 10 хвилин. Далі сироватку крові в кількості 1 мл відбирали за допомогою лабораторної піпетки та одноразових стерильних наконечників у стерильну пробірку типу «Епендорф» та зберігали до 6-ти місяців в замороженому при температурі -20°C вигляді без повторних циклів розморожування та відтаювання до проведення дослідження.

2.2.4 Методи статистичної обробки даних

Для статистичної обробки отриманих даних в програмі Microsoft Excel 2010 була сформована база даних, на основі якої здійснювали подальший аналіз результатів з використанням пакетів програми «STATISTICA for Windows 13» (StatSoftInc., №JPZ804I382130ARCN10-J).

На початковому етапі визначали характер розподілу даних за допомогою W-критерію Shapiro-Wilk (нульова гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при $p < 0,05$). Через відхилення від нормального закону розподілу для обробки отриманих даних використовували методи непараметричної статистики. Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (IQR: Q25-Q75). Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними ознаками в двох незалежних групах використовувався U критерій Мана-Уїтні. При порівнянні понад двох груп застосовували тест Краскала-Уоллеса. Для порівняння показників у динаміці хвороби використовували критерій Вілкоксона для двох залежних груп. Статистичну значимість різниці між групами для порівняння частотних характеристик визначали за допомогою критерію χ^2 . При наявності у досліджуваних підгрупах менше 5 осіб, визначали точний критерій Фішера. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між кількісними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту кореляції Спірмена (r). Зв'язок між кількісними та порядковими величинами (кількістю балів за шкалою тяжкості гастроентериту

Vežikari) визначали за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнту Гамма.

Для оцінки залежності між показниками використовували регресійний аналіз. Для визначення впливу показників синдрому мальабсорбції вуглеводів на тривалість діареї та виразність діареї в динаміці хвороби застосовували парну лінійну регресію з обчисленням параметрів моделі методом найменших квадратів (при виявленні між показниками статистично значущого кореляційного зв'язку). В кожному конкретному випадку обирався кращий варіант регресійного рівняння, який визначали за величиною коефіцієнта детермінації R^2 . Рівняння регресії мали вигляд $y=a+b \cdot x$, де y – передбачуване значення залежної змінної, x – фактичне значення незалежної змінної (предиктора), a та b – коефіцієнти (константи).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ

3.1 Характеристика перебігу ротавірусної інфекції у дітей

У віковій структурі досліджуваної групи переважали діти віком 12-24 міс., які склали майже її половину – 46% (46 хворих), на другому місці у віковому складі були діти другого півріччя життя – 30% (30 хворих), частка ж дітей до 6 міс. була найменшою – 24% (24 хворих).

Характеризуючи маніфестацію РВІ у дітей групи дослідження, необхідно зазначити, що найчастіше захворювання починалося виключно з розвитку діарейного синдрому (26% – 26 випадків). Другим за частотою варіантом початку хвороби була поява виключно лихоманки (15% – 15 випадків) або комбінація зазначених симптомів (15% – 15 випадків). Дещо рідше захворювання починалося одночасно з блювання та появи рідких випорожнень (10% – 10 випадків) або тільки з блювання (9% – 9 випадків). Інші варіанти маніфестації ротавірусного гастроентериту зустрічалися рідше (рис. 3.1). Треба зазначити, що уже в першу добу РВІ діарейний синдром, як перший прояв, або у комбінації з іншими був відмічений у переважної більшості дітей – у 67 (67%).

Таким чином, аналіз характеру маніфестації ротавірусного гастроентериту показав, що клінічним проявом, який батьки найчастіше відмічали серед перших її симптомів у дітей, була діарея (67 – 67% випадків). Більш, ніж у половини хворих в першу добу РВІ спостерігалася лихоманка (51 – 51%), в третини хворих – блювання (35 – 35%).

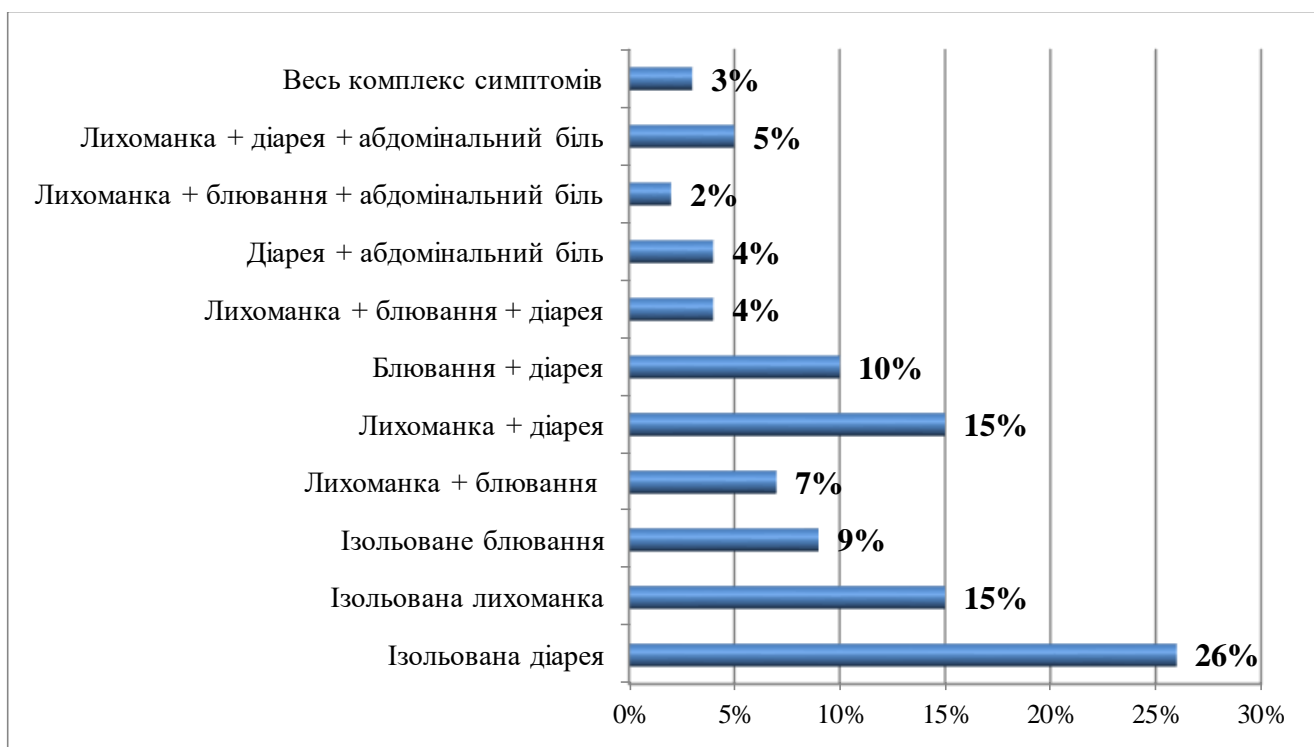


Рисунок 3.1 – Частота реєстрації різних варіантів маніфестації РВІ у дітей.

Аналіз клінічних симптомів РВІ у досліджуваної групи дітей показав, що провідним клінічним проявом, який спостерігався впродовж всього захворювання з найбільшою частотою (98 – 98% випадків), була діарея (табл. 3.1). Діарейний синдром характеризувався раннім початком. Так, в 67 хворих (67%) він з'являвся вже в першу добу ротавірусного гастроентериту, в 28 хворих (28%) – на другу добу, і лише в 3 дітей (3%) – на третій день і пізніше. Медіана та міжквартильний інтервал терміну появи діареї склали 1,00 [1,00; 2,00] діб. Випорожнення на початку хвороби мали рідкий, водянистий характер, інколи з кислим запахом, неперетравленими шматочками їжі, набуваючи в динаміці кашкоподібної консистенції. У 84% (84 дітей) у випорожненнях було виявлено домішки слизу та/або зелені, у 10% (10 дітей) – прожилки крові.

У більшості дітей досліджуваної групи (62 – 62%) діарейний синдром супроводжувався клінічними проявами синдрому мальабсорбції вуглеводів – явищами метеоризму та флатуленції. В 30 з них (48,4%) поряд з метеоризмом спостерігалися кишкові кольки. Крім того, виявлено, що 45% дітей на момент

виписки зі стаціонару мали залишкові прояви хвороби у вигляді нестійких випорожнень 2-3 рази на добу, метеоризму та флатуленції.

Другим за частотою реєстрації симптомом РВІ (83 випадки – 83%) була лихоманка, що більш, ніж у половини дітей з'являлася вже в першу добу хвороби (51 – 62%). Як видно з табл. 3.1, максимальних значень (38,80 [38,15; 39,20] °С) в абсолютної більшості дітей температура тіла досягала в перші дві доби хвороби. Характеризуючи ступінь виразності лихоманки, необхідно зазначити, що лише в 20% дітей максимальні значення температури тіла були лише на субфебрильних цифрах, а в більшості ж випадків спостерігалася фебрильна та піретична гіпертермія (у 35% та 45% хворих, відповідно). Лихоманка в дітей з РВІ була відносно короткотривалою, не перевищуючи трьох діб у 80% (17) з них, та складаючи 2,00 [2,00; 3,00] доби.

У 62% (62) дітей ротавірусний гастроентерит супроводжувався синдромом блювання, яке в більшості хворих (35% – 35) виникало в першу добу хвороби і лише в чверті (16) з них – на третій день РВІ та пізніше. Максимальної виразності синдром блювання досягав на 2,00 [1,00; 3,00] добу. В абсолютної більшості хворих (58% – 58) його тривалість не перевищувала трьох діб, складаючи 1,00 [1,00; 2,00] доби.

Таблиця 3.1 – Характеристика провідних клінічних симптомів РВІ в дітей досліджуваної групи (n=100)

Симптом	n (%)	Характеристика		Тривалість, діб (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])
		Максимальне значення, на добу (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	День максимального прояву, доба (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	
Діарея	98 (98%)	7,00 [5,00; 10,00] рази на добу	3,00 [2,00; 5,00]	8,50 [6,50; 10,00]
Лихоманка	83 (83%)	38,80 [38,15; 39,20] °С	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [2,00; 3,00]
Блювання	62 (62%)	3,00 [2,00; 4,00] рази на добу	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]

Близько третини дітей досліджуваної групи (30 – 30,0%) поряд із симптомами ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та інтоксикаційним синдромом мали катаральні прояви з боку слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у вигляді фарингіту чи назофарингіту.

Порівняльний аналіз клінічних проявів РВІ у дітей різного віку показав наявність вікових особливостей перебігу хвороби (табл. 3.2). Так, лише у дітей першого півріччя життя ми зафіксували поступовий початок ротавірусного гастроентериту з появи розріджених випорожнень (12 хворих – 50,0%). В дітей даного віку рідше за інших відмічалось підвищення температури тіла протягом РВІ. Лихоманку мали лише 58,3% з них, проти 83,3% хворих віком 6-12 міс. ($\chi^2=4,15$, $p=0,0415$) та 95,7% дітей другого року життя ($\chi^2=12,95$, $p=0,0003$). Також РВІ в них рідше супроводжувалась синдромом блювання (або зригуваннями – його еквівалентами у дітей перших місяців життя), що відмічалось лише в третини (8 – 33,3%) пацієнтів даної вікової групи ($\chi^2=12,18$, $p=0,0005$ відносно хворих другого півріччя життя; $\chi^2=9,29$, $p=0,0023$ відносно дітей 12-24 міс.). Треба зазначити, що в усіх дітей перших 6-ти місяців життя ротавірусний гастроентерит перебігав із діарейним синдромом, що за ступенем виразності статистично не відрізнявся від хворих більш старшого віку, проте його тривалість була достовірно довшою, ніж в дітей другого року життя 9,00 [7,00; 12,00] діб, проти 7,00 [4,00; 8,00] діб, відповідно ($p<0,05$). Крім того, явища метеоризму та флатуленції, що супроводжували діарейний синдром, спостерігалися в них в 1,5 рази частіше (19 – 79,2% випадків), порівняно з дітьми старше 1-го року (25 – 54,3% випадків) ($\chi^2=4,16$, $p=0,0414$). Кишкові кольки також з достовірно вищою частотою відмічались в дітей наймолодшої вікової категорії – в 50,0% випадків (12 дітей), проти 21,7% (10 дітей) у віковій категорії 12-24 міс. ($\chi^2=5,84$, $p=0,0156$).

Необхідно зазначити, що залишкові явища РВІ, такі як нестійкі випорожнення 2-3 рази на добу, метеоризм та флатуленція, на момент виписки зі стаціонару також переважно спостерігалися у дітей першого півріччя життя: у 62,5% (15 хворих), проти 28,3% (13 хворих) старше 1-го року ($\chi^2=7,70$, $p=0,005$).

Характеризуючи особливості перебігу РВІ у дітей найстаршої вікової категорії (12-24 міс.), необхідно зазначити, що всі вони мали гострий початок хвороби. На відміну від дітей до однорічного віку, майже в усіх пацієнтів даної вікової категорії спостерігалася лихоманка (44 – 95,7%). При цьому, статистично значущих відмінностей між виразністю та тривалістю основних клінічних проявів РВІ у дітей другого півріччя життя та хворих віком 12-24 міс. ми не виявили.

Таблиця 3.2 – Вікові особливості частоти реєстрації провідних клінічних симптомів в динаміці РВІ у дітей раннього віку

Клінічний симптом	Вікова категорія дітей						Хі-квадрат (χ^2)		
	1-6 міс. (24)		6-12 міс. (30)		12-24 міс. (46)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	%	абс.	%	абс.	%	абс.			
Лихоманка	58,3	14	83,3	25	95,7	44	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Блювання	33,3	8	76,7	23	67,4	31	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Діарея	100	24	93,3	28	100	46	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Абдомінальний біль	50	12	26,7	8	21,7	10	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Примітка: P₁₋₂ – різниця показників в групах 1-6 міс. та 6-12 міс. за критерієм χ^2 ; P₁₋₃ – різниця показників в групах 1-6 міс. та 12-24 міс. за критерієм χ^2 ; P₂₋₃ – різниця показників в групах 6-12 міс. та 12-24 міс. за критерієм χ^2

Аналіз копроцитограм, проведених в динаміці хвороби – на III-V та VII-X добу РВІ, показав наявність тривалих порушень процесів розщеплення та всмоктування в тонкому кишечнику в більшості дітей групи спостереження. Так, в гострий період РВІ майже в усіх хворих (91%) у фекаліях визначалася перетравлена клітковина, більш, ніж в половини з них (61%) відмічалася стеаторея, в 38% – амілорея, йодофільну флору в зразках фекалій мали три чверті дітей (75%). Треба відмітити, що зазначені порушення зберігалися до VII-X доби РВІ в більшості пацієнтів, у 91% з яких у фекаліях виявляли перетравлену клітковину, в 42% – нейтральний жир, в

30% – крохмаль, в 78% – йодофільну флору. Підвищення кількості лейкоцитів та еритроцитів в гострий період РВІ відносно референтних значень, що відображує наявність запального процесу в товстому кишечнику, мала лише кожна сьома (15%) та кожна десята (10%) дитина з досліджуваної групи, відповідно. Зазначені зміни в копроцитограмі в більшості з них зникали на тлі лікування, зберігаючись на VII-X добу лише в 7% та 3% дітей, відповідно.

3.2 Оцінка клінічного перебігу ротавірусної інфекції у дітей за шкалою **Vezikari**

Аналіз тяжкості ротавірусного гастроентериту за шкалою **Vezikari** у дітей групи спостереження (табл. 3.3) показав, що в переважній більшості (70 – 70% хворих) спостерігався тяжкий перебіг захворювання. Середньо-тяжкий перебіг РВІ відмічали в кожного четвертого хворого (25 – 25% дітей), тоді як легкий перебіг – лише в 5% (5 дітей).

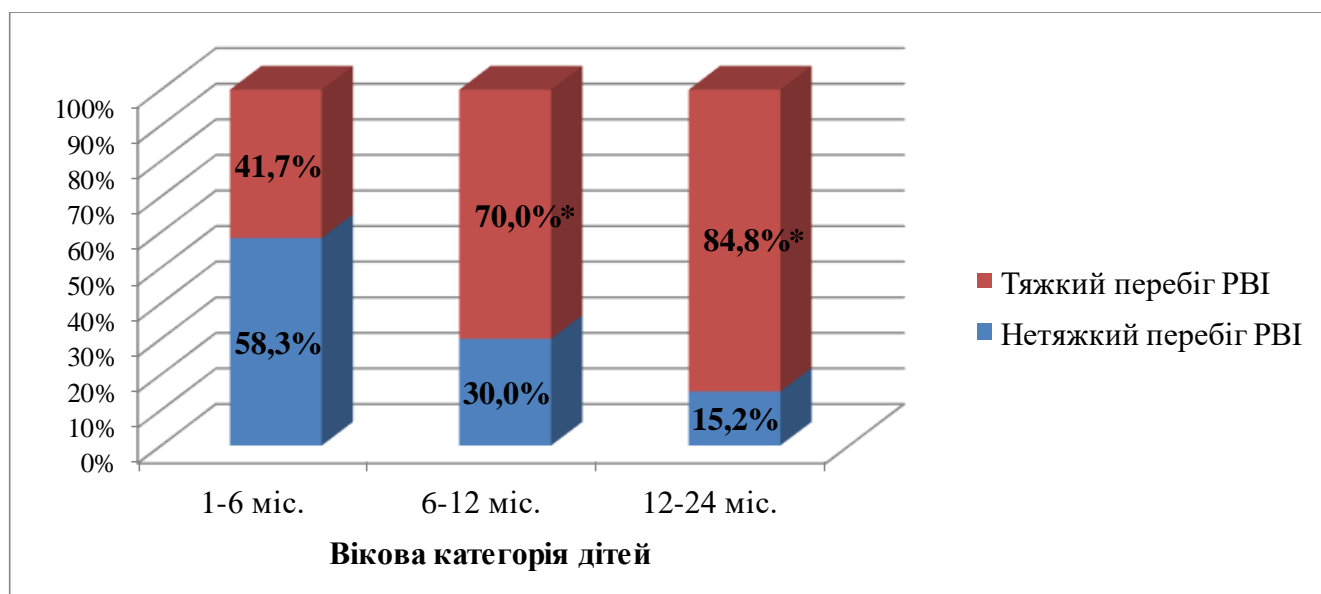
Таблиця 3. 3 – Розподілення дітей групи спостереження за ступенем тяжкості ротавірусного гастроентериту за шкалою **Vezikari** (n=100)

Досліджуваний показник	Ступінь тяжкості за шкалою Vezikari		
	Легкий (≤ 6 балів)	Середньо-тяжкий (7-10 балів)	Тяжкий (≥ 11балів)
Кількість дітей (n; %)	5 (5%)	25 (25%)	70 (70%)
Кількість балів Me [Q 25; Q 75]	5,00 [5,00; 6,00]	9,00 [8,00; 10,00]	15,00 [13,00; 16,00]

Треба відмітити, що більшість хворих (4 – 80%) із легкою формою РВІ належали до вікової групи 1-6 міс. Основними клінічними проявами захворювання в них була діарея помірної виразності (з добовою частотою випорожнень від 2 до 5 разів), тривалістю понад 6 діб (9,50 [8,00; 11,00] діб), здуття живота, флатуленція та кишкові кольки.

Найвищу ж оцінку тяжкості РВІ за шкалою *Vezi kari* з сумарною кількістю 19 балів мали 3 дітей (3%) другого року життя, кожен з клінічних параметрів в яких був оцінений максимально, за виключенням ексикозу, що не досягав важкого ступеню. Оскільки метою даного етапу дослідження було вивчення особливостей клінічного перебігу важкої форми РВІ та виявлення предикторів її формування, для подальшого статистичного аналізу ми об'єднали хворих з легким та середньо-тяжким перебігом хвороби в одну групу (n=30).

Порівняльний аналіз тяжкості ротавірусного гастроентериту за шкалою *Vezi kari* в різних вікових групах дітей (рис. 3.2) показав, що хворі першого півріччя життя переносили РВІ переважно в середньо-тяжкій та легкій формі (14 – 58,3% випадків) із сумарною кількістю балів 10,00 [8,00; 15,00]. Ми відмітили, що з віком в групах збільшувалася частка дітей, перебіг захворювання в яких був оцінений, як важкий за шкалою *Vezi kari*. Так, серед дітей другого півріччя життя більше двох третин (21 – 70,0%) мали важкий перебіг РВІ ($\chi^2=4,38$, $p=0,0364$ відносно дітей 1-6 міс.), сумарна ж оцінка тяжкості збільшувалася до 12,00 [10,00; 15,00] балів.



Примітка: *- $p < 0,05$ різниця достовірна порівняно з дітьми віком 1-6 міс. за критерієм χ^2 .

Рисунок 3.2 – Розподіл хворих за ступенем тяжкості перебігу РВІ за шкалою *Vezi kari* залежно від вікової категорії (n=100).

Найбільший відсоток тяжких випадків хвороби зафіксовано в групі дітей 12-24 міс. – 84,8% (39 дітей), що в 2 та 1,3 рази більше, ніж у дітей першого ($\chi^2=13,96$, $p=0,0002$) та другого півріччя життя, відповідно. В зазначеній віковій групі не відмічено жодного легкого випадку РВІ. Сумарний показник за шкалою *Vezikari* досягав найвищих значень – 13,50 [12,00; 15,00] балів.

Наступним етапом стало детальне вивчення всіх параметрів, за якими проводилося оцінювання тяжкості перебігу РВІ, у дітей групи спостереження для виявлення тих проявів, що більшою мірою обумовлюють тяжкість захворювання. Основними клінічними параметрами, які були оцінені максимальною кількістю балів (3 бали) за шкалою *Vezikari*, тим самим обумовлюючи тяжкий перебіг ротавірусного гастроентериту в переважній більшості дітей досліджуваної групи, були тривалість діарейного синдрому (≥ 6 діб), максимальна добова частота випорожнень (≥ 6 разів) та гіпертермія (підвищення температури тіла $\geq 39^\circ\text{C}$) (рис. 3.3).

Максимальну частоту рідких випорожнень, що дорівнювала чи перевищувала 6 разів на добу, мали дві третини (68 – 69,4%) хворих. Помірну виразність діареї (5 разів на добу) мала майже кожна п'ята дитина (17 – 17,3%), в той час як мінімальну її частоту (1-3 рази на добу) – лише кожна сьома дитина (13 – 13,3%). Крім того, в абсолютної більшості хворих (84 – 85,7%) тривалість діарейного синдрому, складаючи ≥ 6 діб, оцінювалася максимальною кількістю балів.

Серед хворих, в яких відмічалася лихоманка протягом РВІ ($n=83$), з найбільшою частотою реєструвалося підвищення температури до піретичних цифр (36 – 43,8%) з найвищою оцінкою за шкалою *Vezikari*.

Натомість, такі клінічні параметри, як тривалість та виразність блювання, в переважній більшості пацієнтів, які мали зазначений синдром (83,9% та 80,6%, відповідно), оцінювалися в 1-2 бали (рис. 3.3), а отже, в меншій мірі формували тяжкість захворювання. В абсолютної більшості хворих групи спостереження (99 – 99,0%) в умовах ранньої госпіталізації та своєчасного проведення оральної й парентеральної регідратації оцінка ступеню ексикозу також була помірною, дорівнюючи 1 бал (44 – 44,0%) та 2 бали (55 – 55,0%). Максимальну ж оцінку

дегідратації за шкалою *Veziari* отримала всього одна дитина (1,0% випадків) віком два місяці, яка, не зважаючи на терапевтичні заходи, що проводилися, мала прояви зневоднення третього ступеню, спричиненого виключно діарейним синдромом (виразність якого досягала 10-13 випорожнень за добу, тривалість – 18 діб).

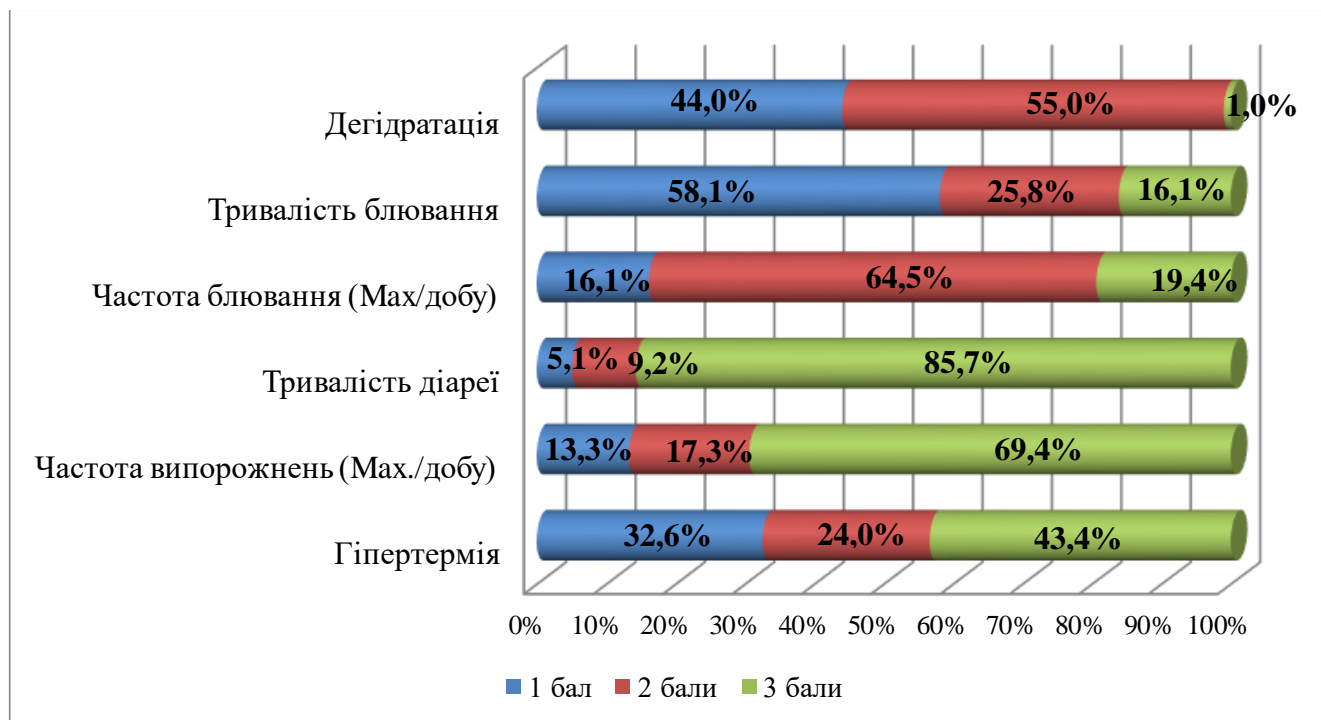


Рисунок 3.3 – Характеристика виразності симптомів, що обумовлюють тяжкість РВІ у дітей, за шкалою *Veziari* (n=100).

Далі нами був проведений порівняльний аналіз виразності та тривалості основних клінічних проявів, за якими проводилася оцінка тяжкості ротавірусного гастроентериту згідно шкали *Veziari*, в групах дітей з тяжким та нетяжким перебігом захворювання.

Як видно з табл. 3.4, нетяжкий перебіг ротавірусного гастроентериту в хворих характеризувався достовірно нижчою частотою реєстрації лихоманки (20 – 66,7% випадків), ніж в дітей з тяжкою його формою, 90,0% яких мали гіпертермію ($\chi^2=8,10$, $p=0,0044$).

Серед дітей з нетяжким перебігом РВІ частка хворих з температурою тіла, яка не перевищувала 38,4°C, була достовірно більшою ($\chi^2=9,06$, $p=0,026$), складаючи 60,0% (табл. 3.5). Синдром блювання в цій групі відмічався менше, ніж в чверті

дітей (7 – 23,3%), мав помірну виразність – 3,50 [3,00; 4,00] епізодів на добу, триваючи не довше однієї доби. Діарея спостерігалася майже в усіх дітей з нетяжким перебігом РВІ (28 – 93,3%), не відрізняючись за частотою її виникнення від тяжкої форми хвороби ($p > 0,05$). Проте, в більшій половині з них (16 – 57,2%) виразність діареї була помірною (1-5 епізодів рідких випорожнень за добу). Медіана тривалості діарейного синдрому в зазначеній групі склала 7,00 [5,00; 9,00] діб. У абсолютній більшості хворих із нетяжкою формою ротавірусного гастроентериту (27 – 90,0%) ознак зневоднення не спостерігалось.

Таблиця 3.4 – Характеристика основних клінічних проявів РВІ у дітей залежно від ступеню тяжкості за шкалою Vezikari (n=100)

Клінічні прояви РВІ	Ступінь тяжкості за шкалою Vezikari		P
	Нетяжкий (n=30)	Тяжкий (n=70)	
Лихоманка n (%)	20 (66,7%) ¹	63 (90%) ¹	p= 0,0044
Максимальні значення Me [Q 25; Q 75] °C	38,05 [37,45; 39,20]	38,90 [38,50; 39,20]	p=0,18
Блювання n (%)	7 (23,3%) ¹	55 (78,6%) ¹	p=0,0001
Тривалість Me [Q 25; Q 75] діб	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 2,00]	p=0,17
Максимальна частота за добу Me [Q 25; Q 75]	3,50 [3,00; 4,00]	2,50 [2,00; 4,00]	p=0,35
Діарея n (%)	28 (93,3%)	70 (100,0%)	-
Тривалість Me [Q 25; Q75] діб	7,00 [5,00; 9,00] ²	9,00 [7,00; 10,00] ²	p=0,0202
Максимальна частота за добу Me [Q 25; Q 75]	5,00 [3,00; 7,00] ²	8,00 [6,00; 10,00] ²	p=0,0014

Примітка: ¹ - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм χ^2 ; ² - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм Мана-Уїтні.

Тяжкий перебіг ротавірусного гастроентериту характеризувався наявністю лихоманки в абсолютній більшості дітей (63 – 90,0%), майже в половині з яких

мала місце піретична гіпертермія (табл. 3.5). Синдром блювання виникав достовірно частіше у дітей даної групи (55 – 78,6% випадків), ніж в хворих з нетяжким перебігом РВІ ($\chi^2=27,0$, $p<0,0001$) (табл. 3.4). Кожен п'ятий хворий з тяжким перебігом захворювання мав максимальну виразність (≥ 5 епізодів за добу) даного синдрому за шкалою Vezikari, 18,2% пацієнтів – максимальну його тривалість (≥ 3 доби). Не дивлячись на майже однаково високу частоту реєстрації діареї в дітей обох груп, її виразність при тяжкому перебігу хвороби була в 1,6 разів вищою, складаючи 8,00 [6,00; 10,00] епізодів рідких випорожнень на добу ($p<0,05$). Тяжку діарею з максимальною добовою частотою рідких випорожнень ≥ 6 разів діти даної групи мали достовірно частіше – у 80,0% випадків ($\chi^2=12,99$, $p<0,0003$). Тяжкий перебіг хвороби характеризувався статистично вищою тривалістю діарейного синдрому – 9,00 [7,00; 10,00] діб, що в 1,3 рази перевищувала даний показник при нетяжкій формі РВІ ($p<0,05$) і в зазначеній групі дітей з найбільшою частотою (63 – 90% випадків) спостерігалася діарея, що тривала протягом ≥ 6 діб ($\chi^2=3,67$, $p=0,05$). Не зважаючи на заходи регідратаційної терапії, майже три чверті хворих (52 – 74,3%) з тяжкою формою РВІ мали зневоднення зі ступенем втрати маси тіла 1-5% ($\chi^2=32,52$, $p=0,0001$ відносно дітей з нетяжкою формою хвороби).

Слід зазначити, що при тяжкому перебігу РВІ в дітей достовірно частіше реєструвалися такі клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів, як метеоризм, що спостерігався в 68,6% (48 хворих), проти 46,7% (14 хворих) з нетяжкою формою РВІ, відповідно ($\chi^2=4,28$, $p=0,038$), а також кишкові кольки – в 37,1% (26 хворих), проти 13,3% (4 хворих), відповідно ($\chi^2=4,59$, $p=0,0321$).

Наступним кроком дослідження став аналіз ступеню виразності всіх оцінюваних за шкалою Vezikari критеріїв у дітей різних вікових груп. Оскільки ми не знайшли статистично значущих відмінностей у розподілі дітей віком 1-6 міс., 6-12 міс. та 12-24 міс. за ступенем тяжкості кожного з параметрів шкали Vezikari, в подальшому ми сформуваємо дві вікові підгрупи – діти до 1-річного віку та діти другого року життя, в яких провели зазначений порівняльний аналіз (табл 3.6).

Таблиця 3.5 – Розподіл дітей в групах з нетяжким та тяжким перебігом РВІ за ступенем тяжкості кожного з оцінюваних за шкалою Vezikari параметрів (n=100)

Критерій тяжкості	Ступінь тяжкості за шкалою Везикарі				Хі-квадрат (χ^2)
	Нетяжкий (n=30)		Тяжкий (n=70)		
	%	абс.	%	абс.	
Гіпертермія					
1 бал – 37,1-38,4°C	60,0*	12	23,8*	15	p=0,03
2 бали – 38,5-38,9 4°C	10,0	2	28,6	18	p=0,16
3 бали – $\geq 39,0^\circ\text{C}$	30,0	6	47,6	30	p=0,17
Тривалість блювання (діб)					
1 бал – 1	85,7	6	54,5	30	p=0,24
2 бали - 2	14,3	1	27,3	15	p=0,77
3 бали - ≥ 3	-	-	18,2	10	-
Максимальна кількість епізодів блювання (за 24 год.)					
1 бал – 1	28,6	2	14,5	8	p=0,68
2 бали – 2-4	71,4	5	63,6	35	p=0,98
3 бали – ≥ 5	-	-	21,9	12	-
Тривалість діареї (діб)					
1 бал – 1-4	7,1	2	4,3	3	p=0,92
2 бали – 5	17,9	5	5,7	4	p=0,13
3 бали – ≥ 6	75,0	21	90,0	63	p=0,05
Максимальна кількість випорожнень (за 24 год.)					
1 бал – 1-3	28,6*	8	7,1*	5	p=0,01
2 бали – 4-5	28,6	8	12,9	9	p=0,06
3 бали – ≥ 6	42,8*	12	80,0*	56	p=0,0003
Ексикоз					
1 бал – 0-1%	90,0*	27	24,3*	17	p=0,0001
2 бали – 1-5%	10,0*	3	74,3*	52	p=0,0001
3 бали – $\geq 6\%$	-	-	1,4	1	-

Примітка: * - p<0,05 – достовірна різниця показників у групах за критерієм χ^2 .

Виявилося, що в дітей старшої вікової групи частіше реєструвалася максимальна тривалість (≥ 3 діб) блювання, яку мав кожен третій хворий (9 – 29,0%), проти лише 3,2% дітей першого року життя ($p < 0,05$). Натомість, короткотривале блювання, що оцінювалася в 1 бал за шкалою Vezikari, спостерігалось менше ніж в половини (14 – 45,2%) з них, проти двох третин (22 – 71,0%) дітей віком 1-12 міс. ($p < 0,05$). Крім того, в дітей другого року життя відмічалася більша виразність даного синдрому. Так, максимально оцінену за шкалою Vezikari тяжкість блювання (3 бали) мала кожна третя дитина даного віку (9 – 29,0%), проти кожної десятої (3 – 9,7%) в віковій групі 1-12 міс. ($p = 0,05$).

Ми відмітили також тенденцію до більш виразної гіпертермії у хворих старшої вікової категорії, в половини з яких реєструвалася піретична температура тіла (22 – 50,0%), тоді як лише третина дітей першого року життя (14 – 35,9%) мала підвищення температури тіла понад 39 °C, проте, без достовірної різниці показників ($p > 0,05$).

Натомість, у дітей першого року життя, порівняно зі старшою віковою групою, спостерігалася достовірно більша частота тривалого діарейного синдрому, що оцінювався максимальною кількістю балів за шкалою Vezikari (≥ 6 діб) – 94,5%, проти 76,1%, відповідно ($p > 0,05$). Виразність діареї в дітей зазначених вікових груп статистично не відрізнялася. Порівняльна оцінка ступеню ексикозу в хворих за віком показала, що помірно-виражене зневоднення (2 бали) частіше розвивалося в хворих другого року життя – 69,6%, порівняно з 42,6% дітей молодшої вікової категорії ($p > 0,05$), більшість з яких мали мінімальні прояви зневоднення, оцінені в 1 бал за шкалою Vezikari (табл. 3.7).

Таблиця 3.6 – Вікові особливості ступеню виразності кожного з оцінюваних за шкалою Vezikari параметрів у дітей групи дослідження (n=100)

Критерій тяжкості	1-12 міс (n=54)		12-24 міс. (n=46)		p за критерієм χ^2
	%	абс.	%	абс.	
Гіпертермія					
1 бал – 37,1-38,4°C	35,9	14	29,5	13	p=0,53
2 бали – 38,5-38,9 4°C	28,2	11	20,5	9	p=0,40
3 бали – $\geq 39,0^\circ\text{C}$	35,9	14	50,0	22	p=0,19
Тривалість блювання (діб)					
1 бал – 1	71,0	22	45,2	14	p=0,03
2 бали - 2	25,8	8	25,8	8	p=1,00
3 бали - ≥ 3	3,2	1	29,0	9	p=0,01
Максимальна кількість епізодів блювання (за 24 год.)					
1 бал – 1	22,6	7	9,7	3	p=0,15
2 бали – 2-4	67,7	21	61,3	19	p=0,71
3 бали – ≥ 5	9,7	3	29,0	9	p=0,05
Тривалість діареї (діб)					
1 бал – 1-4	1,9	1	8,7	4	p=0,14
2 бали – 5	3,9	2	15,2	7	p=0,05
3 бали – ≥ 6	94,2	49	76,1	35	p=0,01
Максимальна кількість випорожнень (за 24 год.)					
1 бал – 1-3	13,5	7	13,0	6	p=0,95
2 бали – 4-5	23,0	12	10,9	5	p=0,11
3 бали – ≥ 6	63,5	33	76,1	35	p=0,17
Ексікоз					
1 бал – 0-1%	55,6	30	30,4	14	p=0,01
2 бали – 1-5%	42,6	23	69,6	32	p=0,006
3 бали – $\geq 6\%$	1,8	1	-	-	-

Через вірогідність впливу коморбідної патології на тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту нами був проведений порівняльний аналіз частоти реєстрації дітей з обтяженим преморбідним фоном в групах з тяжким та нетяжким перебігом РВІ (рис. 3.4), який показав відсутність статистично значущої різниці показників. Так, найбільш частою коморбідною патологією в групі хворих на РВІ була залізодефіцитна анемія, харчова алергія та атопічний дерматит, рахіт, при цьому РВІ перебігала на тлі наявної коморбідної патології в майже однакової кількості дітей із тяжкою (43 – 61,4% випадків) та нетяжкою (20 – 66,7% випадків) формою хвороби ($p > 0,05$).

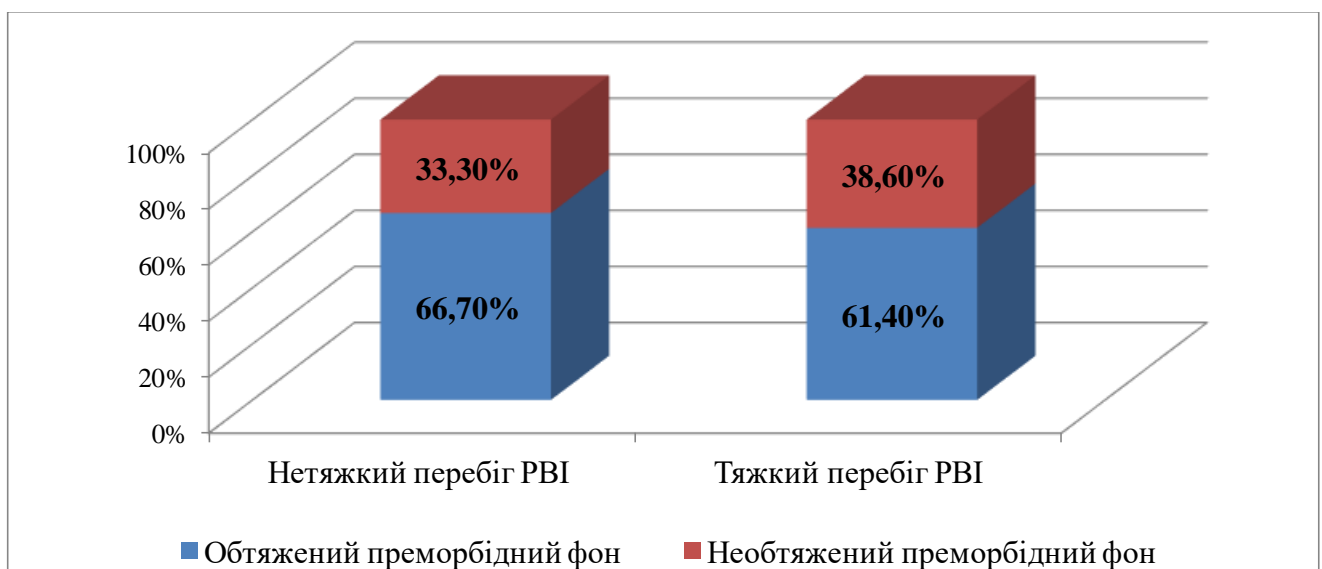
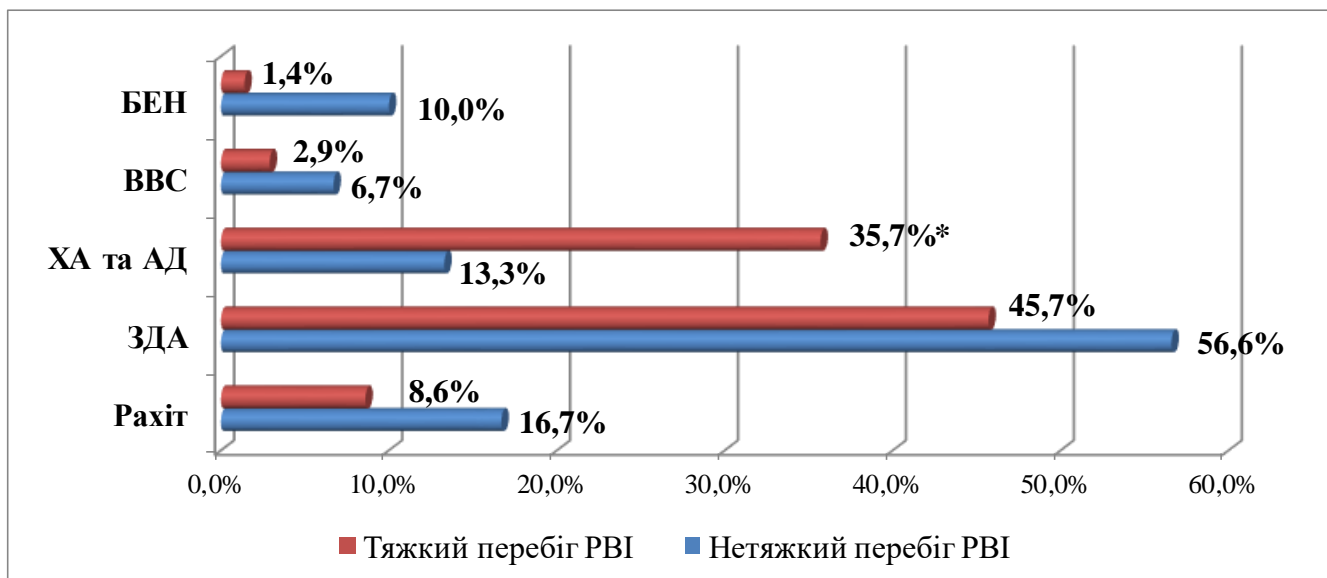


Рисунок 3.4 – Порівняльний аналіз ступеню тяжкості РВІ за шкалою *Veziikari* залежно від обтяженості преморбідного фону.

Проте, деталізована оцінка впливу кожного типу коморбідної патології окремо на тяжкість перебігу РВІ (рис. 3.5) показала, що в анамнезі дітей з тяжкою формою ротавірусного гастроентериту достовірно частіше виявляли харчову алергію та атопічний дерматит (25 – 35,7%), ніж в хворих, що мали нетяжкий його перебіг (4 – 13,3%) ($\chi^2=4,08$, $p=0,0434$). Статистично значущих відмінностей в частоті реєстрації інших коморбідних станів в порівнюваних групах хворих ми не відмітили ($p > 0,05$). Отже, з наявної у дітей досліджуваної групи супутньої патології, що обтяжувала преморбідний фон, лише алергія асоціювалася з тяжким перебігом хвороби.



Примітка: * - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм χ^2 .

Рисунок 3.5 – Частота виявлення різної коморбідної патології в дітей з тяжким та нетяжким перебігом РВІ.

Резюме

Основними клінічними проявами, які обумовлювали тяжкість перебігу РВІ у дітей, були тривалість та виразність діарейного синдрому, а також виразність лихоманки. Особливостями тяжкого перебігу хвороби були висока частота (90%) реєстрації лихоманки ($\chi^2=8,10$, $p=0,0044$ порівняно з нетяжкою формою), яка характеризувалася підвищенням температури тіла переважно до фебрильних та піретичних значень; наявність в більшій частині дітей (78,6%) синдрому блювання ($\chi^2=27,0$, $p < 0,0001$ порівняно з нетяжкою формою); в 1,6 та 1,3 рази вищі показники, відповідно, виразності та тривалості діарейного синдрому ($p < 0,05$ порівняно з нетяжкою формою); висока частота розвитку ексикозу з втратою 1-5% маси тіла ($\chi^2=32,52$, $p=0,0001$ порівняно з нетяжкою формою). Тяжкий перебіг ротавірусного гастроентериту в дітей в 1,5 рази частіше супроводжувався явищами метеоризму ($\chi^2=4,28$, $p=0,038$) та в 2,8 рази частіше – кишковими кольками ($\chi^2=4,59$, $p=0,0321$), що свідчило про більш виразні та тривалі ознаки синдрому мальабсорбції вуглеводів, порівняно з нетяжким перебігом РВІ. Діти другого року життя частіше мали максимальну виразність та тривалість блювання ($p < 0,05$), а також тенденцію

до більш виразної гіпертермії ($p > 0,05$), порівняно з хворими першого року, в яких, натомість, частіше спостерігалися клінічні ознаки синдрому мальабсорбції вуглеводів – діарея тривалістю ≥ 6 діб ($\chi^2=6,56$, $p=0,0111$), метеоризм ($\chi^2=4,16$, $p=0,0414$), кишкові кольки ($\chi^2=5,84$, $p=0,0156$). З наявної супутньої патології при тяжкому перебігу РВІ частіше, ніж при її нетяжкому перебігу реєстрували ХА та АД ($\chi^2=4,08$, $p=0,0434$).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [162-163].

РОЗДІЛ 4

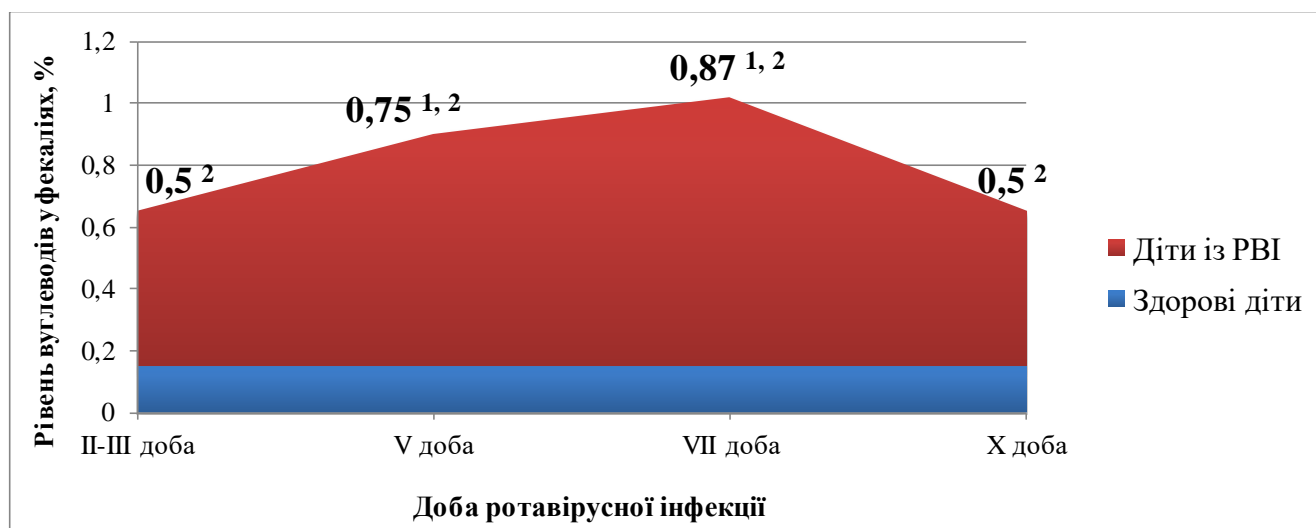
СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ВУГЛЕВОДІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З РОТАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

4.1 Характеристика лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусної інфекції

Аналіз результатів проведеного нами дослідження щодо основної групи дітей (n=60) показав наявність лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у абсолютної більшості дітей з РВІ. Так, 98,3% (59 дітей) пацієнтів мали підвищення загального рівню відновлюючих цукрів у фекаліях протягом хвороби. Проте, треба зауважити, що виразність даного синдрому була різною в динаміці РВІ.

Як видно з рисунку 4.1, у дітей основної групи рівень вуглеводів у фекаліях вже на II-III добу хвороби підвищувався до 0,50 [0,20; 1,50] %, перевищуючи показники здорових дітей відповідного віку в 3,33 рази. Найвищі ж значення проби Бенедикта фіксувалися в розпал РВІ – з V до VII доби – 0,75 [0,50; 1,65] % та 0,87 [0,40; 1,65] %, відповідно, знижуючись в періоді реконвалесценції до 0,50 [0,20; 1,50] %.

Треба зазначити, що кількість хворих з підвищеним рівнем екскретованих з фекаліями цукрів поступово збільшувалася в динаміці хвороби, досягаючи максимуму в період її розпалу. Так, в ранні терміни РВІ (на II-III добу) підвищений показник проби Бенедикта мали 85% пацієнтів (51 дитина) основної групи, тоді як на V та VII добу їх кількість зростала до 93,3% (56 дітей) та 90% (54 дитини). Звертало увагу, що, навіть, на X добу РВІ не відбулося нормалізації розщеплення та всмоктування олігосахаридів в кишечнику у 81,7% (49 хворих).



Примітка: ¹ – $p < 0,05$ – достовірна різниця показника за критерієм Вілкоксона порівняно з X добою хвороби; ² – $p < 0,05$ – достовірна різниця показника за критерієм Манна-Уїтні порівняно зі здоровими дітьми.

Рисунок 4.1 – Динамічні зміни рівню вуглеводів у фекаліях дітей раннього віку з РВІ (%).

Аналіз концентрації лактози у копрофільтратах дітей з РВІ показав, що її вміст підвищувався вже в перші дні хвороби, залишаючись достовірно вищим, ніж у здорових дітей, протягом десяти діб (табл. 4.1), відображаючи наявність раннього розвитку лактазної недостатності та збереження даного синдрому протягом всього періоду захворювання ($p < 0,05$). Максимальна виразність лактазної недостатності спостерігалася з V до VII доби РВІ включно, про що свідчив максимальний підйом рівню екскретованої з фекаліями лактози в зазначені терміни – 2,00 [1,00; 3,00] +. В періоді реконвалесценції рівень лактози у фекаліях достовірно знижувався до 1,00 [1,00; 3,00] +, що еквівалентно 0,2-0,4% лактози ($p < 0,05$), залишаючись підвищеним відносно показників дітей групи порівняння у 81,7% (49 хворих).

Оскільки зниження кислотності фекалій нижче за показник 5,5 виступає одним з критеріїв лактазної недостатності, ми проаналізували рН калу у дітей з ротавірусним гастроентеритом в динаміці хвороби в комплексі з іншими лабораторними показниками, що характеризують виразність даного синдрому. Виявилось, що рН калу на всіх етапах РВІ була достовірно нижчою відносно здорових дітей даного віку ($p < 0,05$ на II-III, V, VII та X добу) (табл. 4.1), набуваючи

різко-кислих значень (<5,5) у 66,7% дітей протягом хвороби та максимально знижуючись до 5,25 [4,92; 5,60].

Проведена нами оцінка кореляційних зв'язків між лабораторними показниками синдрому мальабсорбції вуглеводів на різних етапах захворювання показала, що протягом всього періоду ротавірусного гастроентериту загальний вміст редуруючих цукрів у копрофільтратах був тісно пов'язаний із рівнем екскретованої з фекаліями лактози: сильний прямий кореляційний зв'язок відмічено на II-III, V, VII та X добу хвороби – $r=0,91$; $r=0,86$; $r=0,91$; $r=0,89$, відповідно ($p<0,05$), що вказувало на провідну роль лактазної недостатності у формуванні синдрому мальабсорбції вуглеводів. Також ми виявили зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між загальним вмістом цукрів у фекаліях, рівнем в них лактози та їх кислотністю на II-III добу РВІ ($r=-0,35$, та $r=-0,31$, відповідно; $p<0,05$), тобто в ранні терміни РВІ збільшення вмісту неперетравлених олігосахаридів в кишечнику асоціювалося із зниженням кислотності фекалій, як результат посилення процесу їх бродіння.

Таблиця 4.1 – Динаміка основних лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів у фекаліях дітей з РВІ, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Діти з РВІ (n=60)		pH фекалій	Проба Бенедикта, %	Лактоза фекалій, «+»
Доба хвороби	III	5,75 [5,15; 6,20] ²	0,50 [0,20; 1,50] ²	1,00 [1,00; 3,00] ²
	V	5,68 [5,10; 6,20] ²	0,75 [0,50; 1,65] ^{1,2}	2,00 [1,00; 3,00] ^{1,2}
	VII	5,51 [5,24; 6,70] ²	0,87 [0,40; 1,65] ^{1,2}	2,00 [1,00; 3,00] ^{1,2}
	X	5,60 [5,30; 6,01] ²	0,50 [0,20; 1,50] ²	1,00 [1,00; 3,00] ²
Здорові діти (n=30)		5,94 [5,39; 7,20]	0,15 [0,00; 0,20]	0,00 [0,00; 0,00]

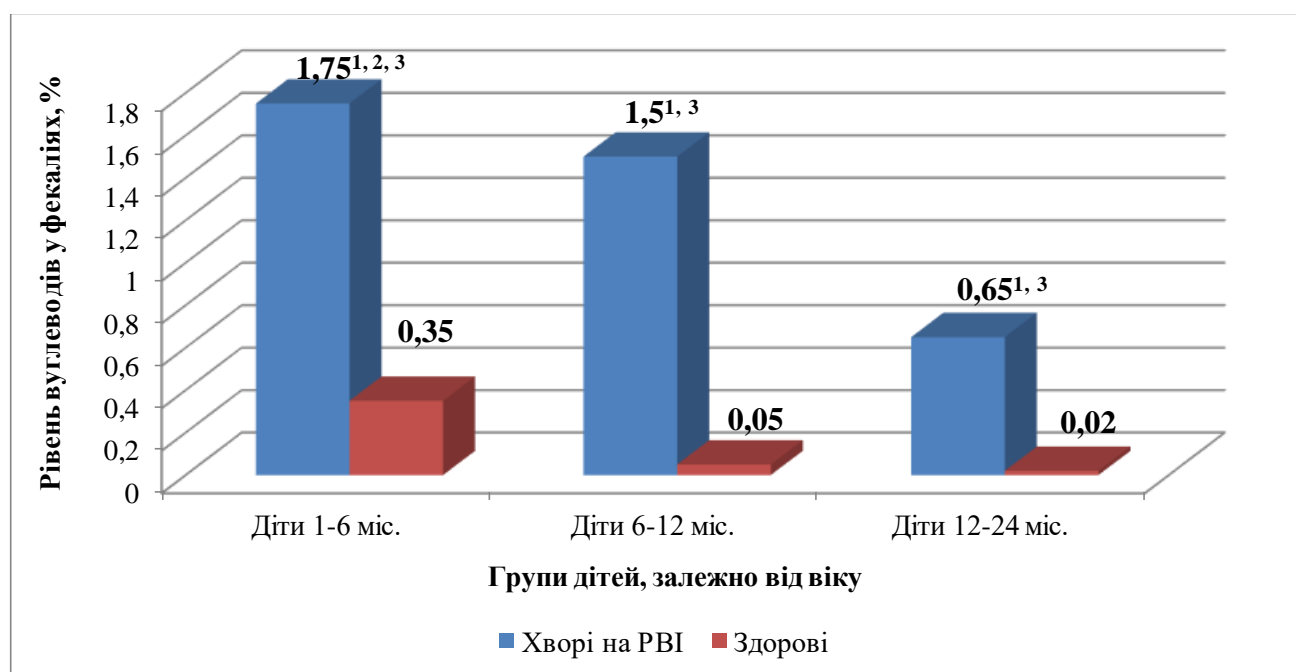
Примітка: ¹ - $p<0,05$ – достовірна різниця показників за критерієм Вілкоксона порівняно з X добою; ² - $p<0,05$ – достовірна різниця показників за критерієм Манна-Уїтні порівняно зі здоровими дітьми.

4.2 Вікові особливості виразності лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусної інфекції

Оскільки діти раннього віку мають різну вікову фізіологічну забезпеченість лактазою, наступним етапом нашого дослідження став аналіз відмічених лабораторних змін показників синдрому мальабсорбції вуглеводів при РВІ в різних вікових групах.

Необхідно зазначити, що протягом всього періоду хвороби загальний рівень вуглеводів та лактози у фекаліях дітей всіх вікових груп достовірно перевищував зазначені показники здорових дітей, репрезентативних за віком ($p < 0,05$).

При цьому, було встановлено статистично достовірну різницю лабораторних показників мальабсорбції вуглеводів у дітей з ротавірусним гастроентеритом залежно від віку ($p < 0,05$) (рис. 4.2).



Примітка: ¹ - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників за критерієм Краскелла-Уолеса між дітьми віком 1-6 міс., 6-12 міс. та 12-24 міс.; ² - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників порівняно з дітьми 12-24 міс. за критерієм Мана-Уїтні; ³ - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між дітьми з РВІ та здоровими дітьми за критерієм Мана-Уїтні.

Рисунок 4.2 – Порівняльна оцінка максимального рівню вуглеводів у фекаліях дітей різних вікових груп на тлі РВІ та здорових дітей.

Виявилося, що діти перших шести місяців життя мали найвищі максимальні показники вмісту неперетравлених цукрів у фекаліях протягом хвороби, що в 2,7 разів перевищували значення проби Бенедикта у дітей другого року життя ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту екскретованої лактози в копрофільтратах показав аналогічну закономірність: найвищі максимальні її рівні фіксувалися в хворих першого півріччя життя, досягаючи 3,50 [2,00; 4,00] +, що в 1,75 рази перевищувало показник дітей віком 12-24 міс. ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Динамічні зміни рівню вуглеводів та лактози фекалій дітей з РВІ різних вікових груп, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показник		Вік		
		1-6 міс. (n=14)	6-12 міс. (n=18)	12-24 міс. (n=28)
Проба Бенедикта, %	II-III доба	1,70 [0,95; 2,00] ^{1, 2}	1,00 [0,20; 1,50] ¹	0,50 [0,20; 0,75] ^{1, 2, 4}
	V доба	1,50 [0,50; 1,75] ²	1,00 [0,50; 1,65]	0,50 [0,50; 1,00] ^{2, 4}
	VII доба	1,25 [0,70; 1,70]	1,00 [0,40; 1,65] ⁴	0,40 [0,20; 1,65]
	X доба	1,00 [0,50; 1,50] ^{1,2}	0,62 [0,40; 1,50] ^{1,4}	0,40 [0,20; 0,65] ^{1,2}
	Макс.	1,75 [1,00; 2,00] ^{1, 2}	1,50 [0,50; 1,65] ¹	0,65 [0,50; 1,65] ^{1, 2}
	Здорові діти	0,35 [0,15; 0,50]	0,05 [0,00; 0,20]	0,02 [0,00; 0,15]
Лактоза фекалій, «+»	III доба	4,00[2,00; 4,00] ^{1, 2}	2,00[1,00; 3,00] ¹	1,00 [0,00; 2,00] ^{1, 2, 4}
	V доба	2,00[1,00; 4,00] ¹	2,50[1,00; 4,00] ^{1, 3}	1,00[1,00; 2,00] ^{1, 3, 4}
	VII доба	2,50[1,50; 4,00]	2,00[1,00; 3,00]	1,00[1,00; 2,00]
	X доба	2,00[1,00; 3,00]	2,00[1,00; 3,00]	1,00[1,00; 2,00]
	Макс.	3,50[2,00; 4,00] ^{1, 2}	3,00[2,00; 4,00] ^{1, 3}	2,00[1,00; 3,00] ^{1, 2, 3}
	Здорові діти	0,00[0,00; 1,00]	0,00[0,00; 0,00]	0,00[0,00; 0,00]

Примітка: ¹ - $p < 0,05$ – різниця достовірна за критерієм Краскелла-Уолеса між групами 1-6 міс., 6-12 міс. та 12-24 міс.; ² - $p < 0,05$ – різниця достовірна за критерієм Манна-Уїтні між групами 1-6 міс. та 12-24 міс.; ³ - $p < 0,05$ – різниця достовірна за критерієм Манна-Уїтні між групами 6-12 міс. та 12-24 міс.; ⁴ - $p < 0,05$ – різниця достовірна за критерієм Вілкоксона.

Проведена нами порівняльна оцінка виразності порушень метаболізму вуглеводів у кишечнику в динаміці РВІ в хворих залежно від віку показала, що найістотніша різниця кількості неперетравлених олігосахаридів у дітей різних вікових груп відмічалася на початку хвороби: діти перших шести місяців життя мали найвищу концентрацію редуруючих цукрів у фекаліях, що в 1,75 та 3,5 рази, відповідно, перевищувала показники дітей другого півріччя життя та дітей віком 12-24 міс. (на III добу $p < 0,01$). В період розпалу (на V добу) РВІ зберігалася дана тенденція, проте із статистично значущою відмінністю показників лише в групах дітей віком 1-6 міс. і 12-24 міс. ($p < 0,05$). В реконвалесцентному періоді (на X добу) в жодної дитини першого півріччя життя не відбулося нормалізації значень проби Бенедикта, які залишалися на високому рівні та склали 1,0 [0,5; 1,5] %, проти 0,6 [0,4; 1,5] % та 0,4 [0,2; 0,6] % у дітей віком 6-12 міс. та другого року життя, відповідно ($p < 0,05$ на X добу).

Ми відмітили, що фекальні концентрації лактози також мали тенденцію до більш значного підвищення у дітей молодших за віком вже в перші дні хвороби. Так, в рінні строки РВІ та на V добу спостерігалася достовірна різниця рівнів неперетравленої лактози в зразках фекалій дітей зазначених вікових груп ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ на III та V добу, відповідно). В період реконвалесценції ротавірусного гастроентериту рівень нерозщепленої лактози в дітей першого року життя перевищував у 2 рази показники дітей другого року, складаючи 2,00 [1,00; 3,00;] +, проти 1,00 [1,00; 2,00;] +, відповідно, проте, без статистично достовірної різниці (табл. 4.2).

При порівняльному аналізі кислотності фекалій у дітей різних вікових груп в динаміці РВІ (табл. 4.3) була відмічена лише тенденція до більш значного зміщення її в кислий бік у дітей першого півріччя життя відносно інших вікових груп на всіх етапах хвороби, проте, без статистично значущої різниці показників ($p > 0,05$).

Рисунок 4.3 наочно демонструє різниці динамічних змін виразності лабораторних показників мальабсорбції вуглеводів у пацієнтів кожної вікової категорії окремо. Як видно з рис., діти першого півріччя життя вже в перші дні хвороби (на II-III добу) мали найвищі значення проби Бенедикта (1,70 [0,95; 2,00]

%), які поступово знижувалися протягом всього періоду РВІ, але зберігалися на високих показниках і на Х добу (1,00 [0,50; 1,50] %).

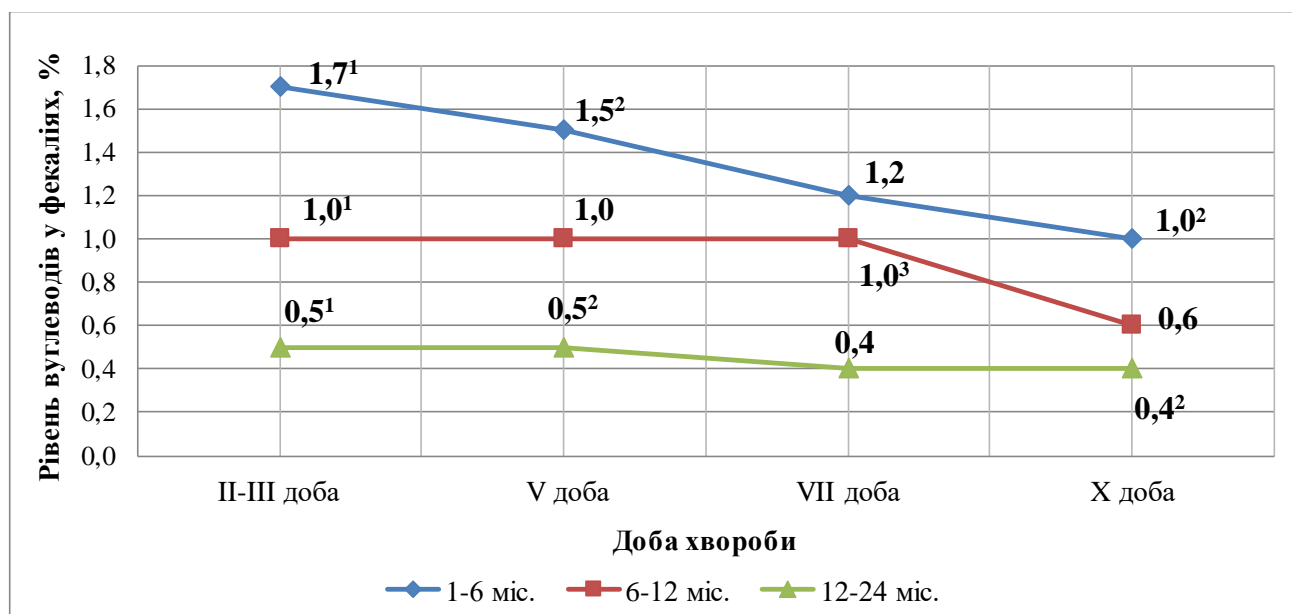
Таблиця 4.3 – Динамічні зміни рН фекалій у дітей з РВІ різних вікових груп, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

	1-6 міс.	6-12 міс.	12-24 міс.	Р Краскелла- Уолеса
II-III доба	5,72 [5,28; 6,20]	5,75 [5,46; 6,06]	5,84 [5,08; 6,40] ¹	p=0,99
V доба	5,66 [5,5; 5,98]	5,71 [4,98; 6,50]	5,74 [5,12; 6,50] ¹	p=0,70
VII доба	5,40 [5,29; 5,98]	5,95 [4,63; 6,85]	5,88 [5,40; 6,60]	p=0,53
X доба	5,49 [5,33; 5,80]	5,95 [4,63; 6,85]	5,61 [5,46; 6,06]	p=0,45
Мінімальні значення	4,54 [5,15; 5,43]	5,49 [4,98; 5,61] ¹	5,13 [4,71; 5,65] ¹	p=0,61
Здорові діти	5,53 [5,30; 5,80]	6,57 [5,20; 7,20]	7,32 [5,52; 7,45]	p=0,23

*Примітка:*¹ - p<0,05 – достовірна різниця показників між дітьми з РВІ та здоровими дітьми за критерієм Мана-Уїтні.

У дітей другого півріччя життя значення загального рівню екскретованих цукрів у фекаліях в ранні терміни РВІ досягали 1,00 [0,20; 1,50] %, залишаючись на вказаному рівні протягом першого тижня хвороби з достовірним зниженням в 1,6 разів лише на Х її добу (p<0,05).

У дітей віком 12-24 міс. максимальні показники проби Бенедикта були зафіксовані в гострий період хвороби (з III до V доби) – 0,50 [0,20; 0,75] % та 0,50 [0,50; 1,00] %, відповідно, із подальшим поступовим зниженням до 0,40 [0,20; 0,65] % в реконвалесцентний період. Таким чином, лише в групі дітей другого року життя показник проби Бенедикта на Х добу хвороби набував значень, нижчих за клінічно значущі ($\geq 0,5\%$), проте залишався достовірно вищим, ніж у здорових дітей, репрезентативних за віком (p<0,01).



Примітка: ¹ - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників за критерієм Краскелла-Уолеса між дітьми віком 1-6 міс., 6-12 міс. та 12-24 міс.; ² - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників за критерієм Манна-Уїтні між дітьми віком 1-6 міс. та 12-24 міс.; ³ - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників за критерієм Вілкоксона порівняно з X добою.

Рисунок 4.3 – Зміни загального рівню вуглеводів у фекаліях дітей в динаміці РВІ залежно від віку.

4.3 Клінічний перебіг ротавірусної інфекції у дітей залежно від наявності синдрому мальабсорбції вуглеводів

Вивчивши лабораторні ознаки синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ, в подальшому ми проаналізували вплив даного синдрому на клінічний перебіг хвороби у дітей. Необхідно зауважити, що ступінь тяжкості ротавірусного гастроентериту, який визначали за шкалою *VeziKari*, не корелював з виразністю мальабсорбції вуглеводів у дітей групи спостереження (не було виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між сумою балів за шкалою *VeziKari* у дітей основної групи та показниками проби Бенедикта, Мальфатті, рН калу на всіх етапах хвороби ($p > 0,05$)). Тому, для з'ясування впливу мальабсорбції вуглеводів на виразність ротавірусної діареї, в динаміці хвороби нами був проведений кореляційний аналіз між добовою частотою випорожнень, тривалістю діарейного

синдрому у дітей та вмістом відновлюючих (редукуючих) цукрів у їх фекаліях (табл. 4.3). Цей аналіз продемонстрував достовірний негативний вплив на перебіг діарейного синдрому останнього показника, починаючи з V-VII доби хвороби.

Таблиця 4.3 – Кореляційні зв'язки клінічних проявів РВІ та лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці хвороби

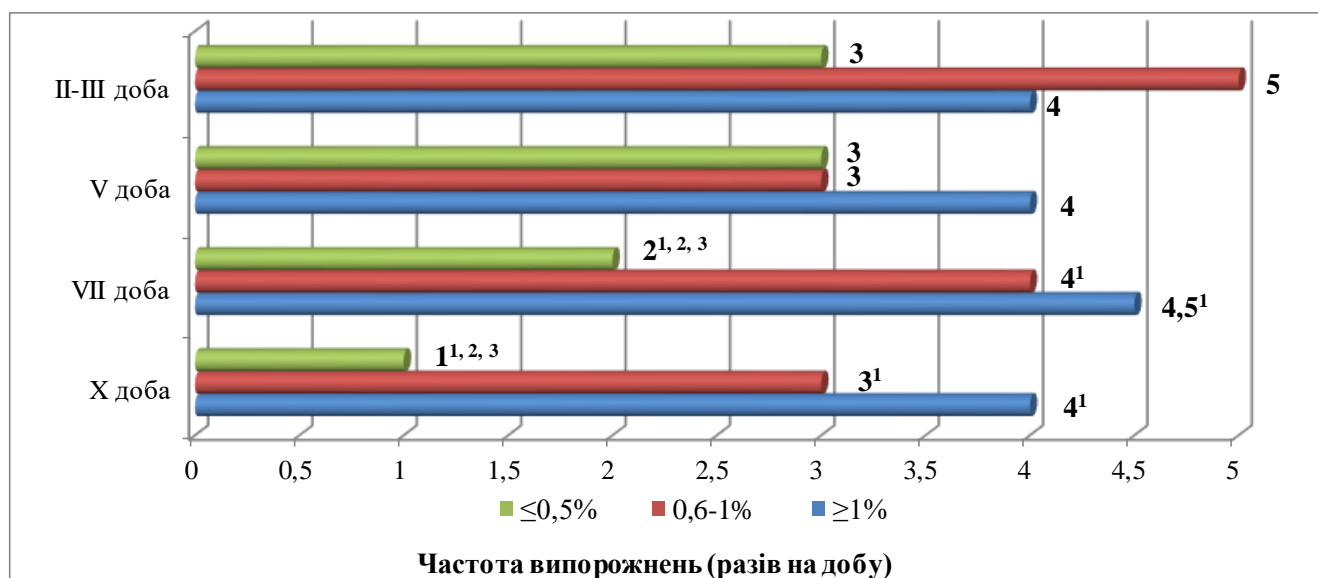
Доба РВІ	Показники	Частота рідких випорожнень, разів на добу	Тривалість діареї, діб
II-III доба	Загальний рівень вуглеводів у фекаліях	0,25	0,24
	Рівень лактози у фекаліях	0,21	0,30*
	pH калу	-0,34*	-0,17
V доба	Загальний рівень вуглеводів у фекаліях	0,25	0,58*
	Рівень лактози у фекаліях	-0,20	0,33*
	pH калу	-0,09	-0,05
VII доба	Загальний рівень вуглеводів у фекаліях	0,76*	0,58*
	Рівень лактози у фекаліях	0,62*	0,39*
	pH калу	-0,29	-0,02
X доба	Загальний рівень вуглеводів у фекаліях	0,80*	0,59*
	Рівень лактози у фекаліях	0,71*	0,51*
	pH калу	-0,01	-0,13

Примітка: * – статистично значуща залежність показників за методом рангової кореляції Спірмена; $p < 0,05$.

В процесі дослідження також було виявлено прямі кореляційні зв'язки середньої сили між тривалістю діареї у дітей групи дослідження та рівнем екскретованих вуглеводів і лактози починаючи з V доби РВІ ($r=0,58$ та $r=0,33$;

$p < 0,05$, відповідно), які зростали в динаміці, набуваючи максимальних значень на X добу хвороби ($r=0,59$ та $r=0,51$; $p < 0,05$, відповідно) (табл. 4.3).

В подальшому ми провели порівняльну оцінку добової частоти діареї у дітей з різними показниками проби Бенедикта, розподіливши їх на три групи за рівнем екскретованих цукрів $\leq 0,5\%$, $0,6-1\%$, $\geq 1\%$ у кожній часовій точці дослідження (II-III, V, VII, X доба) (рис. 4.4).



Примітка: ¹ - $p < 0,01$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм Краскела-Уолеса; ² - $p < 0,01$ – різниця достовірна порівняно з дітьми з рівнем вуглеводів у калі $0,6-1\%$ за критерієм Манна-Уїтні; ³ – $p < 0,01$ – порівняно з дітьми з рівнем вуглеводів у калі $\geq 1\%$.

Рисунок 4.4 – Характеристика добової частоти випорожнень у дітей в динаміці РВІ залежно від загальної кількості вуглеводів у фекаліях ($n=60$).

Такий аналіз також, як і кореляційний, показав, що починаючи з V доби хвороби спостерігається тенденція до збільшення виразності діарейного синдрому зі збільшенням вмісту вуглеводів у фекаліях. Статистично значуща ж різниця в частоті випорожнень між дітьми із мінімальними ($\leq 0,5\%$), середніми ($0,6-1,0\%$) та максимальними ($>1\%$) рівнями екскретованих цукрів зафіксована на VII добу хвороби. Так, у дітей, в яких показник проби Бенедикта був $\leq 0,5\%$, добова частота випорожнень складала $2,00 [1,00; 3,00]$ разів та була в 2 і 2,25 рази меншою, ніж у дітей із рівнем неперетравлених цукрів $0,6-1,0\%$ та $\geq 1\%$, відповідно ($p < 0,01$).

Ми відмітили, що навіть в період реконвалесценції РВІ зберігалися статистично значущі відмінності добової частоти діареї в дітей залежно від рівню мальабсорбованих вуглеводів у фекаліях. Так, на десяту добу ротавірусного гастроентериту при мінімальних показниках проби Бенедикта ($\leq 0,5\%$) частота випорожнень нормалізувалася та складала 1,00 [1,00; 2,00] рази на добу, проти 3,00 [3,00; 4,00] разів при 0,6-1% цукрів у фекаліях ($p < 0,01$). Найбільша ж частота діареї в даний термін фіксувалася в хворих із максимально виразною мальабсорбцією вуглеводів ($\geq 1\%$) ($p < 0,01$ відносно першої групи).

Таким чином, за нашими даними, в перші дні РВІ патогенетичні механізми синдрому мальабсорбції вуглеводів не значно впливають на тяжкість діареї, а рівень екскретованих цукрів $> 0,5\%$ стає клінічно значущим щодо діарейного синдрому вже після V доби хвороби.

Проведений нами в подальшому порівняльний аналіз між добовою частотою ротавірусної діареї та концентрацією екскретованої лактози у фекаліях показав аналогічну залежність на всіх етапах хвороби (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Порівняння добової частоти рідких випорожнень на добу у дітей в динаміці РВІ залежно від рівню лактози у фекаліях (n=60)

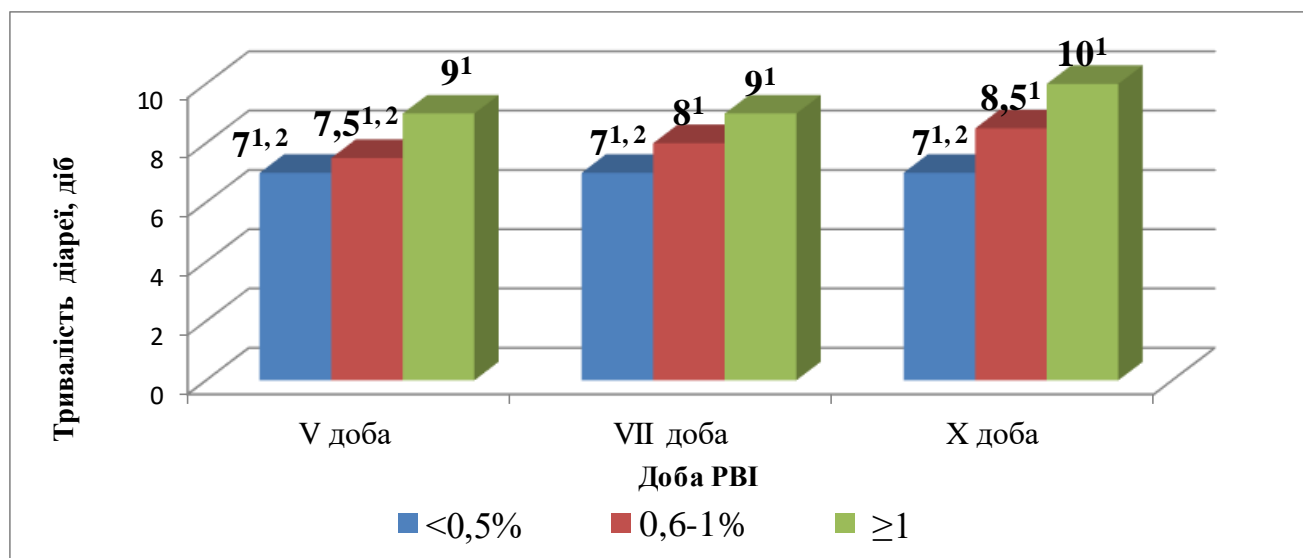
Доба хвороби	Рівень лактози у фекаліях			Р Краскелла-Уолеса
	0-1 «+»	2 «+»	3-4 «+»	
II-III	3,00 [2,00; 6,50]	3,50 [2,00; 6,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,57
V	3,00 [2,00; 5,00]	4,00 [3,00; 7,00]	4,00 [3,00; 4,00]	0,39
VII	2,00 [1,00; 3,00] ^{1, 2}	4,00 [2,00; 6,00]	4,00 [3,00; 4,50]	0,01
X	1,00 [1,00; 2,00] ^{1, 2}	2,50 [2,00; 3,00] ²	4,00 [3,00; 5,00]	0,0001

Примітка: ¹ - $p < 0,01$ – різниця достовірна порівняно із дітьми з рівнем лактози у калі 2 «+» за критерієм Манна-Уїтні; ² - $p < 0,01$ – порівняно з дітьми з рівнем лактози в калі 3-4 «+».

Статистично значуща різниця добової частоти рідких випорожнень між дітьми з рівнем лактози в калі 0-1 «+», 2 «+» та 3-4 «+» з'являлася після V доби РВІ ($p < 0,05$

та $p < 0,01$ на VII та X добу, відповідно), що, зважаючи на попередньо встановлені сильні прямі кореляційні зв'язки між загальним рівнем вуглеводів та лактози у фекаліях ($r=0,91$; $r=0,86$; $r=0,91$; $r=0,89$; $p < 0,05$, на II-III, V, VII та X добу хвороби, відповідно) протягом всього періоду захворювання, свідчить про провідну роль саме лактазної недостатності серед інших механізмів мальабсорбції олігосахаридів в підтриманні ротавірусної діареї в більш пізні терміни хвороби.

Порівняльний аналіз тривалості діареї в дітей з різними показниками проби Бенедикта (рис. 4.5) також показав статистично значущу відмінність між тривалістю ротавірусної діареї та загальною кількістю мальабсорбованих олігосахаридів у фекаліях починаючи з V доби РВІ.



Примітка: ¹ - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм Красскелла-Уолеса; ² - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників порівняно з дітьми з $\ge 1\%$ за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 4.5 – Порівняльна характеристика тривалості діареї у дітей залежно від рівню вуглеводів у фекаліях на п'яту, сьому та десяту добу РВІ (n=60).

В даний термін хвороби у пацієнтів із показником проби Бенедикта $\le 0,5\%$ вона була найкоротшою – 7,00 [6,00; 9,00] дів, при рівні вуглеводів 0,6-1% вона тривала 7,50 [6,00; 9,00] дів, діти ж із $\ge 1\%$ екскретованих вуглеводів мали найтриваліший діарейний синдром – 9,00 [8,00; 11,00] дів ($p < 0,01$). Слід зазначити, що достовірна

різниця показників спостерігалася між дітьми, які мали рівень вуглеводів $\leq 1\%$, та пацієнтами з їх найвищими ($\geq 1\%$) значеннями ($p < 0,01$; $p < 0,05$ відповідно). На VII та X добу хвороби утримувалася аналогічна закономірність ($p < 0,01$ за критерієм Краскелла-Уолеса).

Крім того, у дітей, в яких при виписці зі стаціонару мали місце нестабільні випорожнення, метеоризм та флатуленція, на VII добу хвороби зафіксовані достовірно вищі показники вуглеводів та лактози у фекаліях, порівняно із дітьми без залишкових явищ (1,57 [0,75; 1,70] % та 2,50 [2,00; 4,00] +, проти 0,40 [0,20; 1,25] % та 1,00 [1,00; 2,00] +, відповідно, на VII добу ($p < 0,05$; $p < 0,01$)), а на X добу рівні екскретованих вуглеводів та лактози були втричі вищими, що свідчило на користь синдрому мальабсорбції вуглеводів з переважним порушенням розщеплення лактози в тонкому кишечнику, як основної причини розвитку даних залишкових явищ РВІ.

4.4 Прогностичне значення лабораторних ознак синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей

З метою точної оцінки впливу синдрому мальабсорбції вуглеводів на виразність ротавірусної діареї в динаміці хвороби, а також для встановлення прогностичного значення лабораторних показників даного синдрому для визначення її тривалості ми провели регресійний аналіз. Продемонструвати залежність між загальною кількістю вуглеводів у фекаліях та виразністю й тривалістю діареї дозволили моделі простої парної регресії.

Оскільки, починаючи з VII доби РВІ виявлено статистично значущий сильний прямий кореляційний зв'язок між частотою випорожнень на добу та загальною кількістю вуглеводів у фекаліях ($r = 0,76$; $p < 0,05$) (рис. 4.6), нами було побудоване наступне рівняння лінійної парної регресії, яке виражає дану залежність:

$$y = 1,45 + 1,97x, \quad (4.1)$$

де y – частота дефекацій (разів на добу), x – рівень вуглеводів у фекаліях на VII добу РВІ (%).

Коефіцієнти моделі статистично значущі ($p < 0,001$), $R^2 = 0,51$.

Це рівняння засвідчує, що на VII добу хвороби збільшення рівню вуглеводів у фекаліях на 0,5 % призводить до збільшення частоти дефекацій на 1 раз на добу. При цьому загальний рівень відновлюючих цукрів у калі визначає 51,0% дисперсії значень частоти рідких випорожнень в даний термін хвороби.

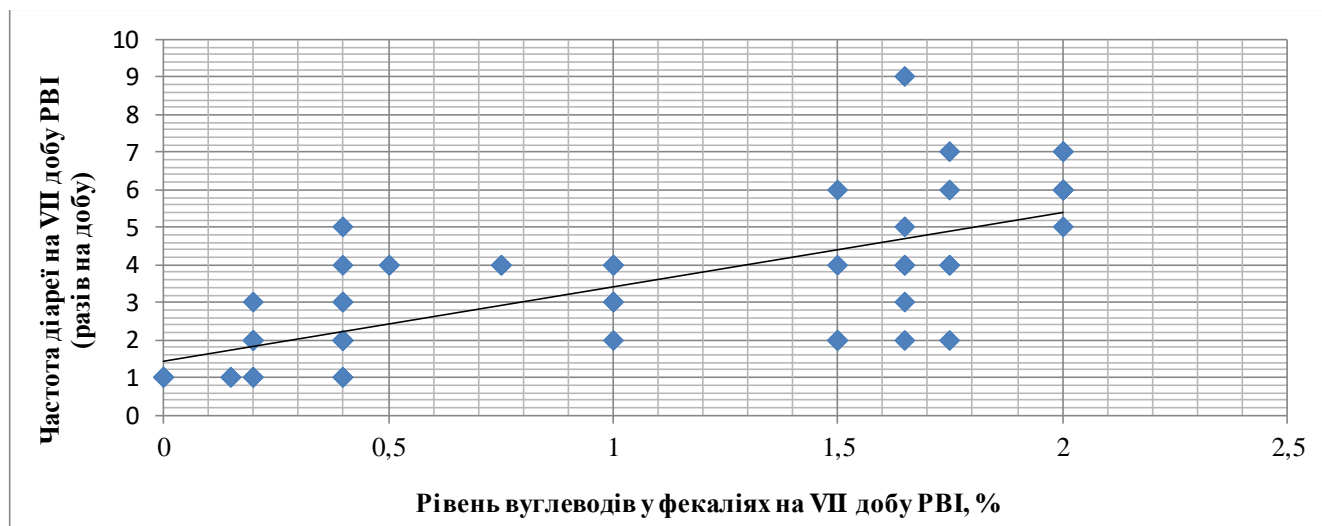


Рисунок 4.6 – Залежність виразності діарейного синдрому від рівня вуглеводів у фекаліях на VII добу РВІ (r Спірмена=0,76, $p < 0,05$, $n=58$).

Ми відмітили, що на X добу ротавірусного гастроентериту зберігався статистично достовірний сильний кореляційний зв'язок між частотою дефекацій та загальною кількістю неперетравлених цукрів у калі ($r=0,80$; $p < 0,05$). На базі цих результатів було сформовано рівняння лінійної парної регресії. Воно описує дану залежність і має наступний вигляд:

$$y = 1,05 + 1,83x, \quad (4.2)$$

де y – частота дефекацій на добу (разів), x – рівень вуглеводів у фекаліях на X добу РВІ.

Коефіцієнти моделі статистично значущі ($p < 0,001$), $R^2 = 0,54$.

Дана регресійна модель представлена у вигляді лінійної функції на рис. 4.7, з якого видно, що при збільшенні рівню вуглеводів у фекаліях на 0,5% частота дефекацій збільшується на 1 раз на добу. При цьому, загальний рівень

відновлюючих цукрів у калі визначає 54% дисперсії значень добової частоти рідких випорожнень на X день РВІ.

Отже, два наведених рівняння математично демонструють важливість впливу синдрому мальабсорбції вуглеводів на тяжкість діарейного синдрому при РВІ в дітей на VII-X добу хвороби.

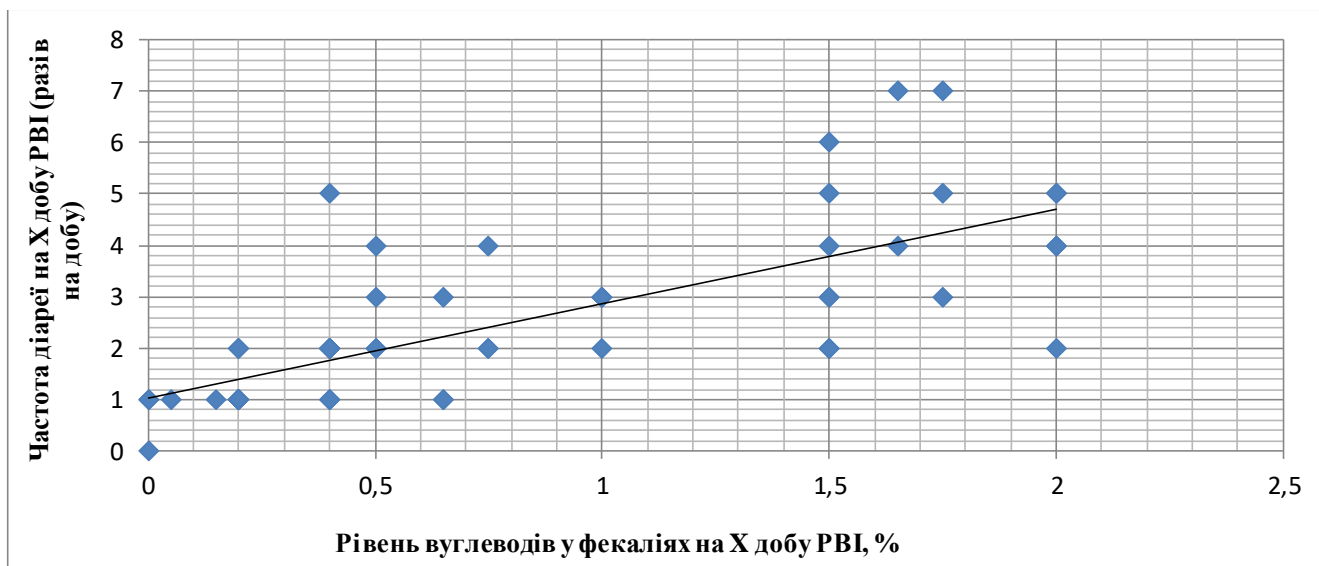


Рисунок 4.7 – Залежність виразності діарейного синдрому від рівня вуглеводів у фекаліях на X добу РВІ (r Спірмена=0,80, $p<0,05$, $n=60$).

Для демонстрації прогностичного впливу мальабсорбції вуглеводів в гострий період РВІ на тривалість діарейного синдрому було побудовано ще одну модель лінійної парної регресії (рис 4.8). Після проведення оцінки параметрів відповідної моделі методом найменших квадратів отримано наступне рівняння:

$$y = 5,37 + 2,69x, \quad (4.3)$$

де y – тривалість діареї (діб), x – рівень вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ (%).

Коефіцієнти моделі статистично значущі ($p<0,001$), $R^2=0,35$.

Дане рівняння демонструє, що при збільшенні загального рівню вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ на 0,4% слід очікувати збільшення тривалості діареї на 1 добу.

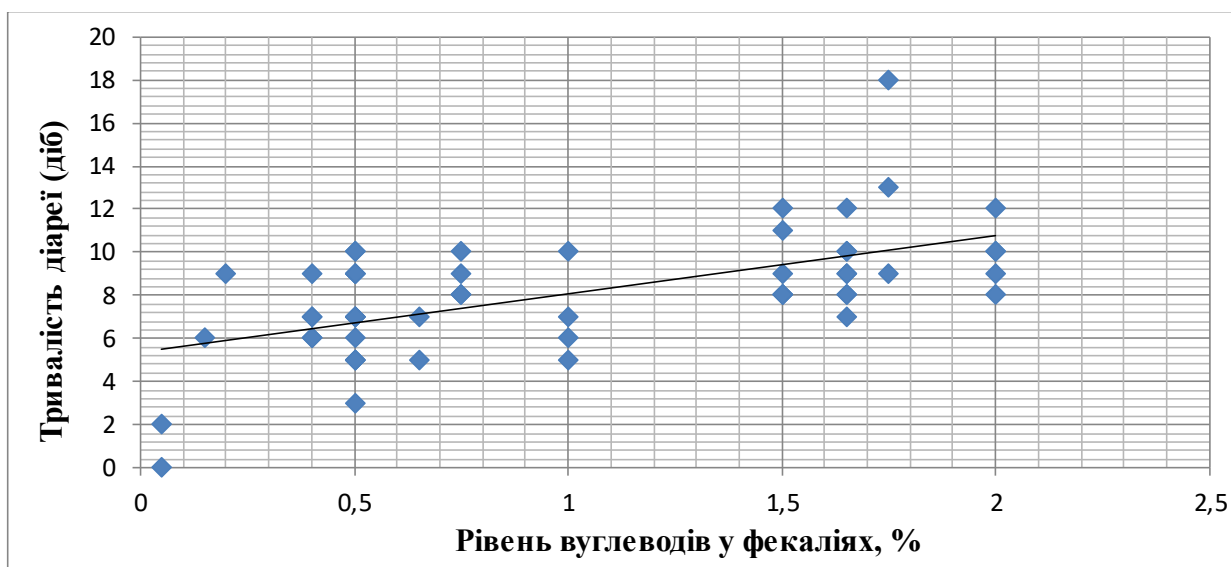


Рисунок 4.8 – Залежність тривалості діарейного синдрому від рівня вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ (r Спірмена = 0,58, $p < 0,05$, $n = 55$).

Таким чином, за даним рівнянням, знаючи загальний рівень вуглеводів у фекаліях на V добу ротавірусного гастроентериту, можна визначити вірогідну тривалість діарейного синдрому в дітей віком 1-24 міс.

З метою демонстрації точності описаних вище регресійних моделей в динаміці РВІ, для прогнозування тривалості діарейного синдрому за допомогою рівняння лінійної регресії наводимо **клінічний приклад**:

Пацієнт М., 10 місяців (історія хвороби №3642), госпіталізований до КНП «ОІКЛ» ЗОР 03.07.2019 зі скаргами матері на підвищення температури тіла в дитини до 38,9 °С, рідкі водянисті випорожнення до 5 разів на добу з домішками слизу; дворазове блювання, кишкові кольки, здуття живота.

Анамнез захворювання: хворіє другу добу. Амбулаторно дитині проводилася оральна регідратація.

Анамнез життя: дитина від першої вагітності, що перебігала без ускладнень. Пологи фізіологічні на 39-му тижні вагітності. Маса тіла при народженні 3950 г. Дитина з народження перебуває на грудному вигодовуванні. Спостерігається в алерголога з приводу харчової алергії на білок коров'ячого молока. Спадковий анамнез не обтяжений.

Об'єктивно при надходженні в стаціонар: загальний стан середньої тяжкості, обумовлений ексикозом II ступеню. Дитина млява, капризна. Свідомість ясна. Велике тім'ячко 0,5 x 0,5 см, на рівні кісток черепа. Шкіра фізіологічного кольору, суха, тепла на дотик. Тургор знижений на животі, еластичність збережена. Губи рожеві, сухі. Язик чистий, сухий. ЧДД 31. ЧСС 129. Дихання пуерильне, хрипів немає. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт при пальпації здутий, бурчить навколо пупка, доступний глибокій пальпації. Випорожнення рідкі водянисті з кислим запахом з домішками слизу, 6 разів на добу. Діурез достатній. Після виявлення антигену ротавірусу у фекаліях шляхом проведення імунохроматографічного швидкого тесту в день госпіталізації встановлено діагноз: «Ротавірусна інфекція, середнього ступеню тяжкості, неускладнений перебіг». В стаціонарі було призначено: грудне вигодовування за потреби, оральна регідраційна терапія, інфузійна терапія з урахуванням ступеню зневоднення, ентеросорбент та пробіотик.

В динаміці загальний стан дитини покращився: на третю добу стаціонарного лікування (05.07.2019 р.) зникли явища ексикозу, дитина стала більш активною, покращився апетит, дитина стала краще пити рідину та була переведена на виключно оральну регідрацію. Лихоманка зберігалася протягом п'яти діб (до 08.07.2019 р.), з 05.07 – на субфебрильних значеннях. Блювання зникло на третю добу хвороби. Діарейний синдром сягав максимальних значень (8 разів на добу) на третій день РВІ з повільним зменшенням кількості рідких випорожнень, що дорівнювала 6 разів на п'яту добу, 5 разів – на шосту добу, 4 рази – на дев'ятий та десятий день хвороби. З 06.07.2019 р. консистенція випорожнень набула рідкого кашкоподібного вигляду з домішками прозорого слизу. Тривалість діарейного синдрому загалом склала 10 діб (до 11.07.2019 р.). Кишкові кольки відмічалися протягом 4-5 діб з дня госпіталізації. Явища метеоризму та флатуленції спостерігалися весь час перебування дитини в стаціонарі та зберігалися (в меншій мірі) на момент виписки (12.07.2019 р.). На одинадцятий день РВІ пацієнта було виписано додому в задовільному стані. Випорожнення густої кашкоподібної консистенції 2 рази на добу без патологічних домішок, помірно здуття живота.

Окрім загальноприйнятих методів обстеження інфекційних хворих, в динаміці РВІ (на III, V, VII та X добу) дитині проведені специфічні дослідження на виявлення синдрому мальабсорбції вуглеводів: визначення загальної кількості вуглеводів у фекаліях методом Бенедикта, лактози в калі методом Мальфатті, рН-метрія випорожнень. Отримані наступні результати:

Рівень вуглеводів у фекаліях: III доба – 1,25%; V доба – 1,65%; VII доба – 1,65%; X доба – 1,65%.

Рівень лактози у фекаліях: III доба – 3 +; V доба – 4 +; VII доба – 4 +; X доба – 4 +.

pH калу: III доба – 5,59; V доба – 5,9; VII доба – 7,1; X доба – 6,5.

В ході нашого дослідження, було побудовано дві моделі парної лінійної регресії, що описують залежність виразності діарейного синдрому на VII та X добу РВІ від кількості неперетравлених цукрів у фекаліях в зазначені терміни хвороби. Для перевірки релевантності даних рівнянь на конкретному клінічному прикладі, підставимо значення проби Бенедикта в кожне з рівнянь, та отримаємо кількість рідких випорожнень на добу:

$$1) y = 1,45 + 1,97 x,$$

де y – частота дефекацій (разів на добу), x – рівень вуглеводів у фекаліях на VII добу РВІ (%).

$$y = 1,45 + 1,97 \times 1,65$$

$$y = 4,7$$

$$2) y = 1,05 + 1,83 x,$$

де y – частота дефекацій на добу (разів), x – рівень вуглеводів у фекаліях на X добу РВІ.

$$y = 1,05 + 1,83 \times 1,65$$

$$y = 4$$

Таким чином, математично вираховані значення добової частоти діареї на VII та X день хвороби (5 та 4 рази, відповідно) збігаються з реальними даними пацієнта,

що підтверджує значення синдрому мальабсорбції вуглеводів у формуванні та підтриманні ротавірусної діареї наприкінці першого-початку другого тижня РВІ.

Для оцінки прогностичного впливу показників даного синдрому на тривалість діареї, знаючи загальну кількість вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ, скориставшись рівнянням лінійної парної регресії, визначимо тривалість діареї в хворого.

$$y=5,37+2,69 x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – рівень вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ (%).

Оскільки $x=1,65$, підставивши дане значення у формулу, отримуємо

$$y=5,37+2,69 x 1,65$$

$$y=9,81$$

Таким чином, за регресійним рівнянням тривалість діарейного синдрому в хворого М. повинна дорівнювати 10 діб, що повністю співпадає з реальною тривалістю діареї в пацієнта.

Отже, зазначена модель простої лінійної регресії може бути використана, як прогностична модель тривалості діарейного синдрому при РВІ у дітей віком 1-24 міс.

Резюме

Синдром мальабсорбції вуглеводів виникає при РВІ у абсолютної більшості дітей раннього віку (98,3% випадків) і досягає максимальної виразності з V до VII доби, що підтверджується найвищими рівнями вуглеводів у фекаліях в дані терміни хвороби до 0,75 [0,50; 1,65] % та 0,87 [0,40; 1,65] %, відповідно ($p<0,05$ відносно X доби) без нормалізації показників на X добу в 81,7% хворих ($p<0,05$ відносно здорових дітей).

Мальабсорбція вуглеводів у тонкому кишечнику асоціюється, головним чином, з лактазною недостатністю, про що свідчить сильний прямий кореляційний зв'язок між загальним рівнем вуглеводів та лактози в калі на всіх етапах хвороби ($r=0,91$; $r=0,86$; $r=0,91$; $r=0,89$, на II-III, V, VII та X добу, відповідно).

Найбільш виразний синдром мальабсорбції вуглеводів через лактазну недостатність при РВІ мають діти віком 1-6 міс., в яких максимальні рівні відновлюючих цукрів та лактози в калі досягають 1,75 [1,00; 2,00] % та 3,50 [2,00; 4,00] +, перевищуючи в 1,2 рази показники дітей другого півріччя життя та в 2,7 і 1,75 рази, відповідно, дітей другого року життя ($p < 0,05$).

Достовірний вплив мальабсорбції олігосахаридів переважно за рахунок лактазної недостатності на виразність ротавірусної діареї спостерігається після V доби хвороби та проявляється вдвічі більшою частотою випорожнень у дітей із рівнем екскретованих цукрів $>0,5\%$, порівняно із хворими з рівнем вуглеводів $\leq 0,5\%$ на VII добу ($p < 0,01$) з поглибленням даної залежності на початку другого тижня хвороби ($p < 0,01$ на X добу). Починаючи з VII доби РВІ, при збільшенні рівню вуглеводів у фекаліях на $0,5\%$, частота дефекацій збільшується на 1 раз на добу.

Загальний рівень вуглеводів у фекаліях $\geq 1\%$ на V добу РВІ є прогностичною ознакою тривалого (≥ 9 діб) діарейного синдрому у дітей віком 1-24 міс. При збільшенні рівню олігосахаридів у фекаліях на V добу РВІ на $0,4\%$ слід очікувати збільшення тривалості діареї на 1 добу.

Наведені в розділі лінійні регресивні формули можуть бути використані для прогнозування тривалості діарейного синдрому у дітей раннього віку з РВІ.

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [164-169].

РОЗДІЛ 5

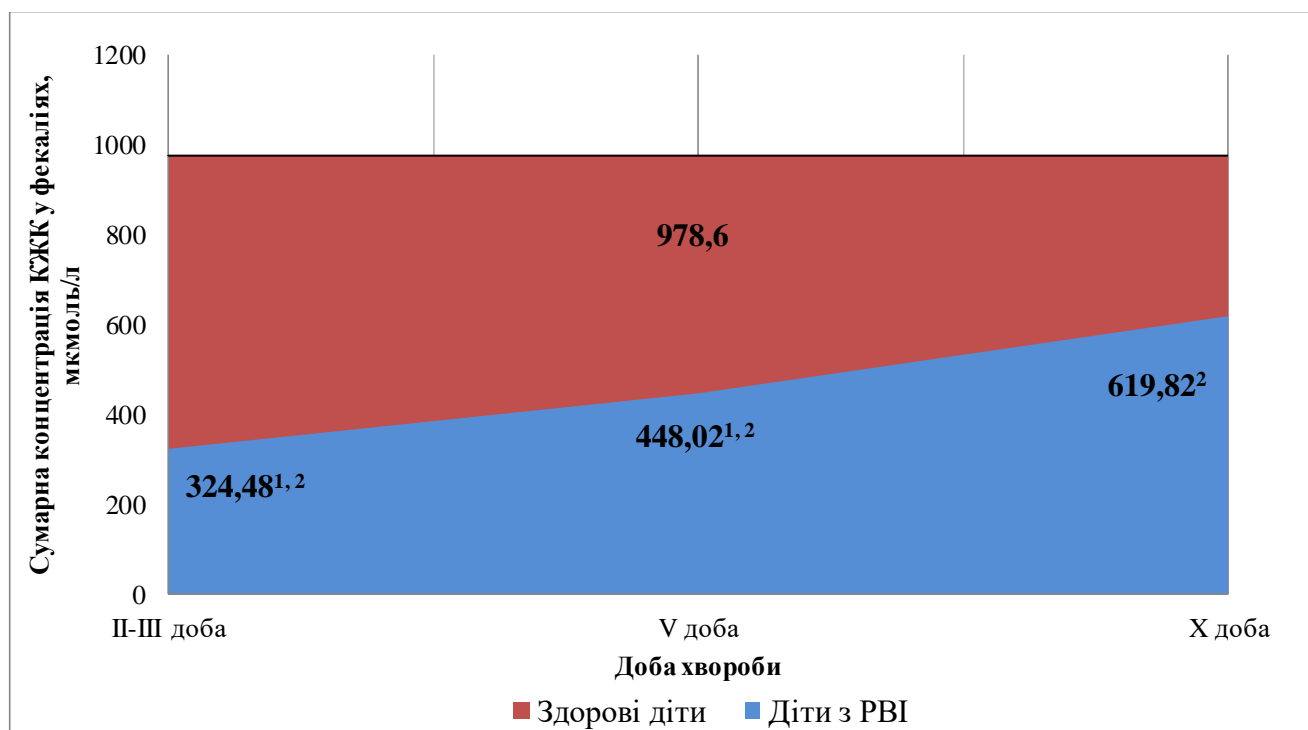
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ КИШКОВОЇ МІКРОФЛОРИ У ФОРМУВАННІ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ВУГЛЕВОДІВ ПРИ РОТАВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

5.1 Динамічні зміни рівнів та спектру коротко-ланцюгових жирних кислот у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

Хроматографічний аналіз копрофільтратів дітей в ранні терміни РВІ показав вагоме зниження сумарної кількості КЖК у фекаліях відносно референтних значень дітей даного віку. Так, на II-III добу загальний рівень летких кислот складав лише 1/3 від рівню в здорових дітей – 324,48 [251,63; 590,39] мкмоль/л, проти 978,60 [681,83; 1286,05] мкмоль/л, відповідно ($p < 0,01$). Тобто, в перші дні хвороби спостерігалось зниження інтегральної ферментативної активності як просвітної, так і пристінкової кишкової мікрофлори, що виражалось у виснаженні сумарного пулу КЖК (рис. 5.1).

Зниження загальної кількості кишкових метаболітів відбувалося за рахунок всіх досліджуваних КЖК, оскільки абсолютні концентрації кожної з них були достовірно нижчими, ніж у здорових дітей ($p < 0,01$) (табл. 5.1). Так, медіана рівню С2, що є основним продуктом життєдіяльності більшості кишкових бактерій (як облигатних анаеробів, так і аеробів), була у 2,7 разів нижче референтної та склала 315,34 [233,59; 574,37] мкмоль/л, наближаючись до нижньої межі нормальних значень лише в 25% хворих ($p < 0,01$ відносно здорових дітей).

Концентрація С3, спроможністю до продукції якої, як відомо, володіють суворі анаероби, такі як *Veilonella*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Gaffkya* та ін., була різко зниженою вже на початку хвороби та складала менше, ніж 1/7 від рівню С3 здорових дітей ($p < 0,01$).



Примітка: ¹ – $p < 0,01$ відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ² – $p < 0,01$ відносно групи порівняння за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 5.1 – Динамічні зміни сумарної концентрації КЖК у фекаліях дітей з РВІ, $n=60$.

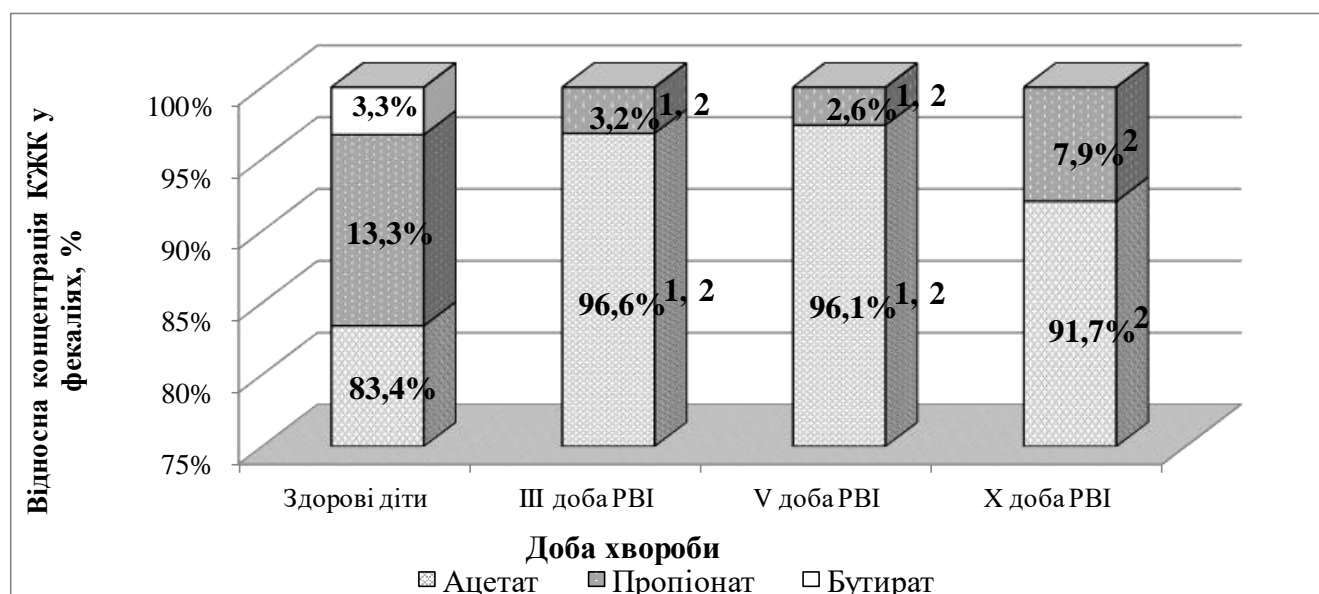
Таблиця 5.1 – Концентрації окремих КЖК у фекаліях дітей в динаміці РВІ ($n=60$), Me [Q25; Q75]

Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Доба РВІ			Здорові діти ($n=30$)
	II-III	V	X	
Оцтова (C2)	315,34 [233,59; 574,37] ^{1,2}	396,02 [209,18; 611,68] ^{1,2}	569,36 [308,14; 749,00] ²	861,17 [606,26; 993,61]
Пропіонова (C3)	13,16 [2,55; 51,18] ^{1,2}	9,46 [3,39; 53,98] ^{1,2}	33,02 [12,25; 79,96] ²	97,49 [74,73; 183,85]
Масляна (C4)	0,00 [0,00; 0,58] ²	0,00 [0,00; 1,87] ²	0,25 [0,00; 2,58] ²	32,99 [14,43; 53,21]
Анаеробний індекс	0,04 [0,01; 0,11] ^{1,2}	0,04 [0,01; 0,10] ^{1,2}	0,09 [0,02; 0,17] ²	0,20 [0,11; 0,34]

Примітка: ¹ – $p < 0,05$ відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ² – $p < 0,01$ відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні.

Необхідно зауважити, що серед всіх метаболітів кишкової сахаролітичної мікрофлори найістотніше знижувалася концентрація масляної кислоти у фекаліях, рівні якої протягом перших днів РВІ були мінімальними, а в 71,8% дітей групи спостереження взагалі не визначалися, тоді як у здорових дітей її рівень складав 32,99 [14,43; 53,21] мкмоль/л ($p < 0,01$).

Аналіз профілю летких жирних кислот в ранні строки РВІ також показав достовірні зміни відносних концентрацій кожної з них порівняно з нормальними показниками. Так, співвідношення С2:С3:С4 у здорових дітей відповідного віку складало 83,4 : 13,3 : 3,3, відповідно (рис. 5.2), тоді як хворі на РВІ мали статистично значуще збільшення частки С2 – 96,6% від загального пулу КЖК ($p < 0,01$) на тлі істотного зниження відносних концентрацій С3 та С4 ($p < 0,01$).



Примітка: ¹ – $p < 0,05$ відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ² – $p < 0,01$ відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні.

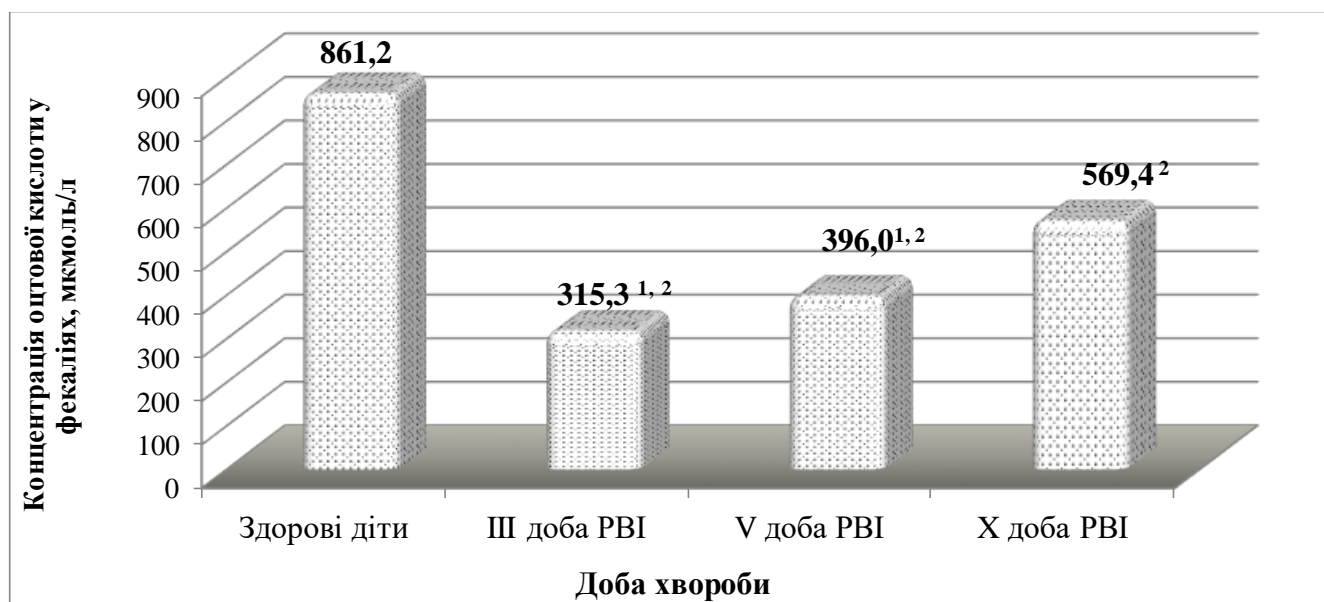
Рисунок 5.2 – Динамічні зміни профілю КЖК у фекаліях дітей з РВІ ($n=60$), порівняно зі здоровими ($n=30$).

Частка С3 в сумарному пулі КЖК була нижчою в 4,2 рази, ніж у здорових дітей та складала лише 3,2%. Рівні ж С4 в копрофільтратах дітей були настільки незначними порівняно з іншими леткими кислотами, що частка даного метаболіту в загальній сукупності КЖК наближалася до 0%. Отже, співвідношення КЖК у фекаліях дітей раннього віку в перші дні РВІ виглядало, як 96,6 : 3,2 : 0. Відповідно

до зазначених змін профілю КЖК спостерігалось статистично значуще зниження анаеробного індексу (АІ), який відображає ступінь анаеробіозу середовища. Так, на початку РВІ діти мали аж в 5 разів нижчі значення АІ, ніж діти групи порівняння – 0,04 [0,01; 0,11], проти 0,20 [0,11; 0,34], відповідно ($p < 0,01$).

Визначення кишкових метаболітів в динаміці хвороби – в період розпалу (на V добу) та в реконвалесцентний період РВІ (на X добу) показало дуже повільне відновлення інтегральної ферментативної активності бактерій кишечника та нормалізації його мікробної інфраструктури (табл. 5.1). Так, в розпал хвороби ми зафіксували збільшення сумарного пулу летких кислот лише в 1,4 рази відносно перших діб хвороби ($p > 0,05$) (рис. 5.1). Достовірне збільшення загального рівню КЖК спостерігалось тільки на X добу, коли він зростав до 619,82 [344,60; 769,93] мкмоль/л, перевищуючи в 1,9 та в 1,4 рази показники, зафіксовані на II-III та V добу хвороби, відповідно ($p < 0,01$ за критерієм Вілкоксона), проте, залишаючись статистично нижчим від норми ($p < 0,05$). Ми відмітили, що лише у 25% хворих в реконвалесцентний період РВІ загальна концентрація КЖК досягала нижньої межі здорових дітей, що доводить наявність тривалого дефіциту метаболічної активності мікрофлори товстої кишки при РВІ.

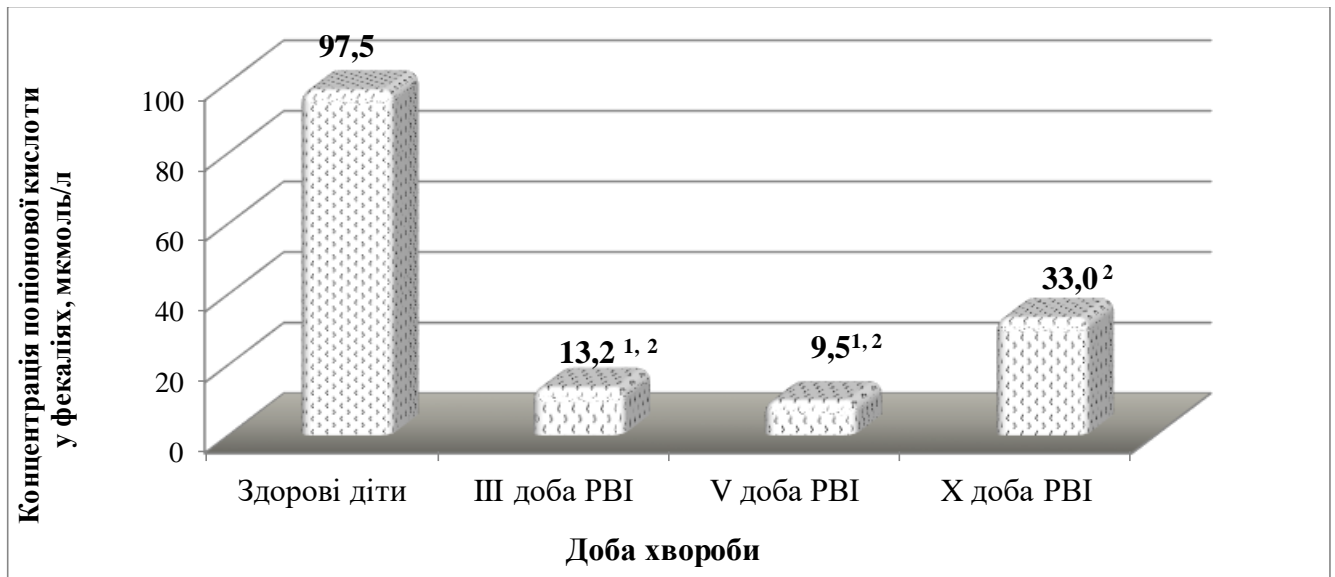
Аналізуючи зміни рівнів окремих КЖК в динаміці ротавірусного гастроентериту, ми прослідкували аналогічну закономірність в концентрації С2 – основного метаболіту сахаролітичних кишкових бактерій, що складає більш, ніж 2/3 загального пулу КЖК у здорових дітей перших двох років життя (рис. 5.3). Рівень ацетату в копрофільтратах підвищувався поступово та повільно, і лише на X добу хвороби був достовірно вищим, ніж в гострому періоді ($p < 0,01$ відносно II-III та V доби за критерієм Вілкоксона), залишаючись нижчим за нижню вікову межу норми в 75% дітей групи спостереження ($p < 0,01$ відносно здорових дітей).



Примітка: ¹ – $p < 0,01$ відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ² – $p < 0,01$ відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 5.3 – Динамічні зміни концентрації оцтової кислоти у фекаліях дітей з РВІ ($n=60$), порівняно зі здоровими ($n=30$).

При цьому, результат визначення в динаміці РВІ концентрації СЗ у фекаліях показав поглиблення дефіциту даного метаболіту в розпал хвороби (рис. 5.4.), коли його кількість набувала мінімальних значень за весь час РВІ – 9,46 [3,39; 53,98] мкмоль/л, що склало лише 1/10 від нормальних значень ($p < 0,01$), засвідчуючи різке пригнічення активності продуцентів СЗ протягом всього гострого періоду РВІ (до V доби хвороби включно). Лише на X добу ми відмітили достовірне збільшення кількості пропіонату до 33,02 [12,25; 79,96] мкмоль/л ($p < 0,01$ відносно II-III та V доби за критерієм Вілкоксона), проте його рівень залишався майже втричі нижчим, ніж в здорових дітей відповідного віку ($p < 0,01$).



Примітка: ¹ – $p < 0,01$ відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ² – $p < 0,01$ відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 5. 4 – Динамічні зміни концентрації пропіонової кислоти у фекаліях дітей з PVI ($n=60$), порівняно зі здоровими ($n=30$).

З усіх кишкових метаболітів, які визначалися в процесі дослідження, найменші динамічні зміни протягом всього періоду PVI спостерігалися в концентрації бутирату (табл. 5.1), що як в перші дні хвороби, так і на V та X її добу зберігалася на мінімальному рівні – 0,00 [0,00; 0,58] мкмоль/л, 0,00 [0,00; 1,87] мкмоль/л та 0,25 [0,00; 2,58] мкмоль/л, відповідно. На всіх етапах хвороби рівні C4 були різко знижені відносно здорових дітей ($p < 0,01$), що вірогідно вказувало на найбільш виразний та тривалий дефіцит функціональної активності облигатних анаеробів, а саме *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Megasphaera*, *Clostridium*, *Peptococcus* у дітей перших двох років життя з PVI.

Результати дослідження профілів КЖК в динаміці PVI та значень AI показали, що порушення інфраструктури мікробіоти товстого кишечника, яке виражалося в статистично значущому зниженні відносних концентрацій пропіонату і бутирату (метаболітів популяцій анаеробних бактерій) та підвищенні частки ацетату в загальному пулі КЖК, і, відповідно, зниженні AI, відносно показників здорових дітей спостерігалася не лише в перші дні хвороби, а й весь гострий період PVI (до V доби включно) (рис. 5.2). І AI залишався практично на вхідному рівні, складаючи

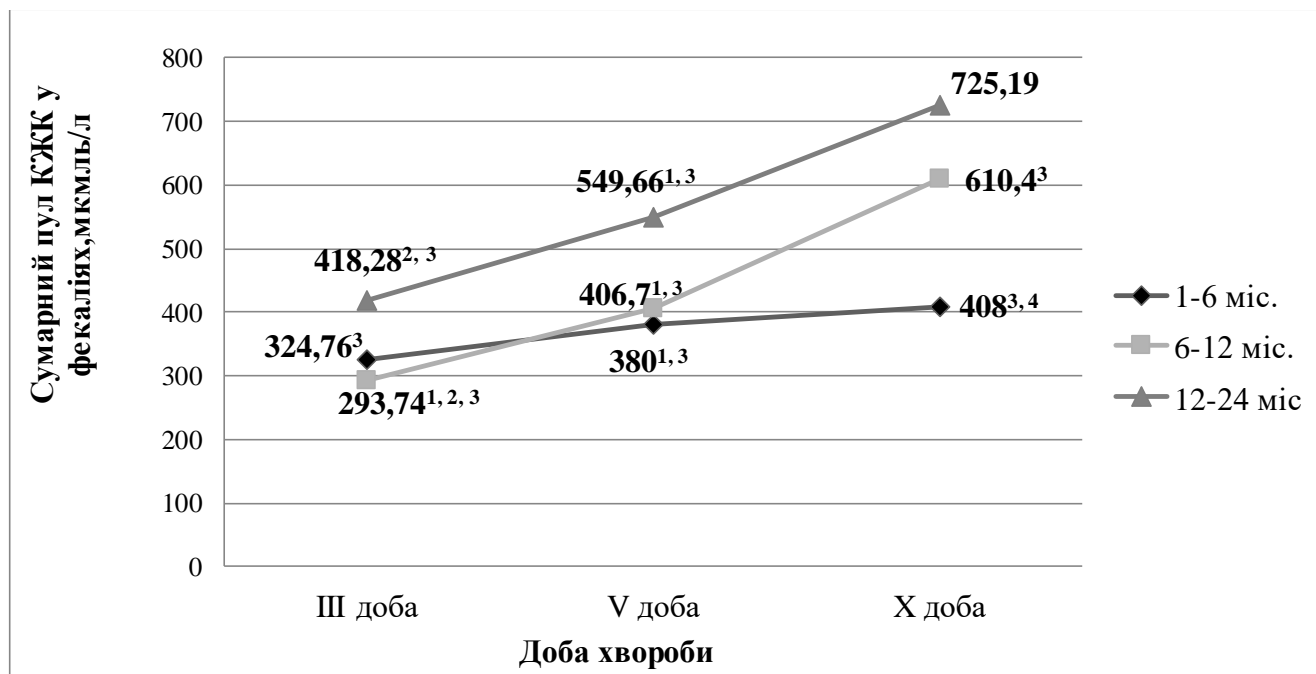
0,04 [0,01; 0,10] ($p > 0,05$ за критерієм Вілкоксона). Лише на X добу хвороби зареєстровано достовірне зростання вмісту C3 до 7,88 [1,81; 13,83] % ($p < 0,05$ відносно III та V діб) на тлі зниження відносної концентрації C2 до 91,68 [85,67; 98,19] % ($p < 0,05$ відносно II-III та V діб). Проте, ми не виявили повного відновлення інфраструктури кишкового мікробіому в дані терміни хвороби, оскільки співвідношення КЖК в загальному їх пулі залишалося відмінним від нормального ($p < 0,01$ при порівнянні відносних концентрацій C2, C3 та C4 у дітей з РВІ та здорових дітей), а значення AI – більш ніж вдвічі нижчим за норму ($p < 0,01$), що може вказувати на тривале пригнічення пропіоновокислого та маслянокислого бродіння, характерних для облигатних анаеробних товстокишкових бактерій родів бактероїдів, пропіонібактерій, еубактерій, фузобактерій, клостридій на тлі підвищеної активності популяції аеробів – представників факультативної та залишкової мікрофлори, що продукують в більшій мірі ацетат.

Таким чином, протягом всього періоду РВІ у дітей раннього віку ми виявляли зміни функціональної активності кишкового мікробіому, що виражалися в збіднінні загальної кількості метаболітів сахаролітичної мікрофлори, які були найбільш вираженими в гострий період хвороби та зберігалися тривало (до X доби хвороби включно).

Задля виявлення вікових особливостей функціонального та структурного стану кишкової мікрофлори у хворих на РВІ дітей раннього віку на наступному етапі ми проаналізували рівні та спектри КЖК у дітей різних вікових груп: першого півріччя життя, 6-12 міс. та 12-24 міс. Оскільки попередньо ми виявили у здорових дітей достовірну різницю значень сумарного пулу КЖК у фекаліях, що складали 1333,29 [1112,70; 1535,01] мкмоль/л у віці 1-6 міс., 906,71 [878,11; 950,21] мкмоль/л – у 6-12 міс. та 741,65 [590,54; 1099,18] мкмоль/л – у 12-24 міс., та абсолютних концентрацій C2, C3 і AI ($p < 0,05$ за критерієм Краскелла-Уоллеса) ступінь відхилення всіх показників у хворих на РВІ оцінювали відносно нормальних значень для відповідної вікової категорії.

Ми виявили, що найбільш глибокі зміни функціональної активності кишкової мікрофлори відбувалися в дітей перших 6-ти місяців життя, сумарна концентрація

КЖК в яких була аж в 4,5 рази нижчою від норми вже на III добу хвороби, дорівнюючи 324,76 [234,80; 421,83] мкмоль/л, проти 1333,29 [1112,70; 1535,01] мкмоль/л, відповідно ($p < 0,01$), підвищуючись в динаміці хвороби дуже повільно ($p < 0,05$ між V та X добою) та, навіть в реконвалесцентний період складаючи менше за 1/3 від рівню КЖК здорових дітей ($p < 0,01$) (рис 5.5).



Примітка: ¹ – $p < 0,05$ порівняно з X добою; ² – $p < 0,05$ порівняно з V добою; ³ – $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку; ⁴ – $p < 0,05$ відносно дітей віком 12-24 міс.

Рисунок 5.5 – Порівняльна характеристика динамічних змін концентрації КЖК у дітей з РВІ різних вікових груп.

На тлі достовірного зниження всіх окремих метаболітів (ацетату, пропіонату та бутирату) в динаміці хвороби ($p < 0,01$ відносно здорових дітей), у дітей першого півріччя життя звертала увагу практично відсутність динамічних змін їх концентрацій (табл. 5.2). Лише рівень С2 достовірно підвищувався на початку другого тижня РВІ ($p < 0,05$ відносно II-III та V доби), тоді як концентрації С3 та С4 були в 11,5 та 17 разів, відповідно, нижчими за нормальні значення для даного віку ($p < 0,01$).

Таблиця 5.2 – Концентрації окремих КЖК у фекаліях дітей віком 1-6 міс. в динаміці РВІ (n=14), Me [Q25; Q75]

КЖК	Доба РВІ			Здорові діти (n=7)
	II-III	V	X	
Оцтова (C2), мкмоль/л	315,78 [211,74; 373,40] ^{1, 2}	291,35 [153,36; 611,68] ^{1, 2}	319,82 [219,50; 637,53] ²	1164,17 [976,75; 1344,36]
Пропіонова (C3), мкмоль/л	11,34 [2,16; 43,99] ²	7,63 [3,58; 37,97] ²	18,45 [9,12; 37,19] ²	131,17 [80,53; 162,64]
Масляна (C4), мкмоль/л	0,00 [0,00; 9,79] ³	0,00 [0,00; 14,11] ³	1,21 [0,13; 5,99] ³	20,66 [4,71; 53,55]

Примітка: ¹ – p<0,05 відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ² – p<0,01 відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні; ³ – p<0,05 відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні.

У дітей другого півріччя життя також відмічено зниження сумарної кількості КЖК та концентрацій кожної з них окремо протягом всього періоду РВІ (p<0,05 відносно здорових дітей), проте менш виражене, ніж в дітей до 6-ти місячного віку (рис. 5.5, табл 5.3). Крім того, ми спостерігали прогресивне підвищення рівнів всіх кишкових метаболітів в динаміці РВІ.

Таблиця 5.3 – Концентрації окремих КЖК у фекаліях дітей віком 6-12 міс. в динаміці РВІ (n=18), Me [Q25; Q75]

КЖК	Доба РВІ			Здорові діти (n=9)
	II-III	V	X	
Оцтова (C2), мкмоль/л	267,90 [203,57; 542,85] ^{2, 3}	391,47 [384,88; 448,92] ⁴	569,36 [352,72; 685,16] ⁴	825,05 [762,60; 942,80]
Пропіонова (C3), мкмоль/л	4,03 [0,00; 14,46] ^{1, 2, 3}	10,45 [2,16; 15,96] ^{2, 3}	24,29 [9,84; 48,82] ⁴	62,23 [46,48; 75,39]
Масляна (C4), мкмоль/л	0,00 [0,00; 0,00] ^{1, 2, 3}	0,00 [0,00; 0,83] ³	1,64 [0,00; 2,58] ³	18,55 [14,43; 43,28]

Примітка: ¹ – p <0,05 відносно V доби за критерієм Вілкоксона; ² – p <0,05 відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ³ – p <0,01 відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні; ⁴ – p <0,05 відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні.

З рис. 5.5 видно, що загальна кількість КЖК, дорівнюючи в перші дні хвороби менш, ніж третину від показників дітей відповідного віку, зростала в 1,4 рази вже

в період розпалу ($p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона), досягаючи на X добу $2/3$ від рівню здорових дітей. Концентрації пропіонату та бутирату, прогресивно зростаючи в динаміці РВІ ($p < 0,05$ відносно V та X діб), в реконвалесцентному періоді в меншій мірі відхилялися від вікової норми, ніж в дітей першого півріччя життя, дорівнюючи 40% та 9% від значень здорових дітей, відповідно ($p < 0,05$ та $p < 0,01$, відповідно).

Найменш виразні порушення метаболічної функції кишкової мікробіоти ми відмітили у дітей другого року життя. В перші дні РВІ загальна кількість КЖК була лише в 1,8 разів нижчою від вікової норми ($p < 0,05$). Крім того, лише в даній віковій групі сумарний пул летких кислот, прогресивно зростаючи в динаміці хвороби, досягав нормальних значень в період реконвалесценції ($p > 0,05$ відносно здорових дітей), відображаючи відновлення інтегральної сахаролітичної активності кишкових бактерій (рис. 5.5). Необхідно відмітити, що відновлення загальної кількості метаболітів відбувалося переважно за рахунок ацетату, рівень якого підвищувався в динаміці вдвічі (табл. 5.4), перевищуючи в 1,2 рази значення здорових дітей даного віку. Масляна ж кислота, як в ранні строки хвороби, так і на другому тижні, залишалася на мінімальному рівні ($p < 0,01$ відносно норми), майже не змінюючись в динаміці ($p > 0,05$ відносно V та X діб), відображаючи стійкий та істотний дефіцит її продуцентів – анаеробних мікроорганізмів, що формують приєпітеліальний шар слизової оболонки кишечника, у всіх дітей групи дослідження, незалежно від віку.

Необхідно відмітити, що при наявності статистично значущої різниці в сумарній кількості метаболітів сахаролітичних кишкових бактерій у здорових дітей різних вікових категорій ($p = 0,0114$ за критерієм Краскелла-Уоллеса), діти з РВІ мали знижені сумарні показники КЖК без залежності від віку, як в перші дні хвороби, так і в період розпалу (на V добу) ($p > 0,05$ між групами за критерієм Краскелла-Уоллеса). Це підкреслює наявність порушень мікробіоцінозу кишечника зі зниженням його метаболічної активності в дані терміни ротавірусного гастроентериту незалежно від віку. Лише на X добу ми зареєстрували достовірну різницю показників, як сумарного пулу КЖК, так і

окремих кислот (ацетату та пропіонату) у дітей перших 6-ти місяців життя, що мали монотонно низькі рівні всіх кишкових метаболітів, та хворих другого року життя, в яких спостерігалось поступове відновлення функціонального стану мікробіоти кишечника ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4 – Концентрації окремих КЖК у фекаліях дітей віком 12-24 міс. в динаміці РВІ (n=28), Me [Q25; Q75]

КЖК	Доба РВІ			Здорові діти (n=14)
	II-III	V	X	
Оцтова (C2), мкмоль/л	360,87 [242,63; 840,33] ⁴	442,05 [218,54; 657,16] ^{2,4}	712,05 [364,59; 791,50]	618,39 [490,89; 875,17]
Пропіонова (C3), мкмоль/л	13,96 [4,66; 109,88] ^{1,2,3}	26,69 [5,83; 94,21] ^{2,3}	75,27 [30,08; 172,14] ⁴	125,09 [97,49; 192,26]
Масляна (C4), мкмоль/л	0,00 [0,00; 3,22] ³	0,00 [0,00; 6,57] ³	0,00 [0,00; 1,73] ³	49,60 [24,27; 76,91]

Примітка: ¹ – $p < 0,05$ відносно V доби за критерієм Вілкоксона; ² – $p < 0,05$ відносно X доби за критерієм Вілкоксона; ³ – $p < 0,01$ відносно здорових дітей я за критерієм Манна-Уїтні; ⁴ – $p < 0,05$ відносно здорових дітей за критерієм Манна-Уїтні.

5.2 Взаємозв'язок змін функціональної активності кишкової мікрофлори та лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей в динаміці ротавірусної інфекції

Вже в ранні строки РВІ, провівши кореляційний аналіз, ми виявили залежність між вираженістю лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів та метаболічною активністю кишкової мікрофлори. Так, на II-III добу РВІ спостерігався зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між загальним рівнем вуглеводів та сумарною концентрацією КЖК у фекаліях ($r = -0,44$, $p < 0,05$). Тобто, зі збільшенням кількості метаболітів кишкової мікрофлори, концентрація яких виступає показником її загальної ферментативної спроможності, знижувалася кількість неперетравлених цукрів у випорожненнях. Аналогічна залежність спостерігалася з концентраціями окремих КЖК: оцтовою ($r = -0,41$, $p < 0,05$) та, в меншій мірі, пропіоновою ($r = -0,38$, $p < 0,05$).

Задля наочної демонстрації даних зв'язків ми проаналізували загальний рівень КЖК, а також абсолютні та відносні концентрації кожної кислоти та величину АІ в хворих залежно від показників проби Бенедикта на II-III добу РВІ (табл. 5.5). Відмічено, що в пацієнтів з мінімальним рівнем неперетравлених цукрів у калі – $\leq 0,5\%$ сумарний пул КЖК був найбільшим – 497,64 [256,88; 928,40] мкмоль/л, перевищуючи в 2,2 та 1,8 рази показники дітей з фекальним рівнем вуглеводів 0,6-1% та $>1\%$, відповідно ($p < 0,05$), проте, не досягаючи показників здорових дітей ($p < 0,01$).

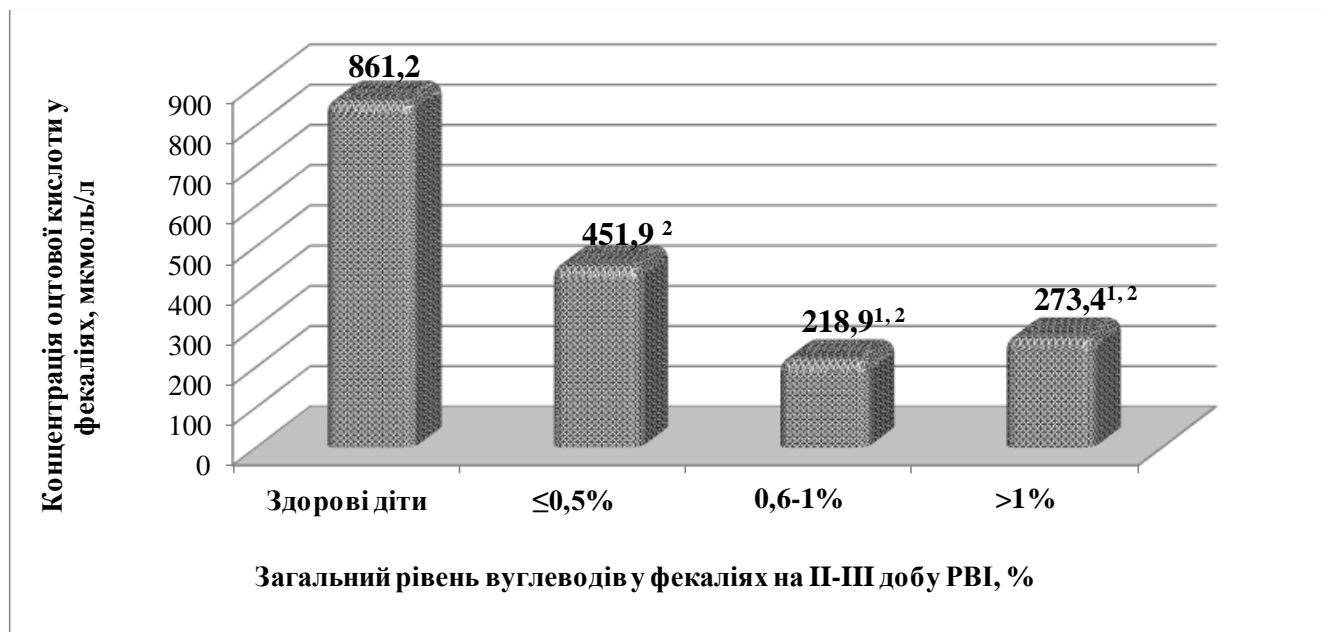
Таблиця 5.5 – Порівняльна характеристика концентрації КЖК у фекаліях дітей групи дослідження на II-III добу РВІ залежно від загальної кількості вуглеводів ($n=60$), Me [Q25; Q75]

Метаболіти кишкової мікрофлори на II-III добу РВІ		Загальний рівень вуглеводів у фекаліях			p Краскелл а- Уоліса	Здорові діти ($n=30$)
		$\leq 0,5\%$ ($n=29$)	0,6-1% ($n=12$)	$>1\%$ ($n=19$)		
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		497,64 [256,88; 928,40] ²	226,16 [112,13; 356,01] ^{1,2}	278,43 [207,60; 333,24] ^{1,2}	$p > 0,05$	978,60 [681,83; 1286,05]
Концент рація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (C2)	451,86 [350,68; 907,76] ²	218,92 [104,89; 348,32] ^{1,2}	273,38 [203,57; 316,28] ^{1,2}	$p > 0,05$	861,17 [606,26; 993,61]
	Пропіонов а (C3)	14,62 [4,66; 109,88] ²	7,23 [0,00; 14,93] ^{1,2}	4,37 [0,00; 17,97] ^{1,2}	$p < 0,05$	97,49 [74,73; 183,85]
	Масляна (C4)	0,00 [0,00; 6,67] ²	0,00 [0,00; 0,15] ²	0,00 [0,00; 0,00] ²	$p > 0,05$	32,99 [14,43; 53,21]
Анаеробний індекс		0,06 [0,01; 0,17] ²	0,02 [0,00; 0,05] ^{1,2}	0,02 [0,00; 0,07] ^{1,2}	$p > 0,05$	0,20 [0,11; 0,34]

Примітка: ¹ – $p < 0,05$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $\leq 0,5\%$ за критерієм Манна-Уїтні; ² – $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми за критерієм Манна-Уїтні.

Абсолютні концентрації основних метаболітів сахаролітичної мікрофлори, а саме оцтової та пропіонової кислот, у даної категорії дітей також були достовірно вищими, ніж у хворих другої та третьої груп ($p < 0,05$). Тобто, зниження ферментативної активності кишкової мікробіоти у хворих дітей із середнім (0,6-1%) та значним ($>1\%$) рівнем неперетравлених цукрів у калі, порівняно з хворими з мінімально вираженою мальабсорбцією олігосахаридів, в перші дні РВІ відбувалося при дефіциті ферментативної активності продуцентів оцтової та

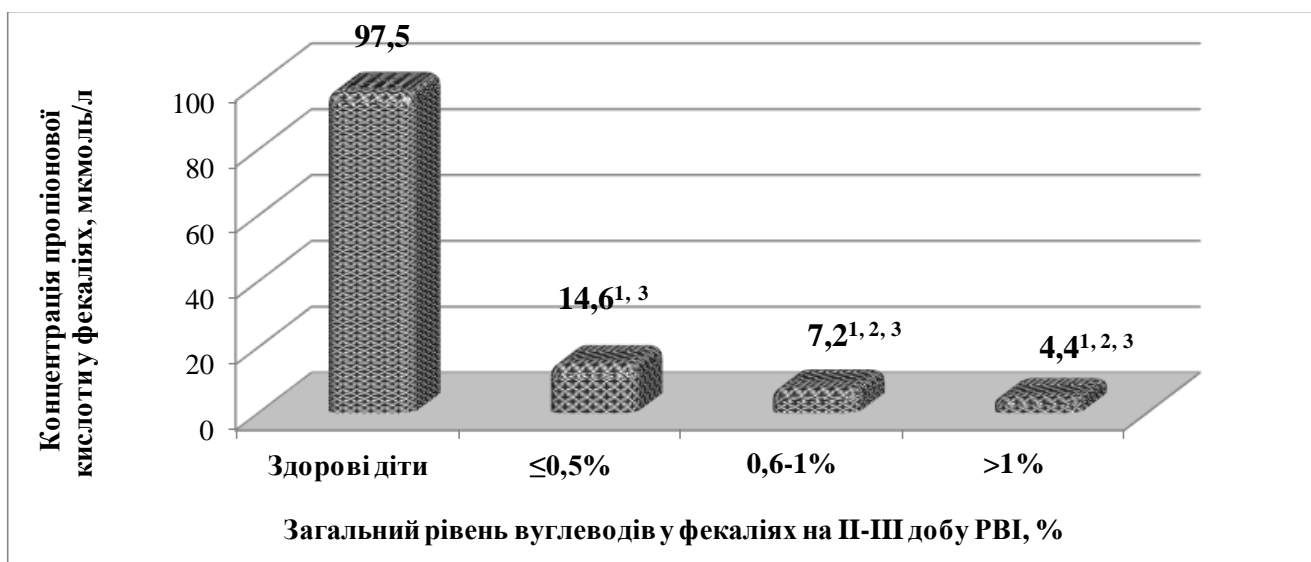
пропіонової кислот. Так, в даний термін хвороби концентрації С2 у дітей з показником проби Бенедикта $>0,5\%$ (друга та третя групи) були нижчими в 2 та 1,5 рази, відповідно, ніж в першій групі ($p<0,05$) та аж в 4,3 і 3,5 рази, відповідно, нижчими від норми для даного віку ($p<0,01$) (рис. 5.6).



Примітка: ¹ – $p<0,05$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $\leq 0,5\%$ за критерієм Манна-Уїтні; ² – $p<0,01$ порівняно зі здоровими дітьми за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 5.6 – Порівняльна характеристика концентрацій оцтової кислоти у фекаліях дітей залежно від загального рівню вуглеводів на II-III добу РВІ (n=60).

Як видно з рисунку 5.7, концентрації пропіонової кислоти також знижувалися при збільшенні екскреції олігосахаридів з калом ($p<0,05$ в групах за критерієм Краскелла-Уоллеса). У дітей з середнім (0,6-1%) та високим ($>1\%$) їх рівнем кількість С3 була вдвічі та втричі нижчою, відповідно, ніж в групі хворих із мінімальною екскрецією вуглеводів з калом ($p<0,05$), та складала лише 1/13 та 1/22, відповідно, рівню С3 у здорових дітей ($p<0,01$).

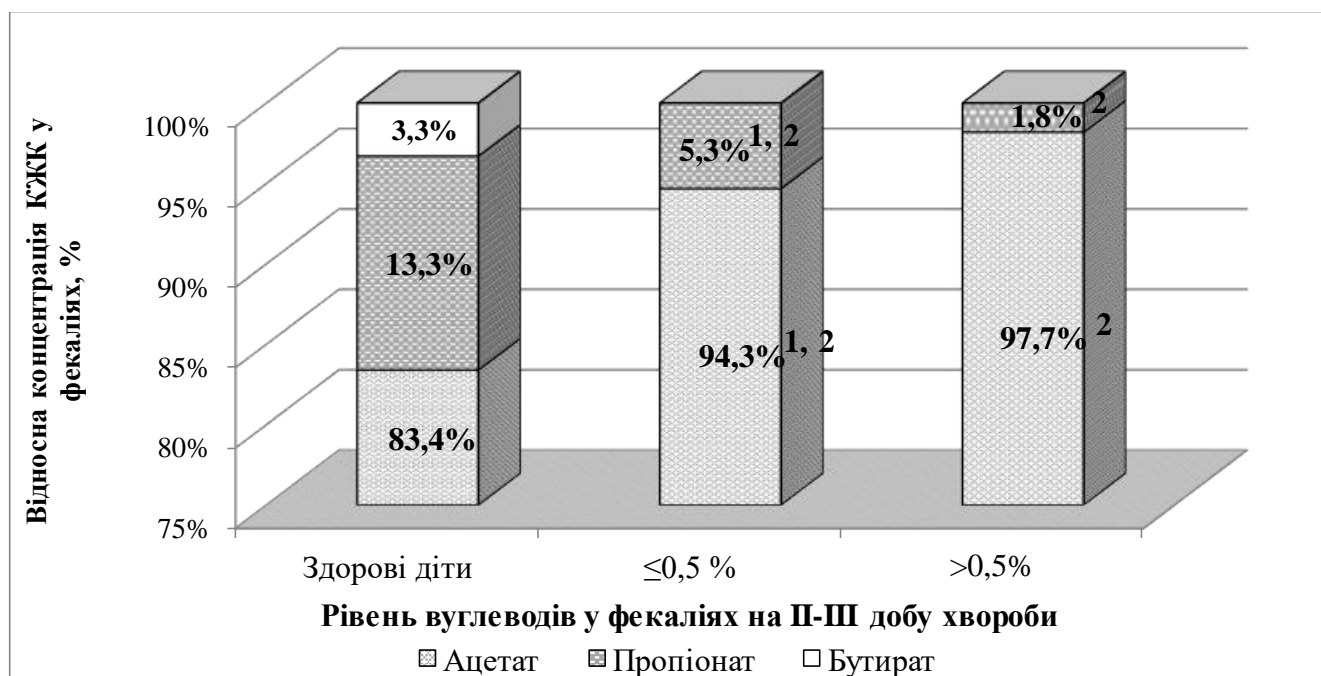


Примітка: ¹ – $p < 0,05$ в групах за критерієм Краскелла-Уолліса; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $\leq 0,5\%$ за критерієм Манна-Уїтні; ³ – $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 5.7 – Порівняльна характеристика концентрацій пропіонової кислоти у фекаліях дітей залежно від загального рівню вуглеводів на II-III добу РВІ (n=60).

Через максимально низькі концентрації масляної кислоти у хворих на РВІ, достовірної різниці між кількістю С4 в групах дітей з різним рівнем неперетравлених цукрів у калі не виявлено. У 75% хворих з найвищими значеннями екскретованих цукрів ($>1\%$) С4 у фекаліях взагалі не визначалася (табл. 5.5).

Ми відзначили, що ступінь порушення мікроекологічної рівноваги кишечника у вигляді зниження анаеробіозу його середовища був співставним із зміною кількості неперетравлених цукрів, екскретованих з фекаліями (рис. 5.8), і було відмічено, що в хворих із рівнем вуглеводів у калі $>0,5\%$ АІ був втричі нижчим, ніж в дітей із значеннями проби Бенедикта $\leq 0,5\%$, та дорівнював 0,02 [0,00; 0,07] ($p < 0,05$), складаючи 1/10 рівню АІ здорових дітей ($p < 0,01$) (табл. 5.5).



Примітка: ¹ – $p < 0,05$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $> 0,5\%$ за критерієм Манна-Уїтні; ² – $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми.

Рисунок 5. 8 – Порівняльна характеристика відносних концентрацій КЖК у фекаліях дітей на II-III добу РВІ (n=60) залежно від концентрації вуглеводів калу.

В період розпалу РВІ (на V добу) спостерігалось поглиблення різниці показників ферментативної активності кишкової мікробіоти у дітей з різними значеннями неперетравлених цукрів у калі. Оскільки жоден з досліджуваних параметрів у дітей з рівнем вуглеводів 0,6-1% та $> 1\%$ в даний термін хвороби між собою статистично не відрізнявся, їх було об'єднано в одну групу – « $> 0,5\%$ » (n=32). Ми відмітили, що саме в цих хворих відзначалося різку нестачу виснаження загального пулу КЖК – 311,56 [160,16; 549,66] мкмоль/л, проти 978,60 [681,83; 1286,05] мкмоль/л здорових дітей ($p < 0,01$), що відображує різке ферментації олігосахаридів кишковими бактеріями в умовах РВІ (табл. 5.6). При цьому, статистично значущого підвищення рівню С2 відносно перших діб РВІ в цієї групи дітей не спостерігалось ($p > 0,05$ за критерієм Вілкоксона), а концентрації С3 залишалися практично на вихідному дуже низькому рівні – 6,65 [0,15; 10,45] мкмоль/л ($p < 0,01$ відносно нормальних показників). С4 ж в мінімальній кількості визначалася лише у 12,5% (4) хворих.

У дітей з незначним ступенем екскреції вуглеводів з фекаліями ($\leq 0,5\%$) в період розпалу хвороби спостерігалися майже вдвічі вищі значення загальної кількості КЖК – 569,42 [380,00; 813,86] мкмоль/л, ніж в дітей попередньої групи ($p < 0,05$), які, підвищувалися в даний термін переважно за рахунок зростання концентрації С3, що у 8 разів перевищувала рівень С3 у дітей з більш виразним порушенням метаболізму вуглеводів ($> 0,5\%$) ($p < 0,01$).

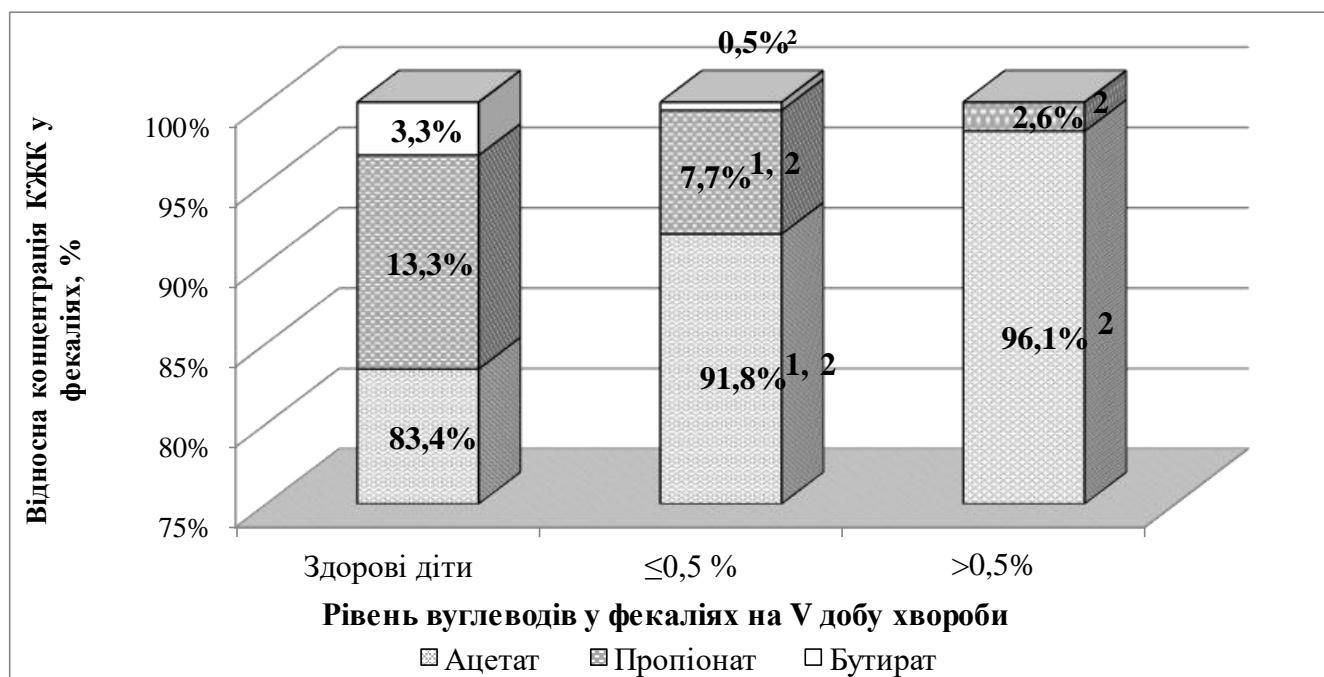
Таблиця 5.6 – Порівняльна характеристика концентрації КЖК у фекаліях дітей групи дослідження на V добу РВІ залежно від загальної кількості вуглеводів ($n=60$), Me [Q25; Q75]

Метаболіти кишкової мікрофлори на V добу РВІ		Загальний рівень вуглеводів у фекаліях		Здорові діти ($n=30$)
		$\leq 0,5\%$ ($n=28$)	$> 0,5\%$ ($n=32$)	
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		569,42 [380,00; 813,86] ^{1, 3}	311,56 [160,16; 549,66] ³	978,60 [681,83; 1286,05]
Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (С2)	442,05 [291,35; 750,82] ^{1, 3}	306,89 [153,36; 543,98] ³	861,17 [606,26; 993,61]
	Пропіонова (С3)	53,97 [6,22; 97,95] ^{2, 3}	6,65 [0,15; 10,45] ³	97,49 [74,73; 183,85]
	Масляна (С4)	1,33 [0,00; 15,87] ^{2, 3}	0,00 [0,00; 0,00] ³	32,99 [14,43; 53,21]
Анаеробний індекс		0,085 [0,029; 0,230] ^{2, 3}	0,017 [0,000; 0,041] ³	0,200 [0,110; 0,340]

Примітка: ¹ – $p < 0,05$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $> 0,5\%$ за критерієм Манна-Уїтні; ² – $p < 0,01$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $> 0,5\%$; ³ – $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми.

Аналізуючи ступінь порушення структурної рівноваги кишкового середовища в період розпалу РВІ, необхідно зауважити, що в усіх дітей зберігалася зниження АІ ($p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми), за рахунок збільшення частки С2 та зменшення відносних концентрацій С3 та С4, що відображало збереження функціонального та кількісного дефіциту анаеробних бактерій. Проте, в групі дітей з незначним рівнем екскретованих цукрів у фекаліях ($\leq 0,5\%$) на V добу хвороби відносні концентрації С2 дещо знижувалися (відносно перших діб РВІ), складаючи 91,8%, проти 83,4% у здорових дітей та 94,3% в перші дні РВІ, тоді як рівень С3 зростав до 7,7%, проти 2,6% в пацієнтів з рівнем вуглеводів фекалій $> 0,5\%$ (рис.

5.9). АІ в них зростав в динаміці до 0,085 [0,029; 0,23], в 5 разів перевищуючи аналогічний показник дітей з вираженою мальабсорбцією вуглеводів ($p < 0,01$), втім, залишаючись більш, ніж в 2 рази нижчим за АІ у здорових дітей.



Примітка: ¹ – $p < 0,01$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $> 0,5\%$ за критерієм Манна-Уїтні; ² – $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми.

Рисунок 5.9 – Порівняльна характеристика відносних концентрацій КЖК у фекаліях дітей з РВІ ($n=60$) на V добу хвороби залежно від концентрації вуглеводів калу.

Аналіз кількісного складу кишкових метаболітів у фекаліях хворих в реконвалесцентний період РВІ показав деяке підвищення ферментативної активності сахаролітичних бактерій відносно гострого періоду РВІ у всіх хворих, проте, зі збереженням статистично значущої різниці показників сумарного пулу КЖК між групами з рівнем екскретованих цукрів у фекаліях $\leq 0,5\%$ та $> 0,5\%$: 660,35 [391,71; 769,93] мкмоль/л, проти 397,43 [314,75; 968,51] мкмоль/л, відповідно ($p < 0,05$) (табл. 5.7). Треба зазначити, що в обох групах дані показники залишалися достовірно нижчими, ніж в здорових дітей ($p < 0,01$), що свідчить про збереження порушень метаболічного статусу товстого кишківника навіть в пізні строки хвороби. Абсолютні концентрації С2 та С3, як і раніше, статистично відрізнялися в

групах, складаючи 586,47 [364,59; 749,00] мкмоль/л та 46,11 [17,13; 133,24] мкмоль/л, відповідно, у хворих з рівнем залишкового цукру в калі $\leq 0,5\%$, що в 1,5 та 2 рази, відповідно, перевищувало аналогічні показники дітей другої групи ($p < 0,05$). Звертало увагу, що концентрація С3 у хворих з вираженою мальабсорбцією вуглеводів тільки на X добу РВІ дещо підвищувалася відносно попередніх значень, складаючи 23,36 [7,91; 41,63] мкмоль/л, що свідчить про дуже повільне відновлення функціонального та кількісного дефіциту її продуцентів – облигатних анаеробів (*Veillonella*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* та ін.) у даної категорії дітей. Динамічних змін в кількості С4 навіть в реконвалесцентному періоді хвороби не відмічалось в обох групах ($p > 0,05$).

Таблиця 5.7 – Порівняльна характеристика концентрації КЖК у фекаліях дітей групи дослідження на X добу РВІ залежно від загальної кількості вуглеводів ($n=60$), Me [Q25; Q75]

Метаболіти кишкової мікрофлори на X добу РВІ		Загальний рівень вуглеводів у фекаліях		Здорові діти ($n=30$)
		$\leq 0,5\%$ ($n=33$)	$> 0,6\%$ ($n=27$)	
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		660,35 [391,71; 769,93] ^{1, 2}	397,43 [314,75; 968,51] ²	978,60 [681,83; 1286,05]
Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (С2)	586,47 [364,59; 749,00] ²	380,11 [272,30; 835,03] ²	861,17 [606,26; 993,61]
	Пропіонова (С3)	46,11 [17,13; 133,24] ¹	23,36 [7,91; 41,63] ²	97,49 [74,73; 183,85]
	Масляна (С4)	0,00 [0,00; 3,61] ²	0,31 [0,00; 1,86] ²	32,99 [14,43; 53,21]
Анаеробний індекс		0,093 [0,023; 0,25] ²	0,087 [0,01; 0,13] ²	0,20 [0,11; 0,34]

Примітка: ¹– $p < 0,05$ порівняно з групою з рівнем вуглеводів у фекаліях $> 0,6\%$ за критерієм Мана-Уїтні; ²– $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми

Нами було відмічено, що лише на X добу РВІ зникла різниця відносних концентрацій всіх досліджуваних КЖК та АІ у дітей з різними значеннями проби Бенедикта. Так, АІ був майже однаковим у хворих першої та другої груп,

складаючи 0,093 [0,023; 0,25] та 0,087 [0,01; 0,13], відповідно, залишаючись більш ніж вдвічі нижчим за вікову норму ($p < 0,01$).

5.3 Вплив функціонального та структурного дисбалансу кишкової мікрофлори на клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей в динаміці РВІ

Для оцінки впливу функціонального та структурного дисбалансу кишкової мікрофлори на клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів ми провели кореляційний аналіз між рівнем КЖК у фекаліях дітей та частотою випорожнень на добу та тривалістю діарейного синдрому (табл. 5.9). Як видно з таблиці, функціональний дефіцит та структурний дисбаланс мікробіоти кишечника мали вагомий вплив на клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ, а саме на виразність та тривалість діарейного синдрому. Слід відзначити, що вплив даних порушень на виразність діареї відмічений лише з V доби хвороби: частота рідких випорожнень мала достовірний зворотній кореляційний зв'язок середньої сили з сумарним пулом КЖК у фекаліях ($r = -0,41$, $p < 0,05$) та концентраціями С2 ($r = -0,37$, $p < 0,05$) і С3 ($r = -0,45$, $p < 0,05$) (табл. 5.8). Отже, зниження функціональної активності мікробіому кишечника починаючи з V доби РВІ асоціюється з більш виразними проявами діарейного синдрому.

Так, з табл. 5.9 видно, що на V день РВІ у хворих з мінімальною добовою частотою випорожнень (1-3 рази) сумарна кількість фекальних КЖК була достовірно в 1,6 та 2,5 рази вища, ніж в дітей з середньою (4-5 разів на добу) та значною (6 та більше разів) виразністю діарейного синдрому ($p < 0,05$ та $p < 0,01$, відповідно).

Різниця в рівнях оцтової кислоти була майже ідентичною в зазначених групах дітей. Особливу ж увагу звертала пропіонова кислота, концентрація якої в хворих з мінімально вираженою діареєю була аж в 5,5 разів вища ніж при частоті випорожнень >4 рази на добу, ($p < 0,05$).

Таблиця 5.8 – Кореляційні зв'язки клінічних проявів РВІ та метаболітів кишкової мікрофлори в динаміці хвороби

Доба РВІ	Показники	Частота рідких випорожнень, разів на добу	Тривалість діареї, днів
II-III доба	Загальний рівень КЖК	-0,11	-0,01
	Ацетат (С2)	-0,09	0,02
	Пропіонат (С3)	-0,06	-0,59*
	Бутират (С4)	0,16	-0,30
	Анаеробний індекс	0,04	-0,64*
V доба	Загальний рівень КЖК	-0,41*	-0,15
	Ацетат (С2)	-0,37*	-0,09
	Пропіонат (С3)	-0,45*	-0,38*
	Бутират (С4)	-0,15	-0,37*
	Анаеробний індекс	-0,32	-0,49*
X доба	Загальний рівень КЖК	-0,26	-0,20
	Ацетат (С2)	-0,20	-0,14
	Пропіонат (С3)	-0,53*	-0,53*
	Бутират (С4)	-0,12	-0,49*
	Анаеробний індекс	-0,46*	-0,49*

Примітка:* – статистично значуща залежність показників за методом рангової кореляції Спірмена; $p < 0,05$.

Крім того, у хворих з максимальною добовою частотою випорожнень (≥ 6 разів) відмічалися найнижчі значення АІ, який був більш, ніж вдвічі нижчий, ніж у дітей з мінімальними проявами діарейного синдрому та складав лише 1/7 значень АІ здорових дітей ($p < 0,01$), що свідчило про розвиток істотних порушень структурної рівноваги мікрофлори кишечника в бік зниження її анаеробіозу при тяжкій ротавірусній діареї в розпал хвороби.

Таблиця 5.9 – Порівняльна характеристика виразності діарейного синдрому на V добу РВІ залежно від показників метаболічної активності кишкової мікробіоти (n=60), Me [Q25; Q75]

Метаболіти кишкової мікрофлори на V добу РВІ		Частота випорожнень на V добу РВІ			Р Краскелл а- Уоллеса
		1-3 рази (n=27)	4-5 рази (n=23)	≥6 разів (n=10)	
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		492,69 [403,00; 651,52] ^{1, 2}	306,32 [130,08; 711,92]	199,20 [139,77; 597,71]	p =0,03
Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (С2)	442,05 [388,56; 611,68] ²	297,03 [127,57; 704,29]	194,46 [135,77; 593,04]	p =0,03
	Пропіонова (С3)	37,97 [5,68; 97,95] ¹	4,90 [0,00; 22,80]	8,16 [4,00; 12,21]	p =0,04
	Масляна (С4)	0,00 [0,00; 6,57]	0,00 [0,00; 1,33]	0,00 [0,00; 0,00]	p =0,31
Анаеробний індекс		0,065 [0,010; 0,226]	0,05 [0,01; 0,084]	0,029 [0,008; 0,055]	p =0,16

Примітка: ¹ – p<0,05 порівняно з другою групою за критерієм Манна-Уїтні; ² – p<0,01 порівняно з третьою групою за критерієм Манна-Уїтні.

В пізні терміни РВІ (на X добу) мінімальні прояви діарейного синдрому (до 3 разів на добу) та нормалізація випорожнень асоціювалися з вдвічі вищими сумарними концентраціями КЖК та С2 (табл. 5.10), порівняно з дітьми, в яких зберігалася виразна діарея – >4 разів на добу (проте, без достовірної різниці показників, p>0,05). Найбільш вагомою на X добу хвороби у дітей як і на V добу була різниця концентрацій С3, що свідчило про збереження значного пригнічення ферментативної активності продуцентів пропіонової кислоти при збереженні помірної та значної діареї на початку другого тижня хвороби. Крім того, в даній групі дітей спостерігалася поглиблення порушень інфраструктури мікробіоциозу кишечника, що виражалася в збільшенні частки С2 в загальному пулі КЖК до 98,19 [87,18; 99,49] % та зниженні відносної концентрації С3 до 1,81 [0,00; 12,70] %, тоді як у дітей з нормалізацією випорожнень або незначною діареєю частка С2 складала 91,55 [82,33; 96,92] %, майже досягаючи верхньої межі норми, а профіль С3 досягав нижньої межі нормальних значень для дітей даного віку – 8,19 [2,19; 15,00] %. При

збереженні помірної та значної діареї діти мали в 5,2 рази нижчі значення АІ, ніж при діареї 1-3 рази на добу ($p < 0,05$), та аж в 11,1 рази нижчі, ніж в здорових дітей ($p < 0,05$).

Таблиця 5.10 – Порівняльна характеристика виразності діарейного синдрому на X добу РВІ залежно від показників метаболічної активності кишкової мікробіоти ($n=60$), Me [Q25; Q75]

Метаболіти кишкової мікрофлори на X добу РВІ		Частота випорожнень на X добу РВІ		
		1-3 рази (n=46)	4-5 рази (n=14)	P Манна-Уїтні
Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		640,08 [379,01; 811,19]	335,03 [232,23; 747,37]	$p = 0,11$
Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова (С2)	577,91 [358,65; 763,09]	292,10 [230,80; 698,43]	$p = 0,18$
	Пропіонова (С3)	33,68 [17,13; 85,00]	5,99 [0,00; 42,56]	$p = 0,01$
	Масляна (С4)	0,13 [0,00; 4,12]	0,37 [0,00; 1,43]	$p = 0,59$
Анаеробний індекс		0,093 [0,032; 0,214]	0,018 [0,004; 0,146]	$p = 0,04$

Також, кореляційний аналіз (табл 5.8) показав, що починаючи вже з гострого періоду хвороби зі зниженням функціональної активності анаеробних сахаролітичних бактерій асоціювалася більша тривалість діарейного синдрому у дітей з РВІ: достовірні зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між тривалістю діареї та концентраціями пропіонової кислоти у фекаліях та АІ на II-III добу РВІ ($r = -0,59$ та $r = -0,64$, $p < 0,05$, відповідно).

Крім того, подальший аналіз продемонстрував, що діти, в яких нормалізація випорожнень відбулася протягом 5 діб від початку хвороби (табл. 5.11), мали в 2,4 та 1,4 рази вищі показники сумарного пулу КЖК на II-III та V добу хвороби, відповідно, порівняно з хворими, тривалість діареї в яких дорівнювала чи перевищувала 6 діб ($p < 0,05$). Різниця в кількості КЖК переважно була зумовлена відмінністю концентрацій С2 ($p < 0,05$ на V добу РВІ) та, більшою мірою, С3, яка в хворих з короткотривалою діареєю (≤ 5 діб) відповідала віковій нормі (навіть, дещо її перевищуючи) та складала 118,26 [61,97; 126,40] мкмоль/л та 124,95 [97,95; 184,56] мкмоль/л на II-III та V добу хвороби, відповідно, перевищуючи аж у 25 та

20 разів, відповідно, показники хворих з тривалішим діарейним синдромом (≥ 6 діб) ($p < 0,01$). Крім того, в даній групі хворих з перших днів РВІ (на II-III добу) та в період розпалу хвороби (на V добу) спостерігалися нормальні значення АІ для даного віку, які в 11,1 та 8,7 разів, відповідно, перевищували показники дітей з тривалим діарейним синдромом ($p < 0,01$), що свідчило на користь відсутності в них суттєвих порушень інфраструктури мікробіоцинозу кишечника.

Таблиця 5.11 – Порівняльна характеристика тривалості діареї у дітей з РВІ залежно від показників метаболічної активності кишкової мікрофлори в гострий період РВІ, (n=60), Me [Q25; Q75]

Метаболіти кишкової мікрофлори		Тривалість діареї, діб			
		До 6 діб (n=8)	≥ 6 діб (n=52)	P Манна-Уїтні	
II-III доба	Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		749,68 [331,00; 1402,70]	316,28 [249,29; 542,85]	p =0,04290
	Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова	631,42 [267,90; 1229,69]	315,27 [224,54; 472,19]	p =0,07142
		Пропіонова	118,26 [61,97; 126,40]	4,68 [1,43; 15,39]	p =0,00002
		Масляна	0,03 [0,00; 1,13]	0,00 [0,00; 0,00]	p =0,11390
	Анаеробний індекс		0,145 [0,100; 0,187]	0,013 [0,003; 0,057]	p =0,00060
V доба	Сумарний пул КЖК, мкмоль/л		569,42 [492,69; 1081,11]	393,94 [172,54; 581,20]	p =0,00679
	Концентрація окремих КЖК, мкмоль/л	Оцтова	428,85 [396,02; 896,55]	388,17 [158,46;543,98]	p =0,04931
		Пропіонова	124,70 [97,95; 184,56]	6,22 [2,16; 22,80]	p =0,00002
		Масляна	6,18 [0,00; 6,57]	0,00 [0,00; 1,10]	p =0,16469
	Анаеробний індекс		0,226 [0,206; 0,268]	0,026 [0,007; 0,077]	p =0,00022

5.4 Можливості прогнозування тривалості діарейного синдрому у дітей з РВІ за результатами вивчення рівню КЖК у фекаліях

Оскільки зниження концентрації пропіонової кислоти у фекаліях та АІ виступали найбільш ранніми та чутливими маркерами тривалої діареї при РВІ

(коефіцієнт детермінації $R^2 > 0,5$) саме ці показники були використані для аналізу прогностичного впливу метаболічної активності кишкової мікрофлори в гострий період РВІ на тривалість діареї. Для цього ми побудували дві моделі простої парної регресії, за допомогою яких можна визначити тривалість діареї у хворих з ротавірусним гастроентеритом, знаючи рівень СЗ або значення АІ на II-III добу хвороби.

На рис. 5.11 показана тривалість діарейного синдрому при РВІ залежно від концентрації СЗ у фекаліях на II-III добу хвороби ($r = -0,59$, $p < 0,05$). Виявлену залежність можна описати рівнянням парної лінійної регресії:

$$y = 9,61 - 0,048x, \quad (5.1)$$

де y – тривалість діареї (дів), x – концентрація СЗ у фекаліях на II-III добу РВІ (мкмоль/л).

Таким чином, при зниженні концентрації СЗ у фекаліях на II-III добу РВІ на 20,6 мкмоль/л слід очікувати збільшення тривалості діареї на 1 добу.

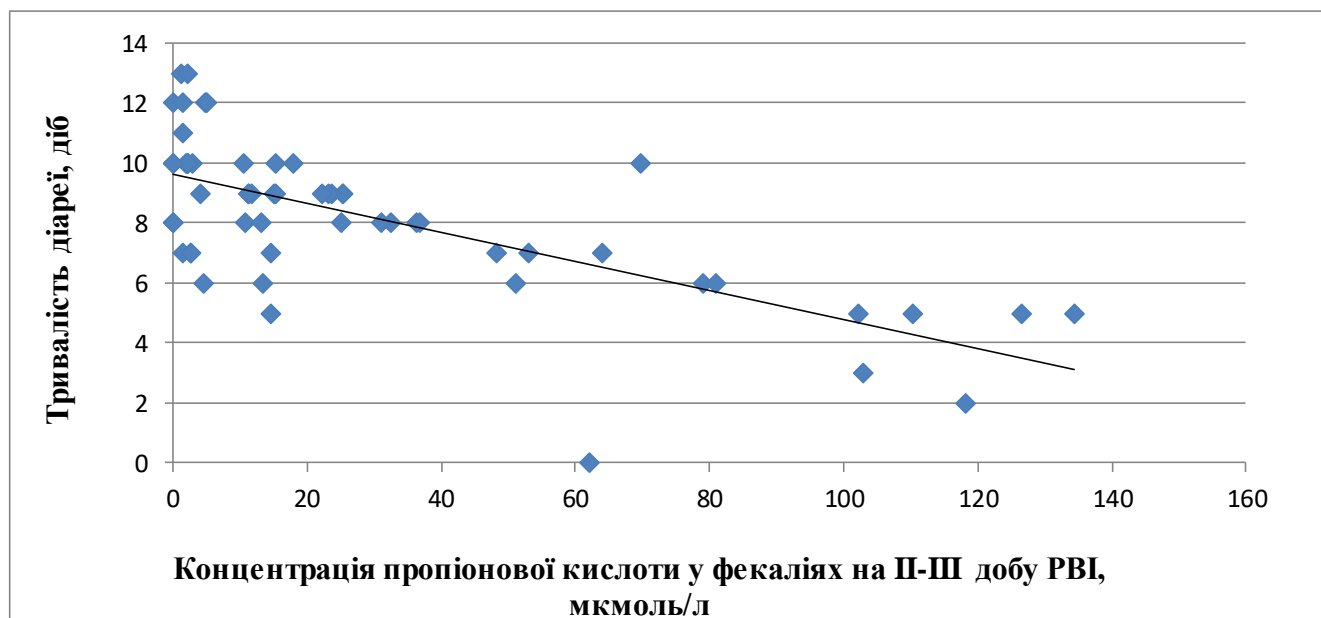


Рис. 5.11 – Залежність тривалості діарейного синдрому від концентрації пропіонової кислоти у фекаліях на II-III добу РВІ (r Спірмена = $-0,59$, $p < 0,05$, $n = 58$).

Статистично достовірний зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між тривалістю ротавірусної діареї та значенням АІ на II-III добу хвороби ($r=-0,64$; $p<0,05$) може бути описаний наступним рівнянням лінійної парної регресії:

$$y=9,47-20,65 x, \quad (5.2)$$

де y – тривалість діареї (діб), x – значення АІ на II-III добу РВІ.

Дана залежність представлена у вигляді лінійної функції на рис. 5.12, з якого видно, що зниження АІ на 0,05 асоційоване зі збільшенням тривалості ротавірусної діареї на 1 добу. При цьому величина АІ визначає 52% дисперсії значень тривалості діареї.

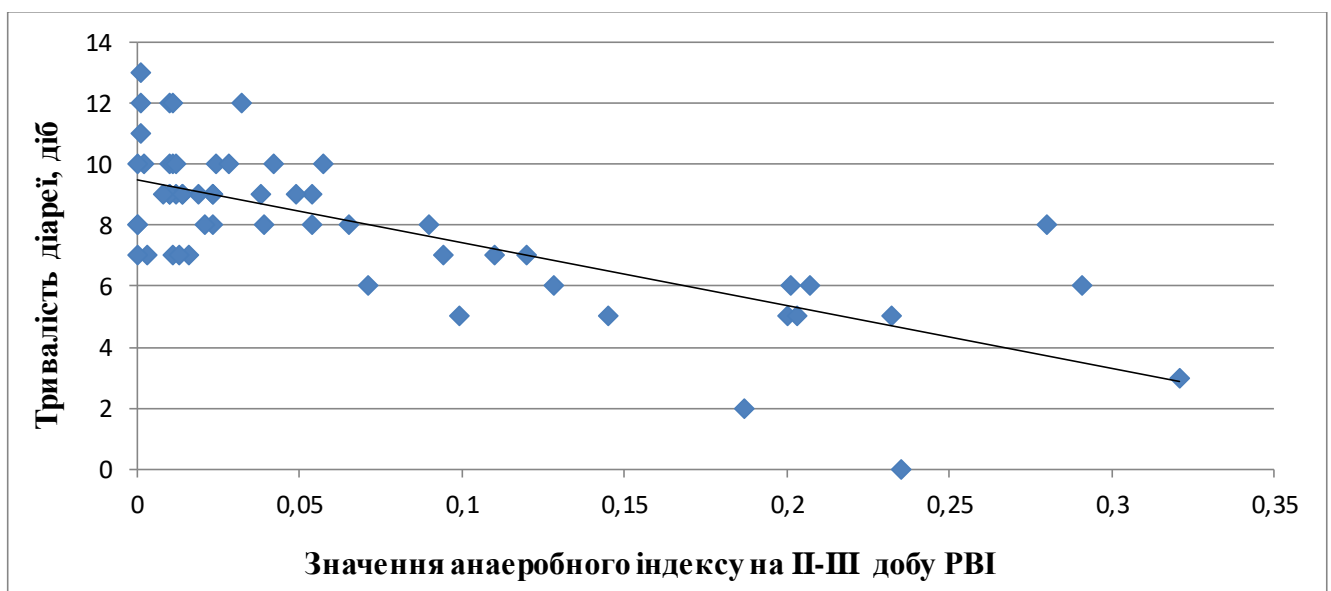


Рис. 5.12 – Залежність тривалості діарейного синдрому від значень анаеробного індексу на II-III добу РВІ (r Спірмена= $-0,64$, $p<0,05$, $n=57$).

Отже, за допомогою зазначених рівнянь, знаючи концентрацію пропіонової кислоти у фекаліях чи значення АІ на II-III добу РВІ, можна визначити вірогідну тривалість діарейного синдрому в дітей віком 1-24 міс.

З метою наочної демонстрації можливості застосування вище описаних рівнянь простої парної регресії для визначення тривалості діарейного синдрому у дітей з РВІ наводимо **другий клінічний приклад**:

Дитина Я., віком 8 міс. (історія хвороби №6122) знаходилася на стаціонарному лікуванні в кишковому відділенні КНП «ОІКЛ» ЗОР 03.11.2019 по 12.11.2019 з

діагнозом: «Ротавірусна інфекція середнього ступеню тяжкості, неускладнений перебіг».

Поступила в лікарню на другу добу хвороби зі скаргами матері на багаторазове блювання, підвищення температури тіла до 38,7°C, рідкі водянисті випорожнення три рази на добу, слабкість, відсутність апетиту, відмову від пиття, кишкові кольки, здуття живота.

З анамнезу відомо, що дитина від другої вагітності, що перебігала без ускладнень, других пологів. Пологи фізіологічні в терміні гестації 38 тижнів. Дитина з народження перебуває на грудному вигодовуванні. З перенесених захворювань: ГРВІ. Спадковий анамнез не обтяжений.

Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан середнього ступеню важкості за рахунок зневоднення I ступеню, інтоксикації. Температура тіла 38,5°C. Дитина в'яла, сонлива. Шкіра фізіологічного кольору, помірно зволожена, гаряча на дотик. Тургор шкіри помірно знижений. Еластичність збережена. Слизова болонка ротової порожнини рожева, чиста, волога. Язик обкладений білим нашаруванням, сухий. Задня стінка глотки помірно гіперемійована. Дихання пуерильне, хрипів немає. ЧД 32 на хв. Тони серця звучні, ритмічні, ЧСС 123 уд/хв. Живіт здутий, доступний глибокій пальпації, бурчить в навколо пупковій ділянці при пальпації. Печінка не збільшена. Випорожнення рідкі водянисті піністі, жовтого кольору з кислим запахом, без патологічних домішок. Діурез збережений.

В стаціонарі було призначено лікування: збереження грудного вигодовування, оральна регідратація глюкозо-сольовими розчинами, ентеросорбент, пробіотик, препарат симетикону з метою зменшення проявів метеоризму.

В динаміці на тлі терапії, що проводилася, стан дитини покращувався поступово: протягом перших трьох діб в стаціонарі зберігалася фебрильна температура тіла, дитина була в'ялою, капризною, апетит був значно знижений. Блювання продовжувалося дві доби з максимальною виразністю (7 разів на добу) на третій день хвороби. Водянисті випорожнення у великій кількості (з частотою 2-3 рази на добу) спостерігалися протягом перших чотирьох діб хвороби, набуваючи в динаміці калового характеру, проте залишаючись рідкими з появою

домішок слизу та зелені до дев'ятої доби РВІ. Явища метеоризму та флатуленції різного ступеню виразності зберігалися протягом всього цього часу.

На десяту добу хвороби дитина була виписана зі стаціонару в задовільному стані. На момент виписки випорожнення 1-2 рази на добу густої кашкоподібної консистенції без патологічних домішок.

Паралельно із загально-клінічними методами обстеження, в динаміці РВІ (на III, V та X добу) дитині проведено визначення основних метаболітів кишкової мікрофлори методом рідинної хроматографії, а саме: визначення загального пулу КЖК у фекаліях, концентрацій оцтової (C2), пропіонової (C3), масляної (C4) кислот у фекаліях та вираховані значення анаеробного (структурного) індексу (AI). Отримані наступні результати:

Сумарна концентрація КЖК у фекаліях: III доба – 207,6 мкмоль/л; V доба – 456,4 мкмоль/л; X доба – 1683,13 мкмоль/л;

Концентрація оцтової кислоти (C2) у фекаліях: III доба – 203,5 мкмоль/л; V доба – 448,9 мкмоль/л; X доба – 1673,3 мкмоль/л;

Концентрація пропіонової кислоти (C3) у фекаліях: III доба – 4,03 мкмоль/л; V доба – 2,2 мкмоль/л; X доба – 9,8 мкмоль/л;

Масляна кислота (C4) протягом всього періоду хвороби у фекаліях не визначалася (0 мкмоль/л).

AI: III доба – 0,019; V доба – 0,005; X доба – 0,006;

Оскільки в ході нашого дослідження було виявлено, що серед всіх показників стану кишкової мікрофлори найбільш ранніми та чутливими маркерами тривалого діарейного синдрому при РВІ є концентрація пропіонату (C3) у фекаліях та значення AI на II-III добу хвороби, для прогнозування тривалості ротавірусної діареї в даної дитини ми використали дві моделі парної лінійної регресії, що описують залежність тривалості діарейного синдрому від концентрації C3 у фекаліях та AI в зазначені терміни хвороби.

$$1) \quad y = 9,61 - 0,048x,$$

де y – тривалість діареї (днів), x – концентрація C3 у фекаліях на II-III добу РВІ, мкмоль/л.

Підставивши концентрацію СЗ у фекаліях на II-III добу РВІ 4,03 мкмоль/л, отримали наступний результат:

$$y=9,61-0,048 \times 4,03=9,4$$

Тобто, за даним регресійним рівнянням тривалість діареї складе 9 діб;

$$2) \quad y=9,47-20,65 \times x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – значення АІ на II-III добу РВІ.

Знаючи величину АІ на II-III добу хвороби (0,019), підставляємо її в рівняння та отримуємо:

$$y=9,47-20,65 \times 0,019=9,08$$

Тобто, за даним регресійним рівнянням тривалість діареї складе 9 діб. Як видно з клінічного прикладу, у даної пацієнтки діарейний синдром тривав саме 9 діб.

Таким чином, математично вираховані значення тривалості ротавірусної діареї (9 діб за обома рівняннями) повністю співпадають з реальною тривалістю рідких випорожнень в пацієнтки Я., що засвідчує релевантність даних моделей простої лінійної регресії для прогнозування тривалості діарейного синдрому при РВІ у дітей віком 1-24 міс.

Резюме

У дітей раннього віку з РВІ вже з перших діб хвороби спостерігається зниження ферментативної активності сахаролітичних бактерій виражене в збіднінні загального пулу КЖК (ацетату, пропіонату, бутирату), що має більшу виразність в гострий період – з II-III до V доби, включно, та проявляється втричі та вдвічі нижчими значеннями сумарної концентрації летких кислот відносно здорових дітей, відповідно ($p<0,01$), з деяким підвищенням показників в реконвалесцентний період ($p<0,01$ відносно II-III та V доби), проте без повної нормалізації ($p<0,01$ відносно здорових дітей на X добу хвороби). На тлі достовірного зменшення концентрацій кожної КЖК (ацетату, пропіонату, бутирату) в динаміці хвороби ($p<0,01$ відносно здорових дітей на II-III, V та X добу),

найвагоміше знижуються рівні пропіонату та, особливо, бутирату, які навіть в реконвалесцентний період складають лише 1/3 та 1/128 частку від рівню С3 та С4 здорових дітей, відповідно. Протягом всього терміну ротавірусного гастроентериту визначається зниження АІ: в 5 разів порівняно зі здоровими дітьми в гострий період хвороби ($p < 0,01$) та відсутність його нормалізації на Х добу РВІ ($p < 0,01$ відносно групи порівняння).

В усіх вікових групах дітей з РВІ відмічається зниження ферментативної активності кишкових бактерій в гострий період ротавірусного гастроентериту, про що свідчить зниження як сумарної кількості КЖК, так і концентрацій всіх кислот (С2, С3 та С4) окремо ($p > 0,05$ відносно здорових дітей відповідного віку) з III до V доби включно, без достовірної різниці в підгрупах за віком ($p > 0,05$ за критерієм Краскелла-Уоллеса). Вікова різниця показників проявляється лише в період реконвалесценції (на Х добу) між дітьми перших 6-ти місяців життя, що мають монотонно низькі рівні всіх кишкових метаболітів, та хворими другого року, в яких в даний термін хвороби має місце вже поступове відновлення функціонального стану мікробіоти кишечника ($p < 0,05$).

Найбільш глибокі зміни функціональної активності кишкової мікрофлори при РВІ відбуваються в дітей перших 6-ти місяців життя, що проявляється найбільшим зниженням в них як сумарної концентрації КЖК, так і кожної кислоти окремо ($p < 0,01$ відносно здорових дітей відповідного віку) протягом всього періоду РВІ, порівняно з іншими віковими категоріями дітей.

З перших днів РВІ та до періоду реконвалесценції виразність проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів корелює зі ступенем порушення ферментації олігосахаридів кишковими бактеріями: рівень неперетравлених цукрів у фекаліях $> 0,5\%$ асоціюється з нижчими в 2, 1,8 та 1,7 разів загальними концентраціями КЖК на II-III, V та X добу хвороби, відповідно ($p < 0,05$), за рахунок зниження, переважно, оцтової та пропіонової кислот, порівняно з дітьми з незначними показниками проби Бенедикта – $\leq 0,5\%$ ($p < 0,05$). На виразність порушень метаболізму вуглеводів у кишечнику в ранні терміни РВІ та період розпалу хвороби впливає ступінь порушення мікроекологічної рівноваги кишечника в бік зниження його

анаеробіозу: підвищення рівню неперетравлених цукрів у фекаліях $>0,5\%$ асоціюється з в 3 та 5 разів нижчими показниками АІ на третю та п'яту добу, відповідно, ніж при мінімальній їх екскреції з фекаліями ($\leq 0,5\%$) ($p < 0,05$) та більш, ніж в 10 разів нижчим АІ, ніж в здорових дітей ($p < 0,01$).

Вплив функціональної активності кишкової мікробіоти на виразність ротавірусної діареї проявляється з V доби РВІ, про що свідчить в 1,6 та 2,5 рази вищий загальний рівень КЖК у дітей з добовою частотою діареї 1-3 рази на добу відносно хворих з середньою (4-5 разів на добу) та значною (6 та більше разів) виразністю діарейного синдрому ($p < 0,05$ та $p < 0,01$, відповідно), а також різниця концентрацій оцтової та пропіонової кислот в даних групах хворих ($p < 0,05$ за критерієм Краскелла-Уоллеса).

Найбільш ранніми та чутливими маркерами тривалої ротавірусної діареї за нашими даними виявилися показники концентрацій пропіонової кислоти у фекаліях та значення АІ на II-III добу хвороби. При зниженні концентрації СЗ у фекаліях на II-III добу РВІ на 20,6 мкмоль/л або при зниженні АІ на 0,05 має місце збільшення тривалості діареї на 1 добу, що було підтверджено демонстрацією клінічного прикладу з використанням двох прогностичних формул лінійної регресії: $y = 9,61 - 0,048x$ для СЗ і $y = 9,47 - 20,65x$ для АІ.

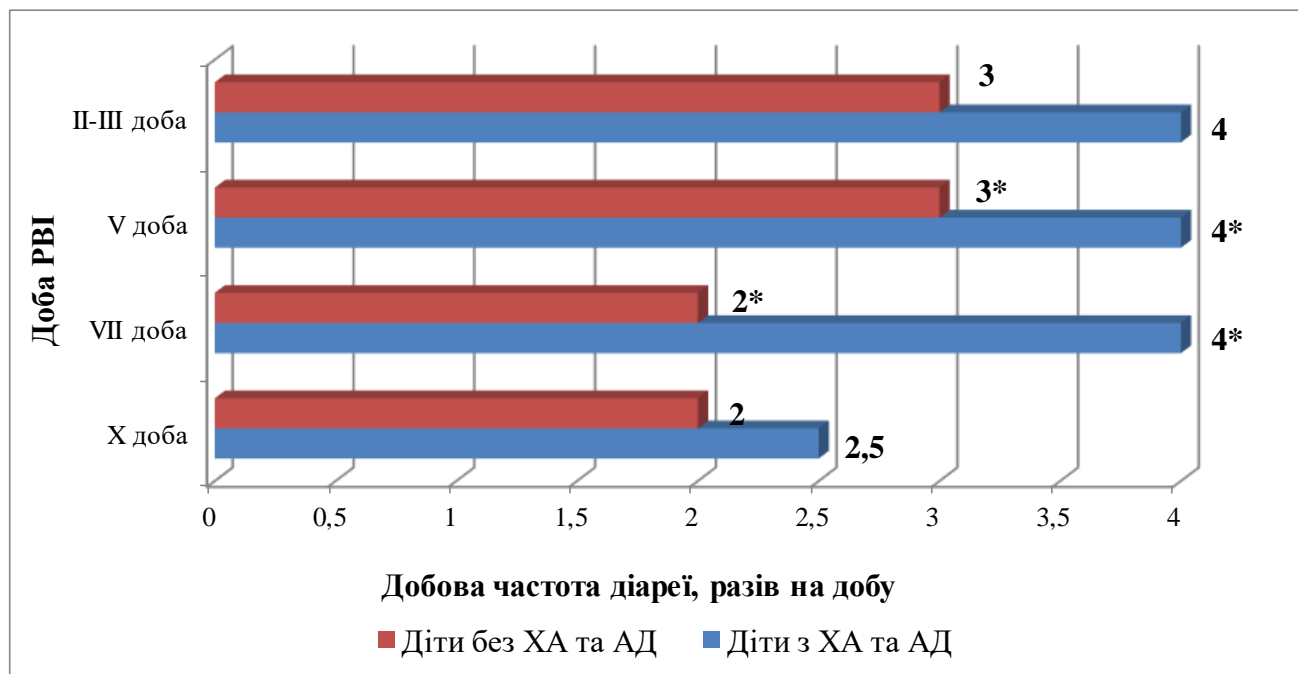
Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [170-175].

РОЗДІЛ 6

ФАКТОРИ ВПЛИВУ НА ВИРАЗНІСТЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПРОЯВІВ СИНДРОМУ МАЛЬАБСОРБЦІЇ ВУГЛЕВОДІВ У ДІТЕЙ З РОТАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

6.1 Вплив алергічної патології на клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей в динаміці ротавірусної інфекції

Порівняльний аналіз тяжкості перебігу РВІ за шкалою *Vezi kari* у дітей залежно від наявності алергічної патології показав, що хворі з АД та ХА частіше переносили РВІ в тяжкій формі – 80% (16 дітей), проти 65% (26 дітей) в підгрупі з необтяженим алергологічним анамнезом (проте, без достовірної різниці показників). При цьому, в ході порівняльної оцінки клінічних симптомів ротавірусного гастроентериту, які враховуються при визначенні ступеню тяжкості за шкалою *Vezi kari*, ми не виявили статистично значущої різниці у виразності та тривалості блювання та лихоманки в зазначених підгрупах хворих. Проте, діти з супутньою алергічною патологією мали тяжчі прояви діарейного синдрому в період розпалу РВІ. Як видно з рисунку 6.1, вже на III добу в них спостерігалася тенденція до більшої добової частоти діареї. Достовірну ж різницю показників було зареєстровано з V до VII доби хвороби, включно, коли в пацієнтів з супутньої ХА та АД відмічалися рідкі випорожнення з частотою 4,00 [3,50; 7,00] та 4,00 [2,00; 5,50] разів на добу, відповідно, проти 3,00 [2,00; 4,00] та 2,00 [2,00; 4,00] разів на добу в дітей без алергічної патології ($p < 0,05$). На початку другого тижня хвороби добова частота рідких випорожнень в пацієнтів обох підгруп, що мали прояви діареї в зазначені строки, хоча і практично не відрізнялася ($p > 0,05$), проте частка дітей, в яких на X день РВІ зберігалася діарея, була втричі більшою в підгрупі хворих з алергічною патологією, складаючи 55,0% (11 дітей), проти 17,5% (7 дітей) ($\chi^2=8,78$, $p=0,003$), і тривалість діарейного синдрому у дітей з ХА та АД була в 1,3 рази вищою, ніж в хворих без зазначеної коморбідної патології – 10,00 [9,00; 12,00] діб, проти 7,50 [6,00; 9,00] діб, відповідно ($p < 0,05$).



Примітка: * - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 6.1 – Порівняльна характеристика частоти рідких випорожнень у дітей з ХА й АД та без них в динаміці РВІ.

Треба зазначити, що в першій підгрупі дітей абсолютна більшість хворих (17 – 85,%) поряд із діареєю мали такі клінічні ознаки синдрому мальабсорбції вуглеводів, як метеоризм та флатуленція, а майже кожна друга дитина (9 – 45,0%) страждала на кишкові кольки впродовж РВІ. В хворих з необтяженим алергологічним анамнезом метеоризм з флатуленцією та нападоподібний абдомінальний біль спостерігалися лише в 52,5% (21 дитина) та 25,0% (10 дітей) випадків, відповідно, тобто в 1,6 ($\chi^2=4,75$, $p=0,0294$) та 1,8 ($\chi^2=4,10$, $p=0,0428$) рази рідше, відповідно, порівняно з першою підгрупою хворих.

Отже, серед клінічних проявів РВІ діти з ХА та АД мали більш виразні ознаки саме синдрому мальабсорбції вуглеводів, а саме: більш тяжку в період розпалу хвороби (з V до VII доби, включно) та тривалішу діарею, вищу частоту розвитку метеоризму, флатуленції та кишкових кольок.

Оцінивши провідні клінічні симптоми РВІ та прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів, зокрема, у дітей залежно від наявності алергічної патології, на

наступному етапі ми провели порівняльний аналіз лабораторних параметрів даного синдрому у дітей двох вище зазначених підгруп.

Як видно з табл. 6.1, загальний рівень нерозщеплених цукрів у фекаліях хворих із супутньою ХА та АД та без подібних проявів вже в перші дні РВІ значно підвищувався.

Таблиця 6.1 – Порівняльна характеристика основних лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ у дітей з ХА й АД та без них, Me [Q₂₅; Q₇₅]

		Діти без ХА та АД	Діти з ХА та АД	Р Манна-Уїтні
Загальний рівень вуглеводів у фекаліях, %	II-III доба	0,50 [0,20; 1,00]*	1,50 [0,65; 1,87]*	p=0,004628
	V доба	0,50 [0,50; 1,00]*	1,65 [0,62; 1,75]*	p=0,002606
	VII доба	0,45 [0,40; 1,50]	1,00 [0,40; 1,65]	p=0,082909
	X доба	0,45 [0,20; 1,25]	0,62 [0,30; 1,65]	p=0,330933
	Макс.	0,75 [0,50; 1,50]*	1,75 [1,65; 2,00]*	p=0,012656
Лактоза фекалій, «+»	II-III доба	1,00 [0,50; 2,00]*	3,00 [1,50; 4,00]*	p=0,003343
	V доба	1,00 [1,00; 3,00]*	2,50 [1,50; 4,00]*	p=0,012137
	VII доба	1,50 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 4,00]	p=0,334664
	X доба	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 3,50]	p=0,200186
	Макс.	2,00 [1,00; 3,00]*	3,00 [2,00; 4,00]*	p=0,011406
рН фекалій	II-III доба	5,89 [5,41; 6,22]	5,59 [5,03; 5,89]	p=0,098170
	V доба	5,671 [5,16; 6,22]	5,66 [4,98; 5,98]	p=0,387955
	VII доба	5,68 [5,29; 6,83]	5,46 [4,74; 6,27]	p=0,341332
	X доба	5,60 [5,23; 6,49]	5,60 [5,36; 5,87]	p=0,695035
	Мін.	5,25 [4,92; 5,57]	5,34 [5,00; 5,60]	p=0,777742

Примітка: * - p<0,05 – достовірна різниця показників у групах за критерієм Манна-Уїтні.

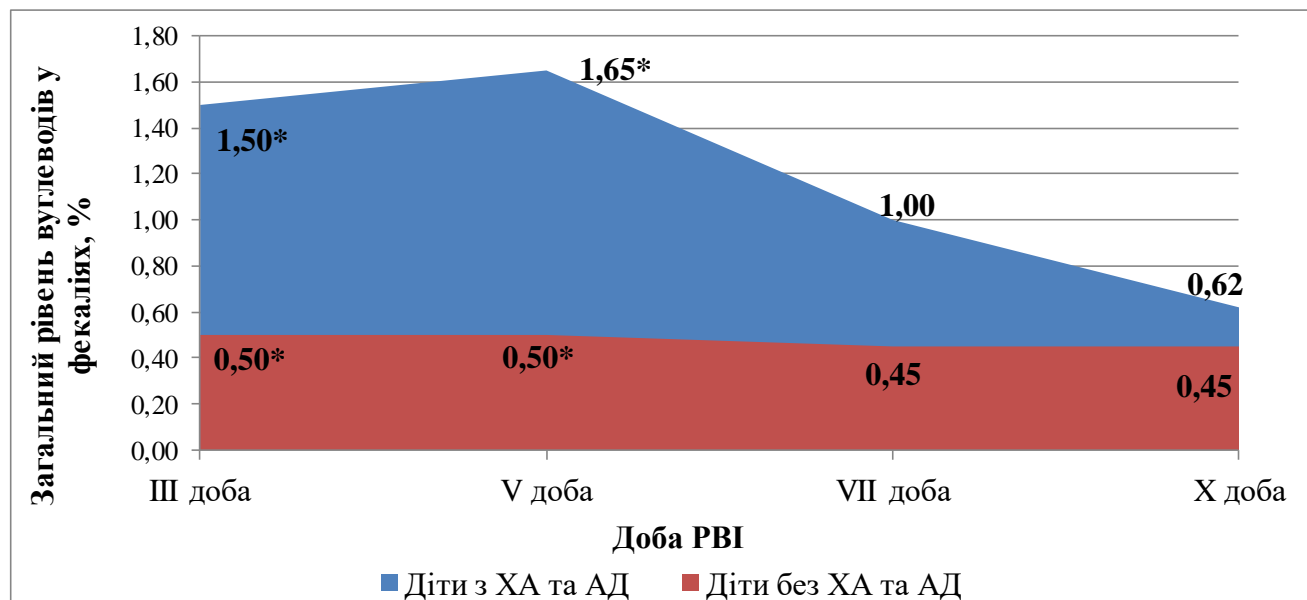
Порівняльний же аналіз даних показників в динаміці РВІ в підгрупах показав, що більш виразне порушення метаболізму вуглеводів у кишечнику мало місце у дітей з алергічною патологією: на III та V день РВІ діти першої підгрупи мали в 3 та 3,3 рази вищі рівні неперетравлених цукрів у фекаліях, ніж пацієнти другої

підгрупи ($p < 0,01$) з поступовим зменшенням різниці наприкінці першого тижня хвороби ($p > 0,05$) (рис. 6.2).

Загалом, максимальні рівні нерозщеплених вуглеводів в калі зафіксовані впродовж всього терміну РВІ у хворих, що страждали на ХА та/чи АД – в 2,3 рази перевищували даний показник дітей без супутньої алергічної патології ($p < 0,01$).

Звертає увагу аналогічна закономірність в різниці рівнів екскретованої лактози в калі у дітей із зазначеною коморбідною патологією та без неї в гострий період РВІ. Так, за наявності супутньої ХА та АД у хворих на III та V добу РВІ спостерігалися в 3 та в 2,5 рази вищі значення проби Мальфатті ($p < 0,01$; $p < 0,05$, відповідно). Більш виразне порушення ферментації лактози в кишечнику в даній підгрупі дітей зберігалось до другого тижня хвороби та виражалося у вдвічі вищому рівні лактози в зразках фекалій, ніж у хворих без алергії на X добу РВІ.

При цьому, порівняльний аналіз кислотності фекалій у дітей в двох зазначених підгрупах в динаміці хвороби не показав статистично значущої різниці показників.



Примітка: * - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм Манна-Уїтні.

Рисунок 6.2 – Порівняльна характеристика загального рівню вуглеводів у фекаліях у дітей з ХА й АД та без них.

За літературними даними одним з лабораторних показників супутньої алергічної патології є підвищення рівня Ig E. І дійсно, результати визначення

загального Ig E в сироватці крові методом ІФА свідчили, що 45% дітей із супутньою алергічною патологією мали підвищений рівень загального Ig E, тоді як в жодної дитини з необтяженим алергологічним анамнезом рівень даного показника не перевищував максимально допустимих вікових значень (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Розподіл дітей в підгрупах з алергічною патологією та без неї залежно від рівню загального Ig E в сироватці крові

Група	Ig E >46 IU/ml	Ig E <46 IU/ml
Діти з АД та ХА (20)	9	11
Діти без алергічної патології (40)	0	40

Проведений нами порівняльний аналіз виразності основних лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусного гастроентериту в хворих із супутніми ХА та/або АД з підвищеним та нормальним рівнем загального Ig E в крові показав відсутність статистично значущої різниці загальної кількості вуглеводів у фекаліях, рівню нерозщепленої лактози у фекаліях, а також рН фекалій на всіх етапах хвороби (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Порівняльна характеристика основних лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ у дітей з ХА й АД залежно від рівню загального Ig E в сироватці крові, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Лабораторні показники синдрому мальабсорбції вуглеводів		Діти з алергією без підвищення Ig E в крові (n=11)	Діти з алергією з підвищенням Ig E в крові (n=9)	P Манна-Уїтні
1		2	3	4
Загальний рівень вуглеводів у фекаліях, %	III доба	1,50 [0,50; 1,75]	1,37 [0,62; 1,87]	P=0,962567
	V доба	1,50 [0,40; 1,65]	1,70 [1,00; 2,00]	p=0,114467
	VII доба	1,00 [0,40; 1,50]	1,65 [1,65; 2,00]	p=0,062718
	X доба	0,40 [0,20; 1,50]	1,32 [0,40; 1,75]	p=0,151737
	Макс.	1,65 [0,40; 2,00]	1,87 [1,65; 2,00]	p=0,132118

Продовження таблиці 6.3

1		2	3	4
Лактоза фекалій, «+»	III доба	3,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,50; 3,50]	p=0,814809
	V доба	2,00 [1,00; 4,00]	2,50 [2,00; 4,00]	p=0,756444
	VII доба	1,00 [1,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	p=0,234266
	X доба	1,00 [1,00; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	p=0,467855
	Макс.	3,00 [1,00; 4,00]	3,00 [3,00; 4,00]	p=0,467855
рН фекалій	III доба	5,72 [4,78; 6,04]	5,49 [5,13; 6,05]	p=0,878477
	V доба	5,39 [4,61; 5,80]	5,82 [5,12; 6,64]	p=0,217563
	VII доба	5,32 [4,60; 6,67]	5,84 [5,32; 6,70]	p=0,234266
	X доба	5,40 [4,87; 5,70]	5,77 [5,55; 6,50]	p=0,061001
	Мін.	5,33 [4,54; 5,66]	5,37 [5,08; 5,60]	p=0,704504

6.2 Вплив алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 на клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

Порівняльний аналіз розподілу генотипів енхансеру гену лактази МСМ6 в основній групі та групі порівняння №2 показав, що як серед дітей з РВІ, так і серед дітей без інфекційної патології ШКТ найрідше зустрічався генотип Т/Т, асоційований з персистенцією лактази – у 11,7% та 6,7%, відповідно (табл. 6.4). Не спостерігалось й достовірної різниці між частотою реєстрації гетерозиготного варіанту С/Т гену МСМ6 в положенні 13910 в групах ($p > 0,05$). Проте, діти-носії генотипу С/С достовірно частіше зустрічалися серед пацієнтів без РВІ ($p < 0,05$).

Таблиця 6.4 – Порівняльна оцінка розподілу дітей основної групи та групи порівняння залежно від поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6

Показник	Діти без РВІ (n=30)	Діти з РВІ (n=60)	P (за критерієм F)
Генотип Т/Т	2 (6,7 %)	7 (11,7%)	p= 0,7122
Генотип С/Т	11 (36,6 %)	35 (58,3%)	p= 0,0735
Генотип С/С	17 (57,7%)	18 (30%)	p= 0,0214

За допомогою визначення точного критерію Фішера ми провели аналіз впливу алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 на тяжкість перебігу РВІ (що оцінювали за шкалою Vezikari). В табл. 6.5 показано, що як в гомозигот за домінантним алелем (Т/Т), так і в гомозигот за рецесивним алелем (С/С), а також в гетерозигот (С/Т), спостерігався переважно тяжкий перебіг хвороби, відмічений більш ніж в половині дітей в кожній з підгруп. При цьому, не було виявлено жодної залежності між тяжкістю РВІ та генотипом гену МСМ6 у хворих ($p>0,05$).

Таблиця 6.5 – Залежність тяжкості перебігу РВІ за шкалою Vezikari від алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6

Ступінь тяжкості за шкалою Vezikari	Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 (n (% в групі))			P ₁	P ₂	P ₃
	T/T (n=7)	C/T (n=36)	C/C (n=17)			
Нетяжкий (n=18)	1 (5,5%)	10 (55,6%)	7 (38,9%)	p= 0,2182	p= 0,4138	p= 0,2525
Тяжкий (n=42)	6 (14,3%)	26 (61,9%)	10 (23,8%)			

Примітка: P₁ – різниця показників між групами з генотипом Т/Т та С/С за критерієм Фішера (F); P₂ – різниця показників між групами з генотипом Т/Т та С/Т за критерієм Фішера (F); P₃ – різниця показників між групами з генотипом С/Т та С/С за критерієм Фішера (F).

На наступному етапі ми оцінили частоту реєстрації та ступінь виразності й тривалість основних клінічних симптомів мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ з різними генотипами гену МСМ6. Встановлено, що діарея зустрічалася з майже однаковою частотою в дітей кожної з підгруп (табл. 6.6), незалежно від генотипу ($p>0,05$). Крім того, з табл. 6.7 видно, що статистично не відрізнялися й показники максимальних значень добової частоти рідких випорожнень, зареєстрованих протягом всього терміну хвороби в дітей ($p>0,05$), а також тривалість діарейного синдрому ($p>0,05$).

Оскільки SNP С/Т-13910 МСМ6-гену відповідає за активність ферменту лактази в тонкому кишківнику, та, відповідно, може впливати на виразність вторинної гіполактазії, що виникає внаслідок ураження ентероцитів тонкої кишки ротавірусом, особливу увагу в ході нашого дослідження було приділено вивченню

клінічних проявів саме синдрому мальабсорбції вуглеводів (одним з компонентів якого є лактазна недостатність), таких як осмотична діарея, метеоризм, флатуленція, кишкові кольки, а також оцінці лабораторних ознак даного синдрому у дітей залежно від варіанту алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6.

Оскільки а ні максимальні прояви діареї, а ні її тривалість (табл 6.7) статистично не відрізнялися залежно від генотипу енхансера гену лактази, ми додатково провели порівняльний аналіз виразності діарейного синдрому в динаміці ротавірусного гастроентериту в трьох підгрупах дітей з різним генотипом гену МСМ6.

Таблиця 6.6 – Порівняльна оцінка частоти виникнення основних клінічних симптомів РВІ в групах дітей залежно від поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6

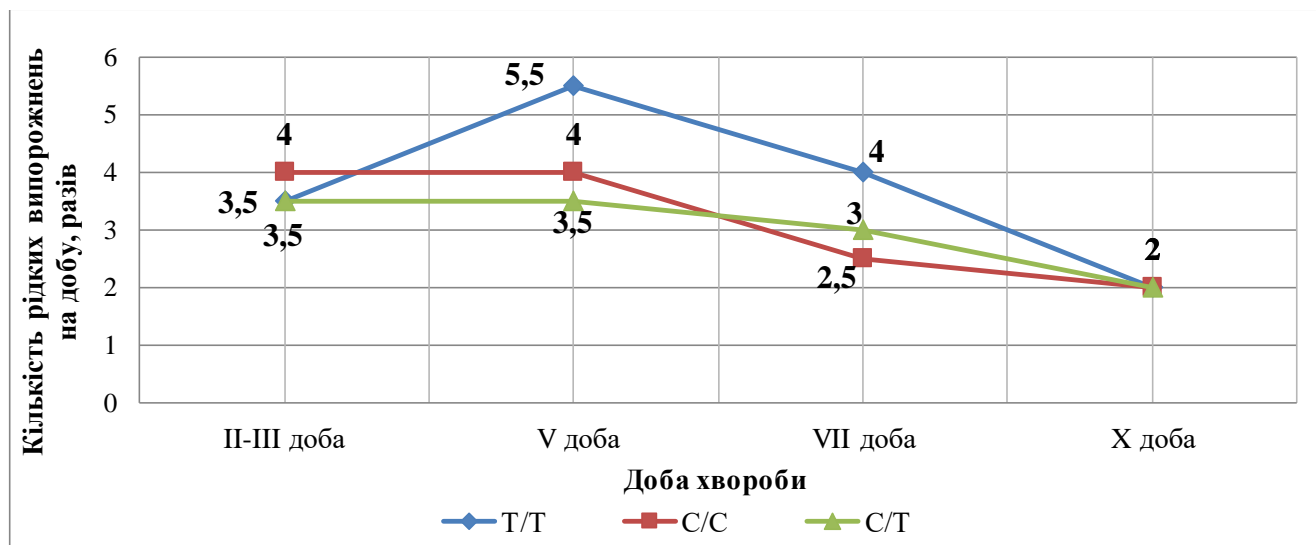
Клінічний прояв РВІ	Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 (n (% в групі))			P ₁	P ₂	P ₃
	T/T (n=7)	C/T (n=36)	C/C (n=17)			
Діарея	7 (100%)	36 (100%)	16 (94,1%)	-	-	-
Кишкові кольки	3 (42,9%)	10 (27,8%)	6 (35,3%)	p=0,9077	p=0,7300	p=0,5780
Метеоризм	4 (57,1%)	23 (63,8%)	11 (64,7%)	p=0,9077	p=0,9287	p=0,8034

Примітка: P₁ – різниця між групами з генотипом T/T та C/C за критерієм Фішера (F); P₂ – різниця між групами з генотипом T/T та C/T; P₃ – різниця між групами з генотипом C/T та C/C.

Таблиця 6.7 – Порівняльна характеристика виразності та тривалості діарейного синдрому при РВІ в групах дітей залежно від поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6

Клінічні прояви РВІ	Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6			P Краскелла-Уоллеса
	C/C (n=17)	C/T (n=36)	T/T (n=7)	
Тривалість діареї, днів	8,00 [5,00; 9,00]	8,50 [7,00; 10,00]	9,00 [8,00; 10,00]	p=0,3073
Максимальна частота випорожнень за добу, разів	7,00 [4,00; 11,00]	7,00 [5,00; 9,50]	9,00 [7,00; 10,00]	p=0,4454

Даний аналіз також продемонстрував відсутність достовірної різниці в частоті рідких випорожнень за добу ($p>0,05$) на всіх етапах хвороби (рис. 6.3), засвідчуючи відсутність суттєвого впливу генотипу гену МСМ6 на патогенетичні ланки діарейного синдрому при РВІ.



Примітка: достовірна різниця між показниками в групах порівняння відсутня.

Рисунок 6.3 – Порівняльна характеристика виразності діареї в динаміці РВІ у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6.

Крім того, не відрізнялася в зазначених підгрупах і частота реєстрації метеоризму та кишкових кольок ($p>0,05$). Як у хворих з генотипом С/С, що асоціюється з гіполактазією конституціонального типу, так і в дітей з генотипом Т/Т, що відповідає за персистенцію лактази, клінічна симптоматика ротавірусного гастроентериту характеризувалася наявністю метеоризму та флатуленції більше ніж в половині випадків – 64,7% та 57,1%, відповідно (табл. 6.6). Наявність же спастичного абдомінального болю протягом хвороби спостерігалася приблизно в третини дітей кожної з підгруп ($p>0,05$) (табл. 6.6).

Далі ми проаналізували виразність лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ у дітей раннього віку залежно від варіанту однонуклеатидного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6.

Для вивчення впливу генетичного фактору на ступінь порушення метаболізму олігосахаридів в тонкому кишечнику ми провели порівняльний аналіз показників

проби Бенедикта, проби Мальфатті та рН-метрії фекалій у дітей залежно від генотипу гену МСМ6. Як виявилось, максимальний рівень вуглеводів у фекаліях (табл. 6.8), зареєстрований протягом всього періоду хвороби, статистично не відрізнявся в дітей з генотипом С/С, С/Т та Т/Т, дорівнюючи 1,50 [0,65; 1,65] %, 1,25 [0,50; 1,87] % та 1,12 [0,50; 2,00] %, відповідно ($p > 0,05$). Максимальні рівні екскретованої з фекаліями лактози та мінімальні значення рН калу були майже однаковими в групах дітей-носіїв різних генотипів гену МСМ6 ($p > 0,05$).

Таблиця 6.8 – Порівняльна оцінка максимально виражених протягом РВІ лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів залежно від поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показник	Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6			Р Краскелла-Уоллеса
	С/С (n=17)	С/Т (n=36)	Т/Т (n=7)	
Загальна кількість вуглеводів у фекаліях (max), %	1,50 [0,65; 1,65]	1,25 [0,50; 1,87]	1,12 [0,50; 2,00]	p=0,9249
Лактоза фекалій (max), «+»	2,00 [1,00; 3,00]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	p=0,7597
рН калу (min)	5,23 [4,86; 5,59]	5,27 [4,86; 5,60]	5,48 [5,16; 5,85]	p=0,4035

І в динаміці РВІ у дітей раннього віку жоден з генотипів енхансера гена лактази МСМ6 не асоціювався з більш вираженим підвищенням загального рівню неперетравлених цукрів та лактози, зокрема, у фекаліях (табл. 6.9): нами не було виявлено статистично значущої різниці даних показників між дітьми-гомозиготами за С алелем, гомозиготами за Т алелем та гетерозиготами ($p > 0,05$ на II-III, V, VII та X добу хвороби).

З усіх лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів, що оцінювалися в динаміці ротавірусноо гастроентериту в дітей залежно від варіанту алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6, лише значення кислотності фекалій достовірно відрізнялися в гострий період РВІ. Так, на V добу хвороби рН фекалій в пацієнтів з генотипом С/С знижувалася до різко-кислих значень, які були

достовірно нижчими, ніж в хворих-гомозигот за Т алелем – 5,38 [4,99; 6,03], проти 6,50 [5,48; 6,86], відповідно ($p < 0,05$) (табл. 6.10).

Таблиця 6.9 – Порівняльна оцінка динамічних змін загального рівню вуглеводів та рівню лактози у фекаліях дітей з РВІ залежно від поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показник		Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6			Р Краскелла-Уоллеса
		С/С (n=17)	С/Т (n=36)	Т/Т (n=7)	
Проба Бенедикта, %	II-III доба	0,50 [0,20; 1,00]	1,00 [0,40; 1,50]	0,40 [0,05; 1,50]	p=0,3100
	V доба	0,50 [0,50; 1,50]	0,65 [0,50; 1,65]	0,50 [0,50; 2,00]	p=0,4522
	VII доба	0,40 [0,20; 1,65]	0,87 [0,40; 1,65]	1,50 [0,15; 1,65]	p=0,6037
	X доба	0,40 [0,20; 1,50]	0,50 [0,30; 1,50]	0,40 [0,20; 1,50]	p=0,6023
Лактоза фекалій, «+»	II-III доба	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]	1,00 [0,00; 3,00]	p=0,4516
	V доба	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	p=0,070
	VII доба	1,00 [0,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,50]	2,00 [1,00; 2,00]	p=0,5103
	X доба	1,00 [0,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]	p=0,5839

Таблиця 6.10 – Динамічні зміни рН фекалій у дітей з РВІ, залежно від поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Доба РВІ	С/С (n=17)	С/Т (n=36)	Т/Т (n=7)	Р Краскелла-Уоллеса
II-III	5,70 [5,28; 6,24]	5,69 [5,13; 6,08]	6,34 [5,77; 6,64]	p=0,2200
V	5,38 [4,99; 6,03] ¹	5,70 [5,01; 6,22]	6,50 [5,48; 6,86] ¹	p=0,1335
VII	5,38 [5,07; 6,76]	5,40 [4,80; 6,37]	6,83 [5,88; 7,02]	p=0,2508
X	5,60 [5,40; 6,30]	5,56 [5,26; 5,89]	5,92 [5,55; 7,20]	p=0,1666

Примітка: ¹ - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників між групами з генотипом Т/Т та С/С за критерієм Манна-Уїтні.

Резюме

Наявність супутньої алергічної патології обтяжує перебіг ротавірусного гастроентериту через вплив на виразність синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку. Хворі раннього віку з ХА та АД мають більшу виразність діарейного синдрому в період розпалу РВІ, що проявляється в 1,3 та 2 рази вищими показниками добової частоти рідких випорожнень на V та VII добу, відповідно ($p < 0,05$), тривалішу в 1,3 рази діарею ($p < 0,05$), яка продовжується до X доби хвороби (включно) втричі частіше, порівняно з дітьми з необтяженим алергологічним анамнезом, а також в 1,6 та 1,8 рази вищу частоту розвитку метеоризму з флатуленцією та кишкових кольок, відповідно ($p < 0,05$).

У дітей раннього віку на тлі ХА та АД впродовж РВІ спостерігається більш виразне та тривале порушення метаболізму вуглеводів у кишечнику, що засвідчують більш виразні та тривалі лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів та лактазної недостатності, зокрема: в 3 та 3,3 рази вищі рівні неперетравлених цукрів у фекаліях ($p < 0,01$), а також в 3 та 2,5 рази вищі рівні екскретованої лактози в зразках фекалій ($p < 0,01$; $p < 0,05$, відповідно) на II-III та V день РВІ, відповідно, порівняно з дітьми без алергічної патології, зі збереженням різниці даних показників в 1,4 та 2 рази, відповідно, на початку другого тижня хвороби ($p > 0,05$ на X добу). Виразність лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ не відрізняється в хворих з ХА та/або АД залежно від рівня загального Ig E в крові, що виключає необхідність визначення даного показника для прогнозування виразності синдрому мальабсорбції вуглеводів при РВІ у дітей з супутньою алергічною патологією.

Варіант алельного поліморфізму 13910 C/T гену MCM6 у дітей раннього віку не впливає як на тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту (оціненої за шкалою Vezikari) ($p > 0,05$ між дітьми з генотипами C/C, C/T та T/T), так і на частоту виникнення та тяжкість і тривалість таких проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів, як діарея, метеоризм з флатуленцією та кишкові кольки ($p > 0,05$). Лабораторні маркери синдрому мальабсорбції вуглеводів, а саме загальна кількість вуглеводів у фекаліях та рівень екскретованої лактози в динаміці РВІ достовірно не

відрізняються у дітей – носіїв генотипів C/C, C/T та T/T гену MСМ6 в положенні 13910 в динаміці РВІ ($p > 0,05$ на II-III, V, VII та X добу).

Матеріали даного розділу висвітлені в наукових працях та доповідях [176-180].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останні роки в етіологічній структурі збудників гострих гастроентеритів у дітей значно збільшилася доля вірусів, серед яких превалює ротавірус [6, 8, 10, 16]. На його частку серед всіх випадків шпиталізації дитячого населення з приводу ГКІ в різних регіонах України припадає від 34% до 63,1% [6, 16-17]. РВІ залишається основною причиною тяжких дегідратуючих гастроентеритів у дітей віком до п'яти років та, незважаючи на глобальне впровадження вакцинації, спричиняє більш ніж 200 000 смертей щороку [13, 14].

Доведено, що ротавірус спричиняє діарею через ураження зрілих ентероцитів проксимальних відділів тонкої кишки, які забезпечують процеси мембранного травлення, індукцію NSP4-ентеротоксином кишкової секреції, активацію кишкової нервової системи [13, 51, 181].

Однією з найвагоміших патогенетичних ланок ротавірусного гастроентериту, особливо у дітей перших років життя, основою раціону яких є молоко та молочні продукти, є розвиток осмолярної діареї, в основі якої лежить синдром мальабсорбції вуглеводів. Його розвиток пов'язаний з дисахаридною недостатністю та порушенням абсорбції моносахаридів в тонкому кишечнику. Доведено, що NSP4-протеїн ротавірусу інгібує фермент лактазу-флоризин гідролазу щіткової облямівки ентероцитів, що забезпечує гідроліз лактози до глюкози й галактози [27]. Зниження абсорбційної функції кишкового епітелію виникає внаслідок втрати інфікованих ентероцитів та опосередкованого ротавірусним ентеротоксином NSP4 зниження активності SGLT-1 ко-транспортеру Na⁺-D-глюкози. Неперетравлені олігосахариди накопичуються в просвіті тонкої кишки і сприяють подальшій екстравазації тканинної рідини в порожнину кишечника, спричиняючи розвиток осмолярної діареї [27, 181-183].

Доведено також, що на виразність проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів можуть впливати різні фактори, такі як вихідна активність ферменту лактази-флоризин-гідролази, стан кишкової мікрофлори, яка реагує на дисахаридазну

недостатність гіперреактивацією різних груп бактерій, що метаболізують надлишок простих цукрів до SCFA та газів й знижують осмотичне навантаження, та певні преморбідні стани [27-28].

В дослідження було включено 100 дітей з РВІ віком 1-24 міс. на грудному вигодовуванні, які проходили стаціонарне лікування в дитячому кишковому відділенні №4 КНП «ОІКЛ» ЗОР, куди були шпиталізовані протягом перших трьох діб від початку хвороби. В динаміці оцінювали клінічні прояви хвороби, результати загальноприйнятого лабораторного обстеження, а також спеціальних лабораторних досліджень: проби Бенедикта, проби Мальфатті, рідинної хроматографії фекалій, молекулярно-генетичного та імуноферментного дослідження крові, які проводили на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб та Навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – професор Абрамов А.В.).

Тяжкість перебігу РВІ у дітей визначали за допомогою найбільш розповсюдженої в світі шкали оцінки тяжкості гострих гастроентеритів у дітей - 20-ти бальної шкали *Veizikari*, що включає 7 параметрів та оцінюється за сумарною кількістю балів, де <7 балів відповідає легкому перебігу; 7-10 балів – середньо-тяжкому; 11-20 балів – тяжкому перебігу РВІ [158, 184].

Серед всіх дітей з РВІ переважна більшість (70 – 70% хворих) мала тяжкий перебіг хвороби, в чверті дітей (25 – 25% дітей) відмічався середньо-тяжкий її перебіг, і лише в 5 дітей (5%) – легка форма хвороби.

Найвища частота тяжкого перебігу РВІ реєструвалася в дітей віком 12-24 міс. (39 – 84,8%) ($\chi^2=13,96$, $p=0,0002$ відносно дітей віком 1-6 міс.) із сумарним показником 13,5 [12,00; 15,00] балів та дітей другого півріччя життя, більш ніж дві третини (21 – 70%) яких мали тяжкий перебіг РВІ ($\chi^2=4,38$, $p=0,0364$ відносно дітей 1-6 міс.) із сумарною оцінкою 12 [10,00; 15,00] балів. Хворі ж перших шести місяців життя переважно мали нетяжку форму захворювання (14 – 58,3% випадків) із сумарною кількістю балів 10,00 [8,00; 15,00].

Наші дані співпадають з сучасними літературними даними про переважання тяжких випадків ротавірусного гастроентериту серед шпиталізованих дітей до

п'яти років [20, 184-186]. Так, в дослідженні Чернишевої Л.І. та ін. (2017) 89,1% дітей, шпиталізованих до інфекційного стаціонару, мали тяжкий перебіг хвороби із сумарною оцінкою за шкалою *Vezikari* $14,3 \pm 2,86$ балів [20]. Схожі цифри фігурують в дослідженнях інших вчених, де діти з тяжкою формою захворювання склали більш ніж три чверті загальної кількості госпіталізованих дітей з РВІ [6, 186-188]. М. Riera-Montes., М. O'Ryan & Т. Verstraeten (2018) встановили, що сумарна оцінка тяжкості гострого гастроентериту ротавірусної етіології за шкалою *Vezikari* серед дітей до шести років, що перебували на стаціонарному лікуванні, складала 13 [95% ДІ: 10–15] балів [184].

Тяжкий перебіг ротавірусного гастроентериту, порівняно з нетяжким, характеризувався вищою частотою реєстрації лихоманки (90% випадків) ($\chi^2=8,10$, $p=0,0044$), синдрому блювання (78,6% випадків) ($\chi^2=27,0$, $p<0,0001$), в 1,6 рази вищою максимальною частотою рідких випорожнень, що складала 8,00 [6,00; 10,00] разів на добу, в 1,3 рази тривалішою діареєю, що дорівнювала 9,00 [7,00; 10,00] діб, та вищою частотою розвитку ексикозу з втратою 1-5% маси тіла, який мали 74,3% дітей ($\chi^2=32,52$, $p=0,0001$ порівняно з нетяжкою формою). Тяжкий перебіг РВІ супроводжувався в дітей раннього віку в 1,5 рази більшою частотою розвитку метеоризму ($\chi^2=4,28$, $p=0,038$) та в 2,8 рази – кишкових кольок ($\chi^2=4,59$, $p=0,0321$).

Основними клінічними параметрами, які були оцінені максимальною кількістю балів (3 бали) за шкалою *Vezikari* в переважній більшості дітей досліджуваної групи, обумовлюючи тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту, були тривалість діарейного синдрому (≥ 6 діб у 85,7% хворих), максимальна добова частота випорожнень (≥ 6 разів на добу в 69,4% хворих) та гіпертермія ($\geq 39^\circ\text{C}$ у 43,8% хворих).

Попередні дослідження [6, 20, 52, 189] також показали, що саме виразність та тривалість діарейного синдрому в більшості дітей з ротавірусним гастроентеритом обумовлюють тяжкість перебігу захворювання. Нами встановлено, що незважаючи на високу частоту розвитку синдрому блювання (78,6%) у дітей з тяжким перебігом РВІ, його виразність та тривалість в переважній більшості хворих (78,1% та 81,8%

дітей, відповідно) оцінювалися в 1–2 бали, а, отже, меншою мірою формували тяжкість перебігу захворювання, що співпадає з результатами дослідження Л.О. Ющенко зі співав. (2018), в якому в 58,62 % дітей з РВІ, що мали синдром блювання, воно характеризувалося кратністю 2-4 рази на добу та тривало протягом 1-2 діб [6], а також з даними Л.І. Чернишевої зі співав. (2017), де тривалість блювання в хворих була ближчою до легкої, відповідаючи 1 балу за шкалою *Vezikari* в 54,35% дітей [20]. Доречі, в деяких роботах відзначається, що домінування блювоти є характерною ознакою норовірусної, а не РВІ [184].

Про високу частоту розвитку мальабсорбції вуглеводів при РВІ у дітей, що варіює від 67,0% до 94,0% за різними даними, повідомляється в ряді наукових досліджень на сучасному етапі [26, 76].

За результатами нашого дослідження, лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів реєструвалися в 98,3% дітей раннього віку з РВІ протягом хвороби, які клінічно проявлялися діареєю в 98,3% (59), метеоризмом – у 63,3% (38), кишковими кольками – у 31,7% (19) хворих. Рівень неперетравлених цукрів у фекаліях вже на II-III добу підвищувався до 0,50 [0,20; 1,50] %, досягаючи максимальних показників з V до VII доби – 0,75 [0,50; 1,65] % та 0,87 [0,40; 1,65] %, відповідно, хоча і знижуючись в періоді реконвалесценції до 0,50 [0,20; 1,50] % на X добу ($p < 0,05$ відносно V та VII діб), але, не досягаючи норми в 81,7% хворих ($p < 0,05$ відносно здорових дітей).

Значущість синдрому мальабсорбції вуглеводів у перебігу РВІ відзначена в багатьох наукових публікаціях [26, 72, 76], проте, більш висока частота реєстрації мальабсорбції олігосахаридів в нашому дослідженні відносно інших літературних джерел пов'язано, на нашу думку, із одноразовим визначенням фекальних концентрацій вуглеводів – лише в перші дні РВІ, в зазначених джерелах [26, 76], тоді як наші дані продемонстрували, що їх рівень підвищується в більш пізні терміни хвороби (на V-VII добу максимально). Так, за нашими даними, в перші дні РВІ підвищений показник проби Бенедикта мали 85% пацієнтів. На V ж та VII добу підвищення рівню вуглеводів у фекаліях мало місце вже в 93,3% та 90% хворих, відповідно. Схожі дані наведені також в роботі Іванька О.Г. зі співав. (2021), де у

дітей раннього віку з РВІ на початку хвороби зафіксовано підвищення рівню редуруючих субстанцій (дисахаридів) у фекаліях до 0,5 [0,4; 0,5] % [75].

Підвищення вмісту неперетравлених цукрів в калі відбувалося переважно за рахунок екскретованої лактози, динаміка показників якої в калі була ідентичною до змін проби Бенедикта зі збереженням сильного прямого кореляційного зв'язку між зазначеними показниками на всіх етапах хвороби ($r=0,91$; $r=0,86$; $r=0,91$; $r=0,89$ на II-III, V, VII, X добу відповідно, $p<0,05$). Лактазна недостатність розвивалася з перших діб РВІ, досягала максимальних проявів з показниками неперетравленої лактози в калі 2,00 [1,00; 3,00] + з V до VII доби та зберігалася до X доби хвороби, включно, в переважній більшості дітей (81,7%) ($p<0,05$ відносно здорових дітей на II-III, V, VII, X добу).

Наші дані про підвищення вмісту неперетравлених цукрів й лактози, зокрема, у фекаліях дітей, починаючи вже з перших днів ротавірусного гастроентериту, підтверджують описані в літературі механізми викликані ротавірусом осмотичної діареї – порушення NSP4-протеїном ротавірусу вивільнення ферменту лактази-флоризин гідролази з ентероциту та зниження активності SGLT1-транспорера Na^+ та глюкози на мембранах ентероцитів ворсинок [13, 69, 183]. Експериментальне дослідження [59] продемонструвало, що в інфікованих ротавірусом NSP4-позитивних ентероцитах вже через 6 годин після інфікування значно знижувалася експресія генів лактази та SGLT1, складаючи всього 15-22% контрольних рівнів. Значне зниження рівнів мРНК SGLT1 спостерігалось до VII доби, лактази-флоризин гідролази – до X доби інфікування, що повністю співпадає з нашими даними щодо тривалості порушень перетравлювання олігосахаридів у дітей з РВІ.

Про важливу роль лактазної недостатності в патогенезі ротавірусного гастроентериту свідчать сучасні літературні дані щодо ефективності додавання екзогенної лактази в схему терапії РВІ у дітей [72, 190]. Так, Ю.Ю. Забігайло (2015) довела, що додатковий прийом препарату лактази-флоризин гідролази сприяв зменшенню нападів кишкових кольок, проявів метеоризму, частоти дефекацій з 9,5 до 6,3 разів за добу вже на третій день РВІ у 65,2% дітей, тоді як лише 42,8% дітей, що отримували базисну терапію, відмічали аналогічну позитивну динаміку [72]. В

іншому дослідженні показано, що на тлі прийому ферменту лактази у дітей з РВІ вдвічі швидше відбувалася нормалізація частоти випорожнень, регресія явищ метеоризму, нормалізація вмісту неперетравлених цукрів у фекаліях та кислотності фекалій ($p < 0,05$) [190].

Переважає саме лактазної недостатності в синдромі мальабсорбції у дітей з РВІ можна пояснити апікальним розташуванням ферменту на мікрроворсинках ентероцитів, що формують щіткову облямівку тонкої кишки [68], відсутністю перехресної ферментації, на відміну від інших дицукридаз, таких як цукразо-ізомальтаза та глюкоамілаза [66, 68], а також значним переважанням лактози серед інших вуглеводів в раціоні дітей раннього віку, що перебувають на грудному вигодовуванні.

Слід зазначити, що в нашій роботі вперше встановлені динамічні закономірності виразності мальабсорбції вуглеводів і лактазної недостатності, зокрема, які полягали в максимальних змінах проби Бенедикта та Мальфатті в період розпалу хвороби (з V до VII доби) та відсутності їх нормалізації у більшості дітей (81,7%), навіть, на X добу.

Ми встановили вікові особливості синдрому мальабсорбції вуглеводів: найбільш виразний синдром через лактазну недостатність при РВІ відмічався в дітей віком 1-6 міс., в яких максимальні рівні відновлюючих цукрів та лактози в калі перевищували в 1,2 рази показники дітей другого півріччя життя та в 2,7 і 1,75 рази, відповідно, дітей другого року життя ($p < 0,05$). Саме хворі першого півріччя життя мали найвищі значення проби Бенедикта, порівняно з дітьми старших вікових груп, протягом всього періоду РВІ ($p < 0,05$ між дітьми віком 1-6 міс., 6-12 міс. та 12-24 міс.; $p < 0,05$ відносно дітей 12-24 міс. на V та X добу), що вказувало на найбільш істотні порушення розщеплення та всмоктування олігосахаридів в кишечнику в молодшої вікової категорії дітей.

За нашими даними, вплив мальабсорбції олігосахаридів на клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту переважно мав місце після V доби хвороби. Так, починаючи з V доби РВІ встановлено тенденцію до збільшення виразності діарейного синдрому зі збільшенням вмісту вуглеводів у фекаліях, а на VII та X

добу РВІ добова частота рідких випорожнень корелювала з кількістю екскретованих вуглеводів та лактози в калі ($r=0,76$; $r=0,62$, відповідно, на VII добу; $r=0,80$; $r=0,71$, відповідно, на X добу $p<0,05$). На VII добу РВІ діти з низькими показниками проби Бенедикта ($\leq 0,5\%$) мали добову частоту випорожнень в 2 і 2,25 рази меншу, ніж у дітей із високим рівнем неперетравлених цукрів ($0,6-1,0\%$ та $\geq 1\%$, відповідно ($p<0,01$)), з поглибленням даної різниці на X добу ($p<0,01$). А застосування регресійного аналізу дозволило встановити, що з VII по X добу РВІ, включно, збільшення рівню вуглеводів у фекаліях на $0,5\%$ призводить до збільшення частоти дефекацій на 1 раз на добу.

В доступних нам літературних джерелах дані щодо впливу лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів на клінічні прояви РВІ у дітей раннього віку відсутні. В роботі Поцілуйко Н.М. (2018) відмічено, що наявність дицукридазної недостатності в дітей раннього віку з РВІ сприяє тяжкому її перебігу, проте, без зазначення, на які саме клінічні параметри здійснюється даний вплив [76].

Аналіз клінічних проявів ротавірусного гастроентериту в сукупності з динамічними змінами лабораторних показників мальабсорбції вуглеводів (а не лише одноразове їх визначення в перші дні хвороби) дозволив нам встановити провідну роль синдрому мальабсорбції олігосахаридів в підтриманні ротавірусної діареї після V доби хвороби та в більш пізні її терміни та визначити ступінь даного впливу: починаючи з VII доби РВІ збільшення рівню вуглеводів у фекаліях на $0,5\%$ призводить до збільшення частоти дефекацій на 1 раз на добу.

Отримані дані можуть бути пояснені тим, що в ранні строки РВІ на перший план виходять інші патогенетичні механізми діареї, що лежать в основі секреторного її компоненту. Так, згідно літератури, вже через 7-12 годин після інфікування ротавірусом його NSP4-протеїн, зв'язуючись із рецептором мембран епітеліоцитів ворсинок, крипт та ентероендокринних клітин, збуджує внутрішньоклітинні молекулярні шляхи, зумовлюючи розвиток секреторної діареї. Після активації фосфоліпази C NSP4-ентеротоксином підвищується внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} , що індукує секрецію іонів Cl^- . Фрагмент

NSP4 (114-13) зумовлює посилення секреції та уповільнення реабсорбції іонів Na^+ [13, 183]. Всі ці патогенетичні процеси, вірогідно, більшою мірою викликають та підтримують діарею в перші дні РВІ.

Ми також встановили наявність прямих кореляційних зв'язків між тривалістю діареї та рівнем екскретованих вуглеводів і лактози, починаючи з V доби РВІ ($r=0,58$ та $r=0,33$ на V добу; $r=0,58$ та $r=0,39$ на VII добу; $r=0,59$ та $r=0,51$ на X добу, $p<0,05$, відповідно) та показали, що у хворих із показниками проби Бенедикта $\leq 0,5\%$ та $0,6-1\%$ на V добу РВІ діарея була менш тривалою, ніж в дітей із рівнем екскретованих цукрів $\geq 1\%$, складаючи $7,00 [6,00; 9,00]$ діб та $7,50 [6,00; 9,00]$ діб, проти $9,00 [8,00; 11,00]$ діб, відповідно ($p<0,01$). На VII та X добу хвороби зареєстрована аналогічна закономірність відносно тривалості діареї в групах дітей із різними рівнями екскретованих вуглеводів у фекаліях ($p<0,01$).

Таким чином, загальний рівень вуглеводів у фекаліях $\geq 1\%$ на V добу РВІ був встановлений нами, як рання прогностична ознака тривалого (≥ 9 діб) діарейного синдрому у дітей віком 1-24 міс. За допомогою побудови рівняння парної лінійної регресії ($y=5,37+2,69x$, де y – тривалість діареї (діб), x – рівень вуглеводів у фекаліях на V добу РВІ (%)) було визначено, що при збільшенні рівню олігосахаридів у фекаліях на V добу РВІ на $0,4\%$ слід очікувати збільшення тривалості діареї на 1 добу. Це рівняння може бути використано для прогнозування тривалості діарейного синдрому в дітей раннього віку з РВІ. Легкість та правомірність його використання наведено на клінічному прикладі.

Встановлено, що залишкові явища при виписці зі стаціонару, такі як нестабільні випорожнення, метеоризм та флатуленція були також обумовлені порушенням перетравлювання олігосахаридів (переважно лактози) в кишечнику на пізніх етапах хвороби. Діти із зазначеними симптомами мали в 4 та 2,5 рази вищі значення проб Бенедикта та Мальфатті, ніж діти без залишкових проявів, на VII добу РВІ ($p<0,05$) та втричі вищі рівні цих показників на X добу РВІ ($p<0,05$).

Таким чином, отримані нами дані в значній мірі співпадають з багатьма сучасними літературними джерелами відносно переважно важкого перебігу ротавірусного гастроентериту, обумовленого виразною та тривалою діареєю, у

дітей раннього віку та вагомого впливу на неї синдрому мальабсорбції вуглеводів, що розвивається в переважній більшості хворих [6, 20, 26, 72, 75, 190].

На наступному етапі ми вивчили динамічні зміни клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів залежно від метаболічної активності кишкової мікрофлори, варіанту алельного поліморфізму С/Т 13910 енхансера гена лактази МСМ6 та наявності супутньої патології з метою встановлення предикторів тяжкої та тривалої ротавірусної діареї.

Оскільки ротавірус інфікує тонкий кишківник, важливу ділянку колонізації мікробіотою, та спричиняє стійкі порушення як таксономічного складу, так і різноманіття кишкового мікробіому [98-100], зазначені зміни можуть сприяти порушенню ферментативної активності кишкової мікрофлори та впливати на перебіг РВІ у дітей. Про ступінь порушень кишкової мікрофлори у дітей з РВІ дозволяє судити відхилення від норми рівнів та спектру КЖК - основних метаболітів кишкових бактерій [96].

Аналіз рівнів КЖК у дітей в динаміці РВІ показав, що вже на початку хвороби відмічалось значне зниження ферментативної активності кишкових бактерій, оскільки загальний пул КЖК (ацетату, пропіонату, бутирату) складав лише 1/3 та 1/2 від рівню в здорових дітей на II-III та V добу, відповідно ($p < 0,01$), з деяким підвищенням показників в реконвалесцентний період ($p < 0,01$ відносно II-III та V доби), які, втім, залишалися в 1,6 разів нижче норми ($p < 0,01$ відносно здорових дітей) на X добу хвороби. На тлі зменшення концентрацій кожної КЖК (ацетату, пропіонату, бутирату) на всіх етапах хвороби ($p < 0,01$ відносно здорових дітей на II-III, V та X добу), найвагомніше знижувалися та найповільніше відновлювалися рівні пропіонату та, особливо, бутирату, які навіть в реконвалесцентний період складали лише 1/3 та 1/128 частку від рівню здорових дітей, відповідно. В перші ж дні хвороби в 71,8% дітей групи спостереження бутират у зразках фекалій взагалі не визначався.

Як відомо, ацетат, пропіонат та бутират є основними КЖК (90-95% від загальної їх продукції), що утворюються, головним чином, за рахунок цукролітичної ферментації вуглеводів кишковою мікрофлорою, оскільки більшість

бактерій в нормі спочатку зброджують олігосахариди та переходять на ферментацію білків лише після їх виснаження [28, 130]. Тобто, виявлені нами зміни функціонального стану кишкового мікробіому у дітей протягом всього періоду РВІ, що виражалися в збідненні загальної кількості метаболітів цукролітичної мікрофлори, які були найбільш виразними в гострий період хвороби та тривало зберігалися (до X доби хвороби включно), можуть бути пояснені порушенням рівноваги між цукролітичними та протеолітичними кишковими бактеріями з підвищенням активності останніх. В ряді літературних джерел повідомляється про значні зміни різноманіття та складу кишкових бактерій при ротавірусному гастроентериті [100, 102, 191-192]. Дані сучасних досліджень свідчать про зміну структури кишкової мікробіоти на користь родів з типу *Proteobacteria* (*Hyphomicrobium*, *Rhodobacter*, *Proteus*, *Acinetobacter*), що не володіють цукролітичною активністю та зазвичай містяться в кишечнику в мізерній кількості, при значному зниженні кількості основних цукролітичних бактерій, таких як *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus* при РВІ у дітей [100, 192-194].

Отримані нами результати цілком співпадають з даними В.А.Вабаяева, К.Т.Валиєва (2019), І.І. Незгоди зі співав. (2019), О.Г. Іванька зі співав. (2021) та інших дослідників про виснаження сумарного пулу основних КЖК (оцтової, пропіонової, масляної) та зниження концентрації кожної з них окремо в гострий період ротавірусного гастроентериту у дітей раннього віку через різке зниження інтенсивності анаеробного метаболізму олігосахаридів наслідок порушень мікробіоцінозу кишечника [33-34, 195-196].

Аналіз профілю летких жирних кислот, відносно здорових дітей, співвідношення С2:С3:С4 в яких складало 83,4: 13,3: 3,3 %, відповідно, показав, що протягом всього гострого періоду РВІ дане співвідношення істотно змінювалося на користь ацетату, який складав 96,5% та 96,1% всіх КЖК на II-III та V добу хвороби ($p < 0,01$) при значному зниженні відносних концентрацій пропіонату, частка якого була більш, ніж в 4 рази нижчою за норму, та бутирату, частка якого дорівнювала 0% ($p < 0,01$). Відповідно зазначеним змінам, в гострий період РВІ відмічено 5-ти

кратне зниження AI ($p < 0,01$ на II-III та V добу) – показника анаеробіозу кишкового середовища, з повільною тенденцією до його нормалізації на X добу РВІ ($p < 0,01$ відносно здорових дітей).

З літератури відомо, що продуцентами ацетату виступають облигатні анаероби, більшість факультативних анаеробів та деякі аероби, тоді як пропіонат та бутират продукують виключно суворі анаероби, що формують приепітеліальний шар мікробної біоплівки кишківника [108, 197-198]. Таким чином, значно менший ступінь зниження абсолютних концентрацій C_2 , порівняно з C_3 та C_4 , а також збільшення її частки в загальному пулі КЖК при істотному зменшенні профілів пропіонату та бутирату пов'язано з пригніченням облигатних анаеробів біоплівки кишківника, таких як *Bacteroidetes*, *Propionibacterium shermanii*, *Ruminococcus*, *Prevotella* та *Veillonella* spp. (основних продуцентів пропіонату), *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Megasphaera*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Faecalibacterium* (основних продуцентів бутирату) [131, 199-200] та відносним збільшенням в структурі кишкового мікробіоцінозу представників аеробної (факультативно-анаеробної) мікрофлори, в т.ч. УПФ – *E.coli*, *Staphylococcus*, *Proteus* та ін., що продукують в більшій мірі ацетат [197, 200], починаючи вже з перших діб РВІ й до періоду реконвалесценції.

Ці висновки підтверджуються результатами низки досліджень в яких при ротавірусному гастроентериті культуральним методом та методом секвенування геному було визначено зниження кількості симбіотичних *Bacteroides* – одного з ключових мікроорганізмів кишкового мікробіоцінозу, продукуючих пропіонат [100], дефіцит *Roseburia* та *Ruminococcus* (кластер *Clostridium XIVa*), *Faecalibacterium prausnitzii* – облигатних представників мікробіоти, продукуючих бутират, виявлено надлишковий ріст *Proteus* spp, *Bacteroides fragilis*, *Acinetobacter* – умовно патогенних бактерій на тлі зниження симбіотичних *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus* spp. та *Faecalibacterium prausnitzii* [192, 194, 201].

Ми виявили, що найбільш глибокі зміни функціональної активності кишкової мікрофлори відбувалися в дітей перших 6-ти місяців життя, які мали найістотніше зниження сумарної концентрації КЖК (в 4,5 рази нижче від вікової норми на III

добу ($p < 0,01$) і кожної кислоти окремо ($p < 0,01$) протягом всього періоду РВІ з найменшою динамікою, порівняно з дітьми другого півріччя життя, які мали прогресивне підвищення рівнів КЖК в динаміці (в 1,4 та 2 рази на V та X добу ($p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона)), що досягали на X добу 2/3 від рівню здорових дітей, та дітьми другого року життя, що в перші дні хвороби мали лише в 1,8 разів нижчий від вікової норми загальний рівень КЖК ($p < 0,05$), який, прогресивно зростаючи в динаміці хвороби, досягав нормальних значень в період реконвалесценції ($p > 0,05$ відносно здорових дітей), відображаючи відновлення інтегральної цукролітичної активності кишкових бактерій.

Таким чином, порівняльний аналіз метаболічної функції кишкової мікробіоти у хворих різних вікових груп показав, що діти перших 6-ти міс. життя, маючи в нормі найвищі значення сумарної кількості кишкових метаболітів – 1133,29 [1112,70; 1535,01] мкмоль/л, при РВІ мали найнижчу концентрацію КЖК у фекаліях з монотонною динамікою протягом всього періоду хвороби. Саме ці діти мали найвищі показники олігосахаридів у фекаліях, починаючи з II-III доби РВІ. Це підкреслює вагомість та стійкість дисбіотичних розладів в кишечнику саме в цій віковій групі дітей та пояснює отримані нами дані щодо найбільш виразних та тривалих проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів в них не лише через зниження ферментативної активності кишечника, а й через недостатню утилізацію накопичених цукрів в товстій кишці.

Про залежність дефіциту кишкових метаболітів від віку дітей при ротавірусному гастроентериті повідомляється також в дослідженні І.І. Незгоди зі співав. (2019) в якому, у хворих першого року життя загальний рівень ЛЖК, а також концентрації масляної та валеріанової кислот були нижчими, ніж у дітей старше 1 року ($p < 0,05$) [33].

Нами було встановлено, що з перших днів РВІ й до періоду реконвалесценції виразність лабораторних ознак синдрому мальабсорбції вуглеводів корелювала зі ступенем порушення ферментативної активності кишкових бактерій: зі збільшенням кількості КЖК у фекаліях знижувалася кількість неперетравлених цукрів ($r = -0,44$, $p < 0,05$ на II-III добу). Клінічно значущий рівень вуглеводів у

фекаліях $>0,5\%$ асоціювався з нижчими в 2, 1,8 та 1,7 разів загальними концентраціями КЖК на II-III, V та X добу хвороби, відповідно, порівняно з дітьми з незначними показниками проби Бенедикта – $\leq 0,5\%$ ($p < 0,05$) з різницею, зумовленою переважно рівнями оцтової (в 1,8, 1,4 та 1,5 рази на II-III, V та X добу хвороби, відповідно, ($p < 0,05$)) та пропіонової кислот (в 2,5, 8 та 2 рази на II-III, V та X добу хвороби, відповідно, ($p < 0,05$)).

У дітей зі значним ступенем порушення ферментації цукрів ($>0,5\%$ на II-III, V та X добу) в період розпалу хвороби не відмічено значущого підвищення СЗ, що залишався практично на вихідному рівні ($p > 0,05$) та був дуже низьким ($p < 0,01$ відносно нормальних показників), тоді як у хворих з незначними фекальними концентраціями вуглеводів ($\leq 0,5\%$) сумарний пул КЖК підвищувався переважно за рахунок зростання концентрації СЗ в даний термін хвороби ($p < 0,05$).

Клінічно значуще підвищення рівню неперетравлених цукрів у фекаліях ($>0,5\%$) асоціювалося з виразнішим зниженням його анаеробіозу: в 3 та 5 разів нижчими показниками АІ на III та V добу, відповідно ($p < 0,05$ відносно дітей з мінімально екскрецією вуглеводів ($\leq 0,5\%$)).

Отримані нами дані щодо незначних рівнів неперетравленого цукру в калі ($\leq 0,5\%$) протягом всього періоду РВІ у дітей з вищими значеннями кишкових метаболітів мають патогенетичне підґрунтя, оскільки відомо, що 80,6% фекальних бактерій здорових людей виробляють фермент β -галактозидазу, активність якої може змінюватись до 4 разів [113]. Кількість і склад бактерій з β -галактозидазною активністю виступають важливим фактором впливу на метаболізм лактози в товстій кишці [104, 113], а більш висока ферментативна спроможність мікробіоти товстої кишки щодо лактози може зменшити інтенсивність проявів її мальабсорбції [28, 202].

Отже, відмічене нами значне збідніння загального пулу КЖК та вагоміше зниження АІ в хворих зі значним ($>0,5\%$) рівнем залишкових вуглеводів у калі, ніж в дітей з мінімальними показниками проби Бенедикта, свідчать про більш виражене порушення зброджування олігосахаридів бактеріями та серйозніші структурні зміни кишкового середовища. Істотніше зниження профілів пропіонової та

масляної кислот у даної групи дітей протягом всього періоду хвороби (до X доби) при підвищенні відносної концентрації оцтової кислоти може свідчити про тривале пригнічення продуцентів C3 та C4 – облигатних анаеробів, а саме представників родів бактероїдів, пропіонібактерій, фузобактерій, еубактерій, вейлонел та клостридій та збільшення в мікробіоценозі доли аеробних (факультативно-анаеробних) умовно-патогенних бактерій, неспроможних до ферментації лактози та крохмалю.

На підтвердження цьому свідчать літературні дані, що основними продуцентами β -галактозидаз в кишечнику виступають *Bacteroides*, *Eubacterium rectal*, *Clostridium coccooides*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus* та *Ruminococcus* [113]. Також відомо, що популяції *Bacteroides thetaiotaomicron* (продуцент C3 та C4) містить в своєму геномі близько 260 глікозидгідролаз, що дає можливість максимально засвоювати різні вуглеводи, присутні в раціоні людини [111].

Ми також продемонстрували вплив структурних та функціональних порушень кишкової мікробіоти на клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці РВІ у дітей. Так, виявлено, що функціональні порушення кишкової мікрофлори мали вплив на виразність діарейного синдрому починаючи з V доби РВІ, про що свідчили зворотні кореляційні зв'язки між добовою частотою рідких випорожнень та сумарним пулом КЖК у фекаліях ($r=-0,41$, $p<0,05$), концентраціями C2 ($r=-0,37$, $p<0,05$) і C3 ($r=-0,45$, $p<0,05$), а також в 1,6 та 2,5 рази вищі загальні рівні КЖК у дітей з мінімальною добовою частотою діареї (1-3 рази), ніж в хворих з середньою (4-5 разів на добу) та значною (6 та більше разів) виразністю діарейного синдрому ($p<0,05$), та різниці концентрацій C2 й C3 в даних групах хворих ($p<0,05$) зі збереженням даних закономірностей на X добу РВІ.

Діти з середньо та значно вираженою добовою частотою рідких випорожнень (>4 разів) в гострому та реконвалесцентному періодах РВІ, мали значне зниження (в 5,5 разів) рівнів C3 ($p<0,05$ на V та X добу) та тривалі структурні порушення кишкової мікрофлори у вигляді в 5,2 рази нижчих значень AI, ніж в дітей з мінімально вираженою діареєю ($p<0,05$ на X добу).

Зі зниженням функціональної активності та структурним дисбалансом мікробіоти, починаючи вже з гострого періоду РВІ, асоціювалася більша тривалість діарейного синдрому у дітей: при короткотривалій діарейі (≤ 5 діб) відмічені в 2,4 та 1,4 рази вищі показники сумарного пулу КЖК на II-III та V добу хвороби, відповідно, ніж в хворих з тривалішою діареєю ($p < 0,05$), вищі аж у 25 та 20 разів концентрації СЗ на II-III та V добу РВІ, відповідно ($p < 0,01$), що відповідали віковій нормі, та нормальні значення АІ, які в 11,1 та 8,7 разів на II-III та V добу хвороби, відповідно, перевищували показники дітей з тривалим діарейним синдромом ($p < 0,01$). Тому, для аналізу прогностичного впливу кишкової мікрофлори на тривалість ротавірусної діарейі в якості найбільш ранніх та чутливих маркерів ми запропонували використовувати концентрацію пропіонової кислоти у фекаліях та значення АІ на II-III добу хвороби. За допомогою регресійного аналізу ми встановили, що при зниженні концентрації СЗ у фекаліях на II-III добу РВІ на 20,6 мкмоль/л або при зниженні АІ на 0,05 слід очікувати збільшення тривалості діарейі на 1 добу та запропонували для використання два рівняння лінійної регресії:

$$1) y = 9,61 - 0,048x,$$

де y – тривалість діарейі (діб), x – концентрація СЗ у фекаліях на II-III добу РВІ, мкмоль/л.

$$2) y = 9,47 - 20,65 x,$$

де y – тривалість діарейі (діб), x – значення АІ на II-III добу РВІ.

Далі на клінічному прикладі ми продемонстрували доцільність їх використання.

В деяких літературних джерелах зазначається, що ферментативна активність кишкової мікрофлори мала зв'язок із особливостями клінічного перебігу РВІ у дітей [33-34]. Так, В.А. Babayeva et al (2019) повідомила про зворотну кореляцію між ступенем тяжкості РВІ та фекальними концентраціями оцтової ($p < 0,05$), пропіонової ($p < 0,05$), масляної кислот ($p < 0,01$), а також загальним рівнем метаболітів ($p < 0,05$) [34]. В іншому дослідженні найвищі рівні пропіонату були зафіксовані у хворих з легкою формою РВІ, тоді як середньо-тяжкий перебіг хвороби асоціювався з достовірно нижчими його концентраціями ($p < 0,05$) [33].

Показаний нами вплив структурного та функціонального дефіциту цукролітичної мікрофлори кишечника на виразність та тривалість діарейного синдрому у дітей з РВІ є закономірним і відображає значне накопичення вуглеводів в просвіті кишечника, які спричиняють та підтримують осмотичну діарею.

Наше дослідження на базі аналізу попередніх даних та отриманих результатів довело, що зниження інтегральної цукролітичної спроможності кишкових бактерій, а також зміни інфраструктури мікробіоцінозу у вигляді дефіциту облігатних анаеробів, сприяючи накопиченню нерозщеплених цукрів в просвіті кишечника та підвищенню осмотичного тиску в ньому, виступають патогенетичним фактором розвитку та підтримання ротавірусної діареї.

Крім того, оскільки бутират та інші КЖК стимулюють абсорбцію колоноцитами NaCl через взаємодію з двома сполученими транспортними системами кишкової щіткової облямівки – Cl-/HCO₃⁻ та Na⁺/H⁺ й Cl-/бутират та Na⁺/H⁺, підвищуючи всмоктування води та електролітів, зменшуючи ефективний осмотичний тиск кишкового вмісту та сприяючи збереженню рідини в просвіті кишечника [33, 203-205], вагомим дефіцитом КЖК може пояснюватися триваліший діарейний синдром у дітей при РВІ.

Оскільки вторинна лактазна недостатність виступає одним з основних патогенетичних компонентів ротавірусної діареї, а її активність є генетично детермінованою, ми дослідили особливості перебігу РВІ у дітей залежно від алельного поліморфізму 13910 C/T гену MCM6.

Аналіз розподілу генотипів енхансера гену лактази MCM6 серед дітей з РВІ показав, що генотип T/T, асоційований з персистенцією лактази, зустрічався найрідше – в 11,7% випадків, тоді як генотип C/C, асоційований з гіполактазією дорослого типу, мали 30% дітей. Гетерозиготний варіант C/T превалював серед дітей досліджуваної групи, складаючи 58,4%. Порівняльний аналіз частоти реєстрації різних генотипів у хворих на РВІ та здорових дітей в популяції не показав превалювання генотипів, що відповідають за гіполактазію (C/C-13910) або проміжний рівень активності лактази (C/T-13910) у дітей з ротавірусним

гастроентеритом ($p > 0,05$), що може опосередковано свідчити про відсутність зв'язку генетичного фактора з ймовірністю розвитку середньо-важкої та важкої форми захворювання, яка обумовлює необхідність стаціонарного лікування.

Наші дані лише частково співпадають з результатами дослідження І. І. Незгоди та О. М. Науменко, в якому серед дітей з РВІ також найменша частка (11,6 %) припадала на носіїв Т/Т-13910 генотипу, 41,7% дітей мали гетерозиготний генотип С/Т-13910, носії ж С/С-13910 генотипу склали більшість в групі дослідження – 46,6 % [94]. Розподіл дітей з РВІ за генотипом гену МСМ6 в іншому дослідженні також вказував на превалювання генотипів, асоційованих з гіполактазією (С/С-13910 генотип мали 63 % дітей) та проміжною активністю лактази (31% дітей з С/Т-13910 генотипом), тоді як гомозиготи за Т алелем склали лише 6% [206].

Згідно отриманих нами даних, аналіз впливу алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 на тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту не показав різниці між носіями різних генотипів, оскільки в кожній підгрупі спостерігався переважно тяжкий перебіг РВІ ($p > 0,05$). Між дітьми з різними генотипами МСМ6 гену ми не виявили різниці а ні в частоті виникнення, а ні в максимальних показниках, а ні в тривалості лихоманки та блювання ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз симптомів, пов'язаних із порушенням метаболізму олігосахаридів у кишечнику, залежно від варіанту алельного поліморфізму гену МСМ6 показав відсутність достовірної різниці показників між підгрупами. Діарея спостерігалася в усіх дітей з генотипами С/Т-13910 (36 – 100%) та Т/Т-13910 (7 – 100%) і в абсолютної більшості хворих-носіїв С/С-13910 генотипу (16 – 94,1%). Статистично не відрізнялися в підгрупах показники максимальної добової частоти рідких випорожнень, що склали в зазначених підгрупах 7,00 [5,00; 9,50], 9,00 [7,00; 10,00] та 7,00 [4,00; 11,00] разів на добу, відповідно ($p > 0,05$), а також тривалості діарейного синдрому, що дорівнювала 8,50 [7,00; 10,00], 9,00 [8,00; 10,00] та 8,00 [5,00; 9,00] діб, відповідно ($p > 0,05$). Не впливав генетичний фактор і на частоту реєстрації метеоризму та кишкових кольок. Як у пацієнтів з генотипом С/С-13910, так і в хворих з Т/Т-13910 генотипом, клінічний перебіг РВІ характеризувався наявністю метеоризму з флатуленцією більш ніж у половині

випадків – 64,7% та 57,1%, відповідно ($p>0,05$). Кишкові кольки відмічалися приблизно в третини хворих кожної з підгруп ($p>0,05$).

Наші результати відрізняються від даних, отриманих вітчизняними дослідниками. Так, згідно даних О.Є. Абатурова зі співав. (2014), генотип С/С-13910 асоціювався з високою частотою розвитку симптомів мальабсорбції вуглеводів, таких як біль у животі, метеоризм, бурчання в животі; генотип С/Т-13910 – з вираженою діареєю, болями в животі, метеоризмом; генотип Т/Т-13910 – з меншою виразністю діарейного синдрому при значній його тривалості, відсутністю больового синдрому та метеоризму [206]. За даними І.І. Незгоди, О. М. Науменко, генотип С/Т-13910 асоціювався у дітей з тривалішою ротавірусною діареєю, у дітей з генотипом С/С-13910 мав місце яскраво виражений інтоксикаційний синдром з тривалою фебрильною лихоманкою та вираженим блюванням, натомість діти з генотипом Т/Т-13910 мали найбільш сприятливий перебіг РВІ [94].

Нами також не встановлено різниці лабораторних параметрів мальабсорбції вуглеводів у дітей залежно від генотипу гену лактази. А ні максимальні значення загальної кількості вуглеводів у фекаліях, а ні максимальні рівні екскретованої з фекаліями лактози, зареєстровані протягом хвороби, статистично не відрізнялися в підгрупах дітей з різним генотипом, дорівнюючи 1,50 [0,65; 1,65] % та 2,00 [1,00; 3,00] + у дітей-носіїв генотипу С/С-13910, 1,25 [0,50; 1,87] % та 3,00 [2,00; 4,00] + у дітей з генотипом С/Т-13910 й 1,12 [0,50; 2,00] % та 2,00 [1,00; 3,00] + у хворих з Т/Т-13910 генотипом, відповідно ($p>0,05$). Проаналізовані показники проби Бенедикта та проби Мальфатті в динаміці РВІ свідчили, що жоден з генотипів енхансера гена лактази МСМ6 не асоціювався з більш вираженим підвищенням загального рівню неперетравлених цукрів та лактози, зокрема, у фекаліях ($p>0,05$ на II-III, V, VII та X добу хвороби).

Відсутність істотної різниці клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей-носіїв різних генотипів енхансера гену лактази МСМ6 в нашому дослідженні можуть свідчити про відсутність вагомій ролі генетичного фактору в патогенезі формування ротавірусної діареї, а також

метеоризму та абдомінального больового синдрому саме у дітей раннього віку, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Саме з віковим фактором можуть бути пов'язані розбіжності наших результатів з даними попередніх досліджень, оскільки медіана віку групи спостереження складала 10,0 [6,00; 13,50] міс., тоді як в дослідженні [94] середній вік дітей був більшим, складаючи $23,4 \pm 1,46$ міс.

Саме через віковий аспект доцільність використання генетичного тесту в діагностиці конституційної ЛН залишається дискусійною [30-31], оскільки активність ферменту лактази-флоризин-гідролази в осіб з фенотипом LNP (*lactase non-persistence*) знижується лише з віком. За даними літератури, найбільш висока активність лактази відмічається при народженні, поступово знижуючись після припинення грудного вигодовування в дітей з генотипом C/C-13910 гену MCM6 [81]. Визначення генотипу може бути проведеним в момент, коли швидкість зниження активності лактази не обов'язково вже досягла порогу появи симптомів ЛН, які можуть з'явитися в більш пізньому віці [83]. Тобто ступінь відповідності генотипу 13910: C>T гену MCM6 фенотипу NLP буде залежати від віку. В 10-річному дослідженні когорти дітей (n=493) з функціональними порушеннями травлення M. L. Couce, P. Sánchez-Pintos et al (2020) показали сильний кореляційний зв'язок між генотипом MCM6 -13910 C/C та мальабсорбцією лактози, який збільшувалася з віком дітей. Відсоток мальабсорберів лактози серед дітей з даним генотипом збільшувався від 8,3% у віці до п'яти років до 62,6% в дітей ≥ 12 років [31], що, в сукупності з даними інших науковців [30] покладено в рекомендації про недоцільність генетичного тестування дітей раннього віку, як інструменту етіологічної діагностики ЛН, та пояснює результати нашого дослідження.

Так, аналіз впливу алергічної патології на клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей в динаміці РВІ показав, що за наявності супутньої ХА та/або АД діти мали більш виражені прояви даного синдрому, що виражалось в 1,3 та 2 рази більшій добовій частоті рідких випорожнень в період розпалу хвороби (на V та VII добу, відповідно) ($p < 0,05$), триваліший в 1,3 рази діареї ($p < 0,05$), що зберігалася до X доби РВІ втричі частіше, ніж в дітей без алергії, а

також в 1,6 та 1,8 рази вищою частотою реєстрації метеоризму та кишкових кольок, відповідно ($p < 0,05$). В хворих із супутньою ХА та/або АД ми зафіксували в 3 та 3,3 рази вищі показники проби Бенедикта ($p < 0,01$), а також в 3 та 2,5 рази вищі значення проби Мальфатті ($p < 0,01$; $p < 0,05$, відповідно) на II-III та V добу РВІ, відповідно, ніж в пацієнтів з необтяженим алергологічним анамнезом, з повільним зменшенням даної різниці (в 1,4 та 2 рази, відповідно) протягом періоду реконвалесценції ($p > 0,05$ на X добу).

В доступній нам літературі ми не знайшли даних про вплив АД та ХА на перебіг РВІ у дітей раннього віку. Результати ж нашого дослідження продемонстрували, що на тлі супутньої ХА та АД ротавірусний гастроентерит перебігає з більш виразним порушенням перетравлення олігосахаридів в кишечнику, головним чином, за рахунок вторинної ЛН. Патогенетичним підґрунтям цього явища виступає ураження й, навіть, руйнування ентероцитів тонкої кишки внаслідок алергічного запалення. Відомо, що не зважаючи на поліморфізм клінічних проявів при ХА, шлунково-кишковий тракт є тим органом, ураження якого відбувається з високою частотою [43, 151]. Численні дослідження свідчать про зміни мікробіоти й ознаки імунного запалення слизової оболонки кишечника в таких пацієнтів [43, 157, 207]. За даними літератури, основою даного процесу є IgE-опосередкований механізм ушкодження ентероцитів імунними комплексами, неIgE-опосередковане ушкодження ентероцитів, викликане дією В-лімфоцитів та ФНП- α та змішані механізми з інфільтрацією еозинофілами, що індукують запальний процес за участі катіонних білків еозинофілів, еозинофільного нейротоксину, пероксидази еозинофілів, які справляють цитотоксичний ефект на епітелій травного тракту, викликають дегрануляцію мастоцитів із подальшим вивільненням цитокінів і нейромедіаторів та [35, 151, 208]. Зважаючи на те, що найбільша кількість β -глікозидазного комплексу (лактази) локалізована на апікальній частині зрілих диференційованих ентероцитів, розташованих на верхівці ворсинок, алергічне запалення слизової оболонки кишечника може призводити до значного зменшення ферменту лактази на їх апікальній поверхні [36].

Про розвиток вторинної ЛН на тлі ХА свідчать результати дослідження О. А. Строй із співав. (2017), в якому 62,9% дітей грудного віку з ХА мали гастроінтестинальні розлади у вигляді метеоризму, зригувань, кишкових кольок, нестійких випорожнень, зниження рН калу нижче 5,5, що розцінювалося як прояви ЛН на фоні ХА та підтверджувалося клінічним покращенням перебігу шкірного та гастроінтестинального синдромів в третини дітей (31,4%) через місяць від початку прийому препарату лактази поруч з елімінаційною дієтою [43]. За даними R.C. Reed, M.C. Pacheco (2019) ступінь зниження активності лактази пропорційний ступеню тяжкості ушкодження мікрворсинок слизової оболонки тонкого кишечника при запальному процесі [42].

Отже, наявність супутніх ХА та АД, виступаючи додатковим фактором ураження слизової оболонки кишечника, обтяжує прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ.

Отже, завдання роботи виконані та мета досягнута.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено обґрунтування та практичне вирішення актуальних наукових задач у медицині, що полягає в оптимізації прогнозування перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку на грудному вигодовуванні на підставі отриманих наукових даних про патогенетичні аспекти формування синдрому мальабсорбції вуглеводів та вплив на його клініко-лабораторні прояви в динаміці хвороби стану кишкової мікрофлори, варіанту алельного поліморфізму С/Т 13910 енхансера гену лактази МСМ6, супутньої патології.

1. Особливостями тяжкого перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, порівняно з нетяжким, є вища частота (90%) реєстрації лихоманки ($\chi^2=8,10$, $p=0,0044$), частіший розвиток (78,6%) синдрому блювання ($\chi^2=27,0$, $p<0,0001$), в 1,6 та 1,3 рази вищі показники виразності та тривалості, відповідно, діарейного синдрому ($p<0,05$); вища частота розвитку ексикозу з втратою 1-5% маси тіла ($\chi^2=32,52$, $p=0,0001$), частіший розвиток клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів – метеоризму ($p<0,05$) та кишкових кольок ($p<0,05$). В дітей першого року життя, порівняно з хворими старше року, тяжкість хвороби більшою мірою обумовлена проявами синдрому мальабсорбції вуглеводів: діареєю тривалістю ≥ 6 діб ($\chi^2=6,56$, $p=0,0111$), метеоризмом ($\chi^2=4,16$, $p=0,0414$), кишковими кольками ($\chi^2=5,84$, $p=0,0156$).

2. Лабораторні ознаки синдрому мальабсорбції вуглеводів спостерігаються в 98,3% дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією, досягають максимальної виразності з V до VII доби хвороби ($p<0,05$ відносно X доби) без нормалізації показників на X добу в 81,7% випадків ($p<0,05$ відносно здорових дітей). Даний синдром реалізується переважно за рахунок лактазної недостатності ($r=0,91$; $r=0,86$; $r=0,91$; $r=0,89$, $p<0,05$ між загальним рівнем вуглеводів та нерозщепленої лактози в калі на III, V, VII та X добу, відповідно). Найбільш виразні лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів за рахунок лактазної недостатності мають діти віком 1-6 міс., в яких максимальні рівні відновлюючих цукрів та лактози

в калі вищі в 1,2 рази, ніж у дітей віком 6-12 міс. та в 2,7 і 1,75 рази, відповідно, ніж в дітей віком 12-24 міс. ($p < 0,05$).

3. Після V доби ротавірусної інфекції при рівні вуглеводів у фекаліях $> 0,5\%$ відмічається вдвічі більша добова частота діареї ($p < 0,01$ на VII та X добу), з VII доби, при збільшенні рівню вуглеводів у фекаліях на $0,5\%$, збільшується частота дефекацій на 1 раз на добу. При збільшенні загального рівню вуглеводів у калі на $0,4\%$ на V добу хвороби має місце збільшення тривалості діареї на 1 добу ($p < 0,05$).

4. У дітей раннього віку протягом всього періоду ротавірусної інфекції спостерігається метаболічний дефіцит та структурний дисбаланс кишкової мікробіоти, що виражається в зменшенні сумарної кількості коротколанцюгових жирних кислот, концентрацій оцтової, пропіонової та масляної кислот та зниженні анаеробного індекса ($p < 0,01$ на II-III, V та X добу відносно здорових дітей). Більшій виразності лабораторних проявів синдрому мальборбції вуглеводів відповідають глибші функціональні та структурні порушення кишкової мікрофлори, про що свідчать дані, що рівень вуглеводів у фекаліях $> 0,5\%$ асоціюється з нижчими в 2, 1,8 та 1,7 разів загальними концентраціями коротколанцюгових жирних кислот на II-III, V та X добу хвороби, відповідно ($p < 0,05$) та нижчими в 3 та 5 разів показниками анаеробного індекса на II-III та V добу ($p < 0,05$) відносно дітей з мінімальною екскрецією вуглеводів ($\leq 0,5\%$).

5. Вплив функціональних порушень кишкової мікробіоти на виразність ротавірусної діареї проявляється з V доби хвороби, про що свідчить в 1,6 та 2,5 рази вищий загальний рівень коротколанцюгових жирних кислот у дітей з мінімальною добовою частотою випорожнень (1-3 рази) відносно хворих з середньою (4-5 разів на добу) та значною (6 та більше разів) її виразністю ($p < 0,05$) зі збереженням даних закономірностей на X добу. Найбільш чутливим маркером виразності діареї є рівень пропіонової кислоти у фекаліях: при діареї до 3 разів на добу її концентрація в 5,5 разів вища, ніж при добовій частоті випорожнень ≥ 4 разів ($p < 0,05$ на V та X добу). Найбільш ранніми та чутливими маркерами тривалої ротавірусної діареї є концентрація пропіонової кислоти у фекаліях та анаеробний індекс. При зниженні концентрації пропіонової кислоти у фекаліях на II-III добу захворювання на 20,6

мкмоль/л або анаеробного індекса на 0,05 збільшується тривалість діареї на 1 добу (коефіцієнт детермінації $R^2 > 0,5$).

6. Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гену МСМ6 не впливає а ні на виразність клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції ($p > 0,05$ між генотипами С/С, С/Т та Т/Т) у дітей раннього віку, а ні на його лабораторні показники протягом всього періоду хвороби ($p > 0,05$ між генотипами С/С, С/Т та Т/Т за рівнем неперетравлених вуглеводів у фекаліях та фекальною концентрацією лактози).

7. Наявність супутньої харчової алергії та/або атопічного дерматиту в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією є найбільш інформативним прогностичним фактором щодо синдрому мальабсорбції вуглеводів, що виражається в 1,3 та 2 рази більшій добовій частоті рідких випорожнень на V та VII добу, відповідно ($p < 0,05$), триваліший в 1,3 рази діареї ($p < 0,05$), що зберігається до X доби втричі частіше, ніж в дітей без алергії, в 1,6 та 1,8 рази вищій частоті реєстрації метеоризму та кишкових кольок, відповідно ($p < 0,05$), а також в 3 та 3,3 рази вищих рівнях неперетравлених вуглеводів у фекаліях ($p < 0,01$), в 3 та 2,5 рази вищих фекальних концентраціях лактози ($p < 0,01$; $p < 0,05$, відповідно) на II-III та V добу хвороби, відповідно, з повільним зменшенням даної різниці (в 1,4 та 2 рази, відповідно) до X доби ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для раннього прогнозування тривалості діарейного синдрому рекомендовано визначення фекальних концентрацій ацетату, пропіонату та бутирату й обчислення величини анаеробного індексу у дітей раннього віку на II-III добу ротавірусної інфекції. Тривалість діареї рекомендовано розраховувати за формулами:

$$1) \quad y=9,61-0,048x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – концентрація пропіонату у фекаліях на II-III добу ротавірусної інфекції, мкмоль/л, або

$$2) \quad y=9,47-20,65 x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – значення анаеробного індексу на II-III добу ротавірусної інфекції.

2. З метою прогнозування тривалості діареї при ротавірусній інфекції в дітей раннього віку рекомендовано на V добу визначити загальний рівень вуглеводів у фекаліях та при $\geq 1\%$ вважати високою вірогідність тривалого (≥ 9 діб) діарейного синдрому. Для точного прогнозування тривалості діарейного синдрому при ротавірусній інфекції в дітей раннього віку рекомендовано застосовувати рівняння лінійної парної регресії:

$$y=5,37+2,69 x,$$

де y – тривалість діареї (діб), x – рівень вуглеводів у фекаліях на V добу ротавірусної інфекції (%).

3. При зборі анамнезу життя у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією необхідно визначити наявність даних про харчову алергію та/або atopічний дерматит, які асоціюються з виразним та тривалим синдромом мальабсорбції вуглеводів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Diarrhea. *UNICEF*: [вебсайт]. URL: <http://www.data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/> (дата звернення: 01.02.2023).
2. Unveiling Viruses Associated with Gastroenteritis Using a Metagenomics Approach / X. Fernandez-Cassi, S. Martínez-Puchol, M. Silva-Sales et al. *Viruses*. 2020. Vol. 12, Iss. 12. P. 1432. <https://doi.org/10.3390/v12121432>.
3. Abdoli A., Maspi N. Commentary: Estimates of Global, Regional, and National Morbidity, Mortality, and Aetiologies of Diarrhoeal Diseases: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Frontiers in medicine*. 2018. Vol. 5. P. 11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00011>.
4. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. *The Lancet. Infectious diseases*. 2018. Vol. 18, Iss. 11. P. 1211-1228. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1).
5. United Nations International Children's Emergency Fund 2018. URL : <http://www.data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/> (дата звернення: 01.02.2023).
6. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу ротавірусної інфекції та обґрунтування її профілактики у дітей / Л. О. Ющенко, О. В. Ониськова, В. О. Тихолаз et al. *Актуальна інфектологія*. 2018. № 6. С. 327-332. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.6.2018.151481>.
7. Aktaş O., Aydın H., Timurkan M. O. A molecular study on the prevalence and coinfections of Rotavirus, Norovirus, Astrovirus and Adenovirus in children with gastroenteritis. *Minerva pediatrica*. 2019. Vol. 71, Iss. 5. P. 431-437. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04304-X>.

8. Трихліб В. І. Спалахи гострих кишкових інфекцій вірусної етіології в країнах світу (частина I). *Актуальна інфектологія*. 2018. № 6. С. 217-226. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.5.2018.146769>.
9. Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region / S. Badur, S. Öztürk, P. Pereira et al. *Human Vaccines & Immunotherapeutic*. 2019. Vol. 15, Iss. 11. P. 2754-2768. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984>.
10. Fischer T. K., Rasmussen L. D., Fonager J. Taking gastro-surveillance into the 21st century. *Journal of clinical virology*. 2019. Vol. 117. P. 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.05.013>.
11. Rotavirus vaccination for all children or subgroups only? Comment of the European Academy of Paediatrics (EAP) and the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) recommendation group for rotavirus vaccination / H. J. Dornbusch, T. Vesikari, A. Guarino et al. *European journal of pediatrics*. 2020. Vol. 179, Iss. 9. P. 1489-1493. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03608-5>.
12. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years / C. Troeger, I. A. Khalil, P. C. Rao et al. *JAMA pediatrics*. 2018. Vol. 172, Iss. 10. P. 958-965. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>.
13. Rotavirus infection / S. E. Crawford, S. Ramani, J. E. Tate et al. *Nature reviews. Disease primers*. 2017. Vol. 3. P. 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>.
14. Голубовская О. А., Крамарев С. А. Ротавирусная инфекция: современное состояние проблемы. *Здоровье ребенка*. 2019. Т. 14, № 4. С. 71-76.
15. Крамарев С. А., Закордонец Л. В. Ротавирусная инфекция: профилактика и лечение. *Здоровье ребенка*. 2019. Т. 14, № 3. С. 86-91.
16. Лонгітудинальні спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006-2015 роках / Л. І. Чернишова, М. Ю. Тесленко, Н. М. Радіонова та ін. *Здоровье ребенка*. 2016. № 7. С. 117-123.
17. Говоруха О. Ю., Турицька Т. Г., Сидоренко Г. Г. Моніторинг ротавірусної інфекції серед населення м. Павлоград. *Вісник проблем біології і*

медицини. 2020. Вип. 1. С. 81-85. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-1-155-81-85>.

18. Primary care-based surveillance to estimate the proportion of rotavirus gastroenteritis among Latvian children below 5 years of age with acute gastroenteritis / M. Tafalla, D. Gardovska, K. Gopala, L. Kozlovska. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019. Vol. 15, Iss. 6. P. 1272-1278. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1534515>.

19. Altameemi Q. D. Y. Clinical and laboratory findings raise the indexes of suspicion of infection with rotavirus among children with acute gastroenteritis. *Asian Journal of Science and Technology*. 2018. Vol. 9, Iss. 11. P. 9011-9014.

20. Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до п'яти років на сучасному етапі / Л. І. Чернишова, М. Ю. Тесленко, Н. М. Радіонова, О. І. Касьян. *Современная педиатрия*. 2017. № 4. С. 96-100.

21. Іванова Л., Гарас М. Оптимізація патогенетичного лікування ротавірусних гастроентеритів у дітей раннього віку. *Ліки України*. 2021. № 5. С. 37-40. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5\(211\).222062](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5(211).222062).

22. Nosocomial infection caused by a rare G8P[8] rotavirus subtype in a pediatric unit in Guangzhou, Southern China / Y. Lu, H. Xie, D. Wang, J. Lu. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021. Vol. 17, Iss. 10. P. 3619-3622. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1920771>.

23. Nosocomial acute gastroenteritis outbreak caused by an equine-like G3P[8] DS-1-like rotavirus and GII.4 Sydney[P16] norovirus at a pediatric hospital in Rio de Janeiro, Brazil, 2019 / M. B. Gutierrez, M. R. de Figueiredo, A. M. Fialho et al. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021. Vol. 17, Iss. 11. P. 4654-4660. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1963169>.

24. Prevalence of Rotaviruses in the Etiology of Acute Diarrhea in Young Children, Clinical forms, Extraintestinal Manifestations and Complications / S. Stojkovska, I. Kondova-Topuzovska, Z. Milenkovicj et al. *Prilozi*. 2020. Vol. 41, Iss. 3. P. 23-30. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2020-0042>

25. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? / Deleu S., Machiels K., Raes J. et al. *EBioMedicine*. 2021. Vol. 66, P. 103293. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103293>
26. The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance / Y. Hu, L. Gui, J. Chang et al. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2016. Vol. 29, Iss. 1, Suppl. P. 321-323.
27. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management / B. Misselwitz, M. Butter, K. Verbeke et al. *Gut*. 2019. Vol. 68. Iss. 11. P. 2080-2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>.
28. The role of colonic metabolism in lactose intolerance / T. He, K. Venema, M. G. Priebe et al. *European journal of clinical investigation*. 2008. Vol. 38, Iss. 8. P. 541-547. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x>.
29. Абатуров А. Е., Никулина А. А. Первичный дефицит лактазы и лактазная персистенция у детей. Киев : Вистка, 2019. 148 с.
30. Almon R., Sjöström M., Nilsson T. K. Lactase non-persistence as a determinant of milk avoidance and calcium intake in children and adolescents. *Journal of nutritional science*. 2013. Vol. 2. P. e26. <https://doi.org/10.1017/jns.2013.11>.
31. Clinical Utility of *LCT* Genotyping in Children with Suspected Functional Gastrointestinal Disorder / M. L. Couce, P. Sánchez-Pintos, E. González-Vioque, R. Leis. *Nutrients*, 2020. Vol. 12, Iss. 10. P. 3017. <https://doi.org/10.3390/nu12103017>.
32. 13910C>T and 22018G>A *LCT* gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children / J. Tomczonek-Moruś, A. Wojtasik, K. Zeman et al. *United European gastroenterology journal*. 2019. Vol. 7, Iss. 2. P. 210-216. <https://doi.org/10.1177/2050640618814136>.
33. Незгода І. І., Науменко О. М., Нікульченко О. В. Леткі жирні кислоти як метаболічні маркери порушення мікробіоценозу кишечника при ротавірусній інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2019. № 3. С. 24-32. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.3.10632>.

34. Babayeva B. A., Valiyeva K. T. Diagnostic value the short chain fatty acids at viral diarrheas at children of the first year of life. *Azerbaijan Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2019. Vol. 5, Iss. 1. P. 61-64. <https://doi.org/10.28942/jpp.v5i1.85>.
35. Шадрін О. Г., Гайдучик Г. А. Інтollerантність до лактози при алергічному ентероколіті у дітей грудного віку. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14, № 2. С. 61-66.
36. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - common misconceptions revisited / R. G. Heine, F. AlRefaee, P. Bachina et al. *The World Allergy Organization journal*. 2017. Vol. 10, Iss. 1. P. 41. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>.
37. Sicherer S. H. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 41-58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>.
38. Карпушенко Ю. В. Харчова алергія та функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту у дітей-синтропія чи інтерференція?. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2019. № 2. С. 16-21.
39. Mechanical Skin Injury Promotes Food Anaphylaxis by Driving Intestinal Mast Cell Expansion / J. M. Leyva-Castillo, C. Galand, C. Kam et al. *Immunity*. 2019. Vol. 50, Iss. 5. P. 1262-1275.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.023>.
40. Cross-sectional imaging of intestinal barrier dysfunction by confocal laser endomicroscopy can identify patients with food allergy in vivo with high sensitivity / T. Rath, W. Dieterich, C. Kätscher-Murad et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 12777. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92262-4>.
41. Ендоскопічна характеристика верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в дітей із алергопатологією / Ю. В. Карпушенко, В. А. Клименко, В. М. Яворська, Л. М. Адарюкова. *Здоров'я дитини. Тем. вип. "Дитяча гастроентерологія"*. 2015. № 62. С. 111-114.
42. Reed R. C., Pacheco M. C. Clinical and Histopathologic Predictors of Disaccharidase Deficiency in Duodenal Biopsy Specimens. *American journal of clinical pathology*. 2019. Vol. 152, Iss. 6. P. 742-746. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz091>.

43. Корекція лактазної недостатності в дітей грудного віку з проявами алергії на харчові продукти / О. А. Строй, Л. В. Сліпачук, А. М. Антошкіна та ін. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2. С. 15-20.
44. Suzuki H. Rotavirus Replication: Gaps of Knowledge on Virus Entry and Morphogenesis. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2019. Vol. 248, Iss. 4. P. 285-296. <https://doi.org/10.1620/tjem.248.285>.
45. Rotavirus: Genetics, pathogenesis and vaccine advances / A. Sadiq, N. Bostan, K. C. Yinda et al. *Reviews in medical virology*. 2018. Vol. 28, Iss. 6. P. e2003. <https://doi.org/10.1002/rmv.2003>.
46. Host serine proteases TMPRSS2 and TMPRSS11D mediate proteolytic activation and trypsin-independent infection in group A rotaviruses / M. Sasaki, Y. Itakura, M. Kishimoto et al. *Journal of virology*. 2021. Vol. 95, Iss. 11. P. e00398-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00398-21>
47. Krishnan Y., Harrison S. C. Visualization of Calcium Ion Loss from Rotavirus during Cell Entry / E. N. Salgado, B. Garcia Rodriguez, N. Narayanaswamy et al. *Journal of virology*. 2018. Vol. 92, Iss. 24. P. e01327-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01327-18>.
48. Rotavirus Interactions With Host Intestinal Epithelial Cells / J. O. Amimo, S. A. Raev, J. Chepngeno et al. *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 793841. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.793841>.
49. Treading a HOSTile path: Mapping the dynamic landscape of host cell-rotavirus interactions to explore novel host-directed curative dimensions / U. Patra, U. Mukhopadhyay, A. Mukherjee. *Virulence*. 2021. Vol. 12, Iss. 1. P. 1022-1062. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1903198>.
50. Organoids to Dissect Gastrointestinal Virus-Host Interactions: What Have We Learned? / S. E. Crawford, S. Ramani, S. E. Blutt, M. K. Estes. *Viruses*. 2021. Vol. 13, Iss. 6. P. 999. <https://doi.org/10.3390/v13060999>.
51. Glucose enhances rotavirus enterotoxin-induced intestinal chloride secretion / L. Yin, R. Menon, R. Gupta et al. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2017. Vol. 469, Iss. 9. P. 1093-1105. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1987-x>.

52. Ефективність застосування препарату рацекадотрил у комплексній терапії ротавірусної інфекції в дітей / І. І. Незгода, О. М. Науменко, А. А. Асауленко та ін. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 2. С. 30-35. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.2.2020.199733>.
53. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis / Z. Dian, Y. Sun, G. Zhang et al. *Critical reviews in microbiology*. 2021. Vol. 47, Iss. 5. P. 580-595.
54. Protective action of *Bacillus clausii* probiotic strains in an in vitro model of Rotavirus infection / L. Paparo, L. Tripodi, C. Bruno et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, Iss. 1. P. 12636. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69533-7>.
55. Dong D., Xie W., Liu M. Alteration of cell junctions during viral infection. *Thoracic cancer*. 2020. Vol. 11, Iss. 3. P. 519-525. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13344>.
56. Human rotavirus strain Wa downregulates NHE1 and NHE6 expressions in rotavirus-infected Caco-2 cells / H. Chen, L. Song, G. Li et al. *Virus genes*. 2017. Vol. 53, Iss. 3. P. 367-376. <https://doi.org/10.1007/s11262-017-1444-0>.
57. Гарас М. Н., Марусик У. І. Сучасні етіопатогенетичні та клінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей. *Актуальная инфектология*. 2019. Т. 7, № 1. С. 13-16. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.1.2019.159223>.
58. Experimental bovine rotavirus-A (RV-A) infection causes intestinal and extra-intestinal pathology in suckling mice / G. Kashyap, R. Singh, Y. S. Malik et al. *Microbial pathogenesis*. 2018. Vol. 121. P. 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.038>.
59. Changes in small intestinal homeostasis, morphology, and gene expression during rotavirus infection of infant mice / J. A. Boshuizen, J. H. Reimerink, A. M. Korteland-van Male et al. *Journal of virology*. 2003. Vol. 77, Iss. 24. P. 13005-13016. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.24.13005-13016.2003>.
60. Opposite effects of apoptotic and necroptotic cellular pathways on rotavirus replication / M. Soliman, J. Y. Seo, Y. B. Baek. *Journal of virology*. 2021. JVI0122221. Advance online publication. <https://doi.org/10.1128/JVI.01222-21>.

61. Tyrosine phosphorylation modulates mitochondrial chaperonin Hsp60 and delays rotavirus NSP4-mediated apoptotic signaling in host cells / S. Chattopadhyay, A. Mukherjee, U. Patra et al. *Cellular microbiology*. 2017. Vol. 19, Iss. 3. P. 10.1111/cmi.12670. <https://doi.org/10.1111/cmi.12670.mes>
62. Protective effects of sodium butyrate on rotavirus inducing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via PERK-eIF2 α signaling pathway in IPEC-J2 cells / Y. Zhao, N. Hu, Q. Jiang et al. *Journal of animal science and biotechnology*. 2021. Vol. 12, Iss. 1. P. 69. <https://doi.org/10.1186/s40104-021-00592-0>.
63. Guerrero R., Guerrero C., Acosta O. Induction of Cell Death in the Human Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line Reh by Infection with Rotavirus Isolate Wt1-5. *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, Iss. 8. P. 242. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080242>.
64. Assessing the oncolytic potential of rotavirus on mouse myeloma cell line Sp2/0-Ag14. Evaluación del potencial oncolítico del rotavirus en la línea celular Sp2/0-Ag14 de mieloma de ratón / R. A. Guerrero, C. A. Guerrero, F. Guzmán, O. Acosta. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2020. Vol. 40, Iss. 2. P. 362-381. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4916>.
65. Wanes D., Husein D. M., Naim H. Y. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Iss. 2. P. 461. <https://doi.org/10.3390/nu11020461>.
66. A comprehensive overview of substrate specificity of glycoside hydrolases and transporters in the small intestine : "A gut feeling" / H. Elferink, J. Bruekers, G. H. Veeneman, T. J. Boltje *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2020. Vol. 77, Iss. 23. P. 4799-4826. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03564-1>.
67. Hydrolysis and transglycosylation activities of glycosidases from small intestine brush-border membrane vesicles / L. C. Julio-Gonzalez, F. J. Moreno, M. L. Jimeno et al. *Food research international*. 2021. Vol. 139. P. 109940. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109940>.

68. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement - a Mini-Review. *The Clinical biochemist. Reviews.* 2019. Vol. 40, Iss. 4. P. 167-174. <https://doi.org/10.33176/AACB-19-00025>.
69. Das S., Jayaratne R., Barrett K. E. The Role of Ion Transporters in the Pathophysiology of Infectious Diarrhea. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology.* 2018. Vol. 6, Iss. 1. P. 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.02.009>
70. Omatola C. A., Olaniran A. O. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review. *Viruses.* 2022. Vol. 14, Iss. 5. P. 875. <https://doi.org/10.3390/v14050875>.
71. Forsgård R. A. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *The American journal of clinical nutrition.* 2019. Vol. 110, Iss. 2. P. 273-279. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104>.
72. Забігайло Ю. Ю. Особливості ротавірусної інфекції, що перебігає з дисахаридазною недостатністю, у дітей : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10. Запоріжжя, 2015. 21 с.
73. ManFen, X., QiuYue, C., & Yan, G. Relationship between lactose intolerance and outcome of enteritis in children with rotavirus enteritis and related factors affecting rehabilitation / H. Ling, W. Qi, C. BeiBei et al. *Chinese Journal of Nosocomiology.* 2019. Vol. 29, Iss. 16. P. 2525-2549.
74. Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1-5 years: a systematic review of 1995-2015 literature / L. Harvey, T. Ludwig, A. Q. Hou et al. *Asia Pacific journal of clinical nutrition.* 2018. Vol. 27, Iss. 1. P. 29-46. <https://doi.org/10.6133/apjcn.022017.05>
75. Іванько О. Г., Бондаренко В. М. Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення. *Патологія.* 2021. Т. 18, № 2. С. 196-202. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500>.
76. Поцілуйко Н. М. Клініко-лабораторна характеристика та особливості лікування гострих кишкових інфекцій вірусної етіології у дітей перших трьох років життя: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.13. Львів, 2018. 194 с.

77. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 9. P. 2689. <https://doi.org/10.3390/nu12092689>.

78. Харчова алергія на білок коров'ячого молока чи непереносимість лактози? Принципи диференціальної діагностики й дієтотерапії / С. Л. Няньковський, О. С. Няньковська, Г. М. Троцький та ін. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14, № 3. С. 56-61.

79. Lactase Persistence, Milk Intake, and Adult Acne: A Mendelian Randomization Study of 20,416 Danish Adults / C. R. Juhl, H. Bergholdt, I. M. Miller et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 8. P. 1041. <https://doi.org/10.3390/nu10081041>

80. Séguirel L., Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annual review of genomics and human genetics*. 2017. Vol. 18. P. 297-319. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035340>.

81. Jasielska M., Grzybowska-Chlebowczyk U. Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology research and practice*. 2019. Vol. 2019. P. 2507242. <https://doi.org/10.1155/2019/2507242>.

82. Primary lactase deficiency among malnourished children with persistent diarrhea in Tbilisi, Georgia / K. Nemsadze, E. Liluashvili, N. Kikodze, T. Bakhtadze. *Journal of Child Science*. 2017. Vol. 7, Iss. 1. P. e19-e23. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603898>.

83. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome / A. E. Almazar, J. Y. Chang, J. J. Larson et al. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019. Vol. 53, Iss. 6. P. e227-e231. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001065>.

84. Moghaddam A. The Eurasian lactase persistence variant *LCT*-13910 C/T is associated with vitamin D levels in individuals living at high latitude, more so than exposure to sunlight. *Journal of nutritional science*. 2020. Vol. 9. P. e1. <https://doi.org/10.1017/jns.2019.41>.

85. Sorthe J., Moghaddam A. Lactase persistence may explain the paradoxical findings of high vitamin D concentrations in Europeans living in areas of low UV-B irradiation. *European journal of clinical nutrition*. 2019. Vol. 73, Iss. 4. P. 585-593. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0179-x>.
86. Association of lactase 13910 C/T polymorphism with bone mineral density and fracture risk: a meta-analysis / Y. Wu, Y. Li, Y. Cui et al. *Journal of genetics*, 2017. Vol. 96, Iss. 6. P. 993-1003. <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0866-8>.
87. The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults / L. Manco, H. Dias, M. Muc, C. Padez. *European journal of clinical nutrition*. 2017. Vol. 71, Iss. 1. P. 21-24. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.164>.
88. Dairy Consumption and Body Mass Index Among Adults: Mendelian Randomization Analysis of 184802 Individuals from 25 Studies / Mendelian Randomization of Dairy Consumption Working Group. *Clinical chemistry*. 2018. Vol. 64, Iss. 1. P. 183-191.
89. Use of genetic testing for hypolactasia trait in the North Denmark Region / M. Mørk, S. L. Andersen, I. S. Pedersen et al. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2020. Vol. 55, Iss. 9. P. 1012-1018. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1800079>.
90. Lactose Intolerance Assessed by Analysis of Genetic Polymorphism, Breath Test and Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease / O. M. Nardone, F. Manfellotto, C. D'Onofrio et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 4. P. 1290. <https://doi.org/10.3390/nu13041290>.
91. Concordance between Lactose Quick Test, hydrogen-methane breath test and genotyping for the diagnosis of lactose malabsorption in children / C. Rojo, F. Jaime, L. Azócar et al. *Neurogastroenterology and motility*. 2018. Vol. 30, Iss. 5. P. e13271. <https://doi.org/10.1111/nmo.13271>.
92. Assessment of lactase activity in humans by measurement of galactitol and galactonate in serum and urine after milk intake / N. Vionnet, L. H. Münger, C. Freiburghaus et al. *The American journal of clinical nutrition*. 2019. Vol. 109, Iss. 2. P. 470-477. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy296>.

93. Fassio F., Facioni M. S., Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 11. P. 1599. <https://doi.org/10.3390/nu10111599>.
94. Nezgoda I., Naumenko O. Rotavirus infection in children with different variants of allelic polymorphism C>T 13910 gene LCT. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, Iss. 7. P. 566-578. <http://doi.org/10.5281/zenodo.59126>.
95. No association of LCT-13910 single nucleotide polymorphism with gastroenteritis in Korean children / B. J. Choi, J. H. Yoon, Y. J. Choi et al. *Molecular and Cellular Toxicology*. 2013. Vol. 9. P. 23-28. <https://doi.org/10.1007/s13273-013-0004-5>.
96. Fecal Microbiota, Lactic Acid and Short Chain Fatty Levels of Infants Following Rotavirus Infection Revealed by Illumina Miseq High-Throughput Sequencing and HPLC Method / L. Li, D. Huang, A. Nevin et al. *Jundishapur journal of microbiology (JJM)*. 2019. Vol. 12, Iss. 6. <https://doi.org/10.5812/jjm.68389>.
97. Interaction of Intestinal Bacteria with Human Rotavirus during Infection in Children / R. Gozalbo-Rovira, A. Rubio-Del-Campo, C. Santiso-Bellón et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 3. P. 1010. <https://doi.org/10.3390/ijms22031010>.
98. Microbiome profiling of rotavirus infected children suffering from acute gastroenteritis / M. U. Sohail, H. A. Al Khatib, A. A. Al Thani et al. *Gut pathogens*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. Article 21. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00411-x>.
99. Rotavirus infection induces glycan availability to promote ileum-specific changes in the microbiome aiding rotavirus virulence / M. A. Engevik, L. D. Banks, K. A. Engevik et al. *Gut microbes*. 2020. Vol. 11, Iss. 5. P. 1324-1347. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1754714>.
100. Mixed Viral-Bacterial Infections and Their Effects on Gut Microbiota and Clinical Illnesses in Children / S. Mathew, M. K. Smatti, K. Al Ansari et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. Article 865. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37162-w>.

101. The Role of Host Glycobiology and Gut Microbiota in Rotavirus and Norovirus Infection, an Update / N. Peña-Gil, C. Santiso-Bellón, R Gozalbo-Rovira et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 24. P. 13473. <https://doi.org/10.3390/ijms222413473>.
102. The Complex Interactions Between Rotavirus and the Gut Microbiota / A. H., M. P. Kim Hogarty, V. C. Harris, M. T. Baldrige. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021. Vol. 10. Article 586751. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586751>.
103. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective / R. Vemuri, R. Gundamaraju, M. D. Shastri et al. *BioMed research international*. 2018. Vol. 2018. P. 4178607. <https://doi.org/10.1155/2018/4178607>.
104. 1,520 reference genomes from cultivated human gut bacteria enable functional microbiome analyses / Y. Zou, W. Xue, G. Luo et al. *Nature biotechnology*. 2019. Vol. 37, Iss. 2. P. 179-185. <https://doi.org/10.1038/s41587-018-0008-8>.
105. Cross-Domain and Viral Interactions in the Microbiome / A. D. Rowan-Nash, B. J. Korry, E. Mylonakis, P. Belenky. *Microbiology and molecular biology reviews* : *MMBR*. 2019. Vol. 83, Iss. 1. P. e00044-18. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18>.
106. Comparison of bacterial community profiles from large intestine specimens, rectal swabs, and stool samples / Y. J. Kwon, H. J. Kwak, H. K. Lee et al. *Applied microbiology and biotechnology*. 2021. Vol. 105, Iss. 24. P. 9273-9284. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11650-y>.
107. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health / E. E. Blaak, E. E. Canfora, S. Theis et al. *Beneficial microbes*. 2020. Vol. 11, Iss. 5. P. 411-455. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0057>.
108. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland, G. Gibson, A. Heinken et al. *European journal of nutrition*. 2018. Vol. 57, Iss. 1. P. 1-24. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>.

109. Sakata T. Pitfalls in short-chain fatty acid research: A methodological review. *Animal science journal*. 2019. Vol. 90, Iss. 1. P. 3-13. <https://doi.org/10.1111/asj.13118>.
110. Fernández-Veledo S., Vendrell J. Gut microbiota-derived succinate: Friend or foe in human metabolic diseases?. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2019. Vol. 20, Iss. 4. P. 439-447. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09513-z>.
111. Oliphant K., Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019. Vol. 7, Iss. 1. P. 91. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>.
112. Nogal A., Valdes A. M., Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut microbes*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 1-24. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>.
113. Identification of bacteria with beta-galactosidase activity in faeces from lactase non-persistent subjects / T. He, M. G. Priebe, R. J. Vonk, G. W. Welling. *FEMS microbiology ecology*. 2005. Vol. Vol. 54, Iss. 3. P. 463-469. <https://doi.org/10.1016/j.femsec.2005.06.001>.
114. Nivetha A., Mohanasrinivasan V. Mini review on role of β -galactosidase in lactose intolerance. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*. 2017. Vol. 263. P. 022046. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/263/2/022046>.
115. A new β -galactosidase extracted from the infant feces with high hydrolytic and transgalactosylation activity / Y. Xin, T. Guo, Y. Zhang et al. *Applied microbiology and biotechnology*. 2019. Vol. 103, Iss. 20. P. 8439-8448. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10092-x>.
116. Hydrogen excretion in pediatric lactose malabsorbers: relation to symptoms and the dose of lactose / K. Pawłowska, R. Seredyński, W. Umławska, B. Iwańczak. *Archives of medical science : AMS*. 2018. Vol. 14, Iss. 1. P. 88-93. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57884>.

117. Role of the gut microbiota in nutrition and health / A. M. Valdes, J. Walter, E. Segal, T. D. Spector. *BMJ*. 2018. Vol. 361. P. k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>.
118. A double-blind, 377-subject randomized study identifies *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Christensenella*, and *Collinsella* as long-term potential key players in the modulation of the gut microbiome of lactose intolerant individuals by galacto-oligosaccharides / M. A. Azcarate-Peril, J. Roach, A. Marsh et al. *Gut microbes*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 1957536. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1957536>.
119. Contribution of Colonic Fermentation and Fecal Water Toxicity to the Pathophysiology of Lactose-Intolerance / K. Windey, E. Houben, L. Deroover, K. Verbeke. *Nutrients*. 2015. Vol. 7, Iss. 9. P. 7505-7522. <https://doi.org/10.3390/nu7095349>.
120. The effect of 2'-fucosyllactose on simulated infant gut microbiome and metabolites; a pilot study in comparison to GOS and lactose / K. Salli, H. Anglenius, J. Hirvonen et al. *Scientific reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 13232. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49497-z>.
121. A Comparison of the In Vitro Effects of 2'Fucosyllactose and Lactose on the Composition and Activity of Gut Microbiota from Infants and Toddlers / P. Van den Abbeele, N. Sprenger, J. Ghyselinck et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 3. P. 726. <https://doi.org/10.3390/nu13030726>.
122. Lactose-Induced Chronic Diarrhea Results From Abnormal Luminal Microbial Fermentation and Disorder of Ion Transport in the Colon / H. Xue, M. Zhang, J. Ma et al. *Frontiers in physiology*. 2020. Vol. 11. P. 877. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00877>.
123. Key bacterial taxa and metabolic pathways affecting gut short-chain fatty acid profiles in early life / N. Tsukuda, K. Yahagi, T. Hara et al. *The ISME journal*. 2021. Vol. 15, Iss. 9. P. 2574-2590. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-00937-7>.
124. Harris H. C., Morrison D. J., Edwards C. A. Impact of the source of fermentable carbohydrate on SCFA production by human gut microbiota *in vitro* - a systematic scoping review and secondary analysis. *Critical reviews in food science and*

nutrition. 2021. Vol. 61, Iss. 22. P. 3892-3903.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1809991>.

125. Shaping the metabolism of intestinal Bacteroides population through diet to improve human health / D. Rios-Covian, N. Salazar, M., Gueimonde, C. G. de Los Reyes-Gavilan. *Frontiers in microbiology*. 2017. Vol. 8. P. 376.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00376>.

126. Diether N. E., Willing B. P. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet-Microbe-Host Interaction. *Microorganisms*. 2019. Vol. 7, Iss. 1. P. 19. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010019>.

127. Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations / S. L. Bridgman, M. B. Azad, C. J. Field et al. *Frontiers in nutrition*. 2017. Vol. 4. P. 11.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00011>.

128. Fecal short chain fatty acids in children living on farms and a link between valeric acid and protection from eczema / M., Gio-Batta F. Sjöberg, K. Jonsson et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, Iss. 1. P. 22449. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79737-6>.

129. A New Pathway for Forming Acetate and Synthesizing ATP during Fermentation in Bacteria / B. Zhang, C. Lingga, C. Bowman, T. J. Hackmann. *Applied and environmental microbiology*. 2021. Vol. 87, Iss. 14. P. e0295920.
<https://doi.org/10.1128/AEM.02959-20>.

130. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health / D. Ríos-Covián, P. Ruas-Madiedo, A. Margolles et al. *Frontiers in microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>.

131. Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental microbiology*. 2017. Vol. 19, Iss. 1. P. 29-41.

132. Propionate-Producing Consortium Restores Antibiotic-Induced Dysbiosis in a Dynamic *in vitro* Model of the Human Intestinal Microbial Ecosystem / R. El Hage, E. Hernandez-Sanabria, M. Calatayud Arroyo et al. *Frontiers in microbiology*. 2019. Vol. 10. P. 1206. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01206>.

133. Butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene associated with the genus *Roseburia* is decreased in the gut microbiota of Japanese patients with ulcerative colitis / R. Shinohara, K. Sasaki, J. Inoue et al. *Bioscience of microbiota, food and health*. 2019. Vol. 38, Iss. 4. P. 159-163. <https://doi.org/10.12938/bmfh.18-029>.

134. Butyrate Levels in the Transition from an Infant- to an Adult-Like Gut Microbiota Correlate with Bacterial Networks Associated with *Eubacterium Rectale* and *Ruminococcus Gnavus* / M. Nilsen, C. Madelen Saunders, I. Leena Angell et al. *Genes*. 2020. Vol. 11, Iss. 11. P. 1245. <https://doi.org/10.3390/genes11111245>.

135. In vitro human colonic microbiota utilises D- β -hydroxybutyrate to increase butyrogenesis / K. Sasaki, D. Sasaki, A. Hannya et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, Iss. 1. P. 8516. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65561-5>.

136. Li Y., Faden H. S., Zhu L. The Response of the Gut Microbiota to Dietary Changes in the First Two Years of Life. *Frontiers in pharmacology*. 2020. Vol. 11. P. 334. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00334>.

137. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases / D. Parada Venegas, M. K. De la Fuente, G. Landskron et al. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. P. 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.

138. Impact of gut colonization with butyrate-producing microbiota on respiratory viral infection following allo-HCT / B. W. Haak, E. R. Littmann, J. L. Chaubard et al. *Blood*. 2018. Vol. 131, Iss. 26. P. 2978-2986. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-828996>.

139. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy / C. Roudit, R. Frei, R. Ferstl et al. *Allergy*. 2019. Vol. 74, Iss. 4. P. 799-809. <https://doi.org/10.1111/all.13660>.

140. Gut Microbiota Dysbiosis Associated With Altered Production of Short Chain Fatty Acids in Children With Neurodevelopmental Disorders / K. Bojović, Đ. I. Ignjatović, S. Soković Bajić et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. Vol. 10. P. 223. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00223>.

141. May K. S., den Hartigh L. J. Modulation of Adipocyte Metabolism by Microbial Short-Chain Fatty Acids. *Nutrients*, 2021. Vol. 13, Iss. 10. P. 3666. <https://doi.org/10.3390/nu13103666>.
142. Short-Chain Fatty Acid Production by Gut Microbiota from Children with Obesity Differs According to Prebiotic Choice and Bacterial Community Composition / Z. C. Holmes, J. D. Silverman, H. K. Dressman et al. *mBio*. 2020. Vol. 11, Iss. 4. P. e00914-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00914-20>.
143. Walker M. M., Talley N. J., Keely S. Follow up on atopy and the gastrointestinal tract - a review of a common association 2018. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 13, Iss. 5. P. 437-445. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1596025>.
144. Duodenal Disaccharidase Activities During and After Weaning off Parenteral Nutrition in Pediatric Intestinal Failure G. / Sanaksenaho, A. Mutanen, A. I. Koivusalo et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017. Vol. 64, Iss. 5. P. 777-782. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001347>.
145. Usai-Satta P., Lai M., Oppia F. Lactose Malabsorption and Presumed Related Disorders: A Review of Current Evidence. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, Iss. 3. P. 584. <https://doi.org/10.3390/nu14030584>.
146. Yesipova S. I. Diagnosis of lactase deficiency and clinical management children with this pathology. *Likars'ka Sprava*. 2018. N 5-6. P. 15-22. [https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2018\(2\)](https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2018(2)).
147. Giardiasis in a paediatric population of the province of castellon. Clinical details and impact / Z. Saura-Carretero, M. Villanueva-Alarcón, O. Pérez-Olaso et al.. *Anales de pediatria*. 2021. Vol. 94, Iss. 5. P. 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.023>.
148. Solaymani-Mohammadi S. Mucosal Defense Against *Giardia* at the Intestinal Epithelial Cell Interface. *Frontiers in immunology*. 2022. Vol. 13. P. 817468. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817468>.

149. Зубаренко А. В., Кравченко Т. Ю., Адыров М. В. Гастроинтестинальные формы аллергии к белкам пищи у детей. *Дитячий лікар*. 2018. №. 5-6. С. 28-36.
150. Гайдучик Г. А. Ефективність елімінаційної дієти у дітей грудного віку з гастроінтестинальними проявами харчової алергії. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019. № 5. С. 16-21. https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/31052019/6500.
151. Azouz N. P., Rothenberg M. E. Mechanisms of gastrointestinal allergic disorders. *The Journal of clinical investigation*. 2019. Vol. 129, Iss. 4. P. 1419-1430. <https://doi.org/10.1172/JCI124604>.
152. Non-IgE- or Mixed IgE/Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in the First Years of Life: Old and New Tools for Diagnosis / M. Calvani, C. Anania, B. Cuomo et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 226. <https://doi.org/10.3390/nu13010226>.
153. Labrosse R., Graham F., Caubet J. C. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 7. P. 2086. <https://doi.org/10.3390/nu12072086>.
154. Охотнікова О. М., Яковлева Н. Ю. Атопічний дерматит у дітей: епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка і діагностика. Частина 1. *Ліки України*. 2018. № 1. С. 37-42.
155. Bidirectional relationship between atopic dermatitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis / H. Lee, J. H. Lee, S. J. Koh, H. Park. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. Vol. 83, Iss. 5. P. 1385-1394. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.130>.
156. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema / L. D. H. Ta, J. C. Y. Chan, G. C. Yap et al. *Gut microbes*. 2020. Vol. 12, Iss. 1. P. 1-22. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801964>.
157. Small intestinal immune-environmental changes induced by oral tolerance inhibit experimental atopic dermatitis / H. N. Um, J. O. Baek, S. Park et al. *Cell death & disease*. 2021. Vol. 12, Iss. 3. P. 243. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03534-w>.

158. Epidemiology and Factors Related to Clinical Severity of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children after the Introduction of Rotavirus Vaccination / A. Kim, J. Y. Chang, S. Shin et al. *Journal of Korean medical science*. 2017. Vol. 32, Iss. 3. P. 465-474. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.465>.
159. Про внесення змін до наказу МОЗ від 09.07.04 № 354 : Наказ МОЗ України № 803 від 10.12.2007. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0803282-07#Text>.
160. 2017 Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in children in Europe URL: https://www.espgan.org/knowledgecenter/publications/Gastroenterology/2014_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_Gastroenteritis_in_children_in_Europe
161. Пат. 143469 Україна, МПК G01N 33/52 (2006.01) A61K 38/00. A61P 31/00. Спосіб корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку / Н. В. Воробйова, О. В. Усачова. № u202001815; заявл. 16.03.2020 ; опубл. 27.07.2020, бюл. № 14.
162. Воробйова Н. В., Усачова О. В., Матвєєва Т. Б. Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області. *Современная педиатрия*. 2020. № 4(108). С. 45-52. <https://doi.org/10.15574/SP.2020.108.45>.
163. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Тригерні фактори тяжкого перебігу ротавірусної інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 12-13 жовт. 2021 р., Київ, 2021. Т. 9, № 4. С. 61-62.*
164. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 72-79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
165. Vorobiova N., Usachova E. Influence of carbohydrate malabsorption syndrome on the clinical course of rotavirus infection in children at an early age. *Georgian medical news*. 2021. N 311. P. 120-125.

166. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Діагностика лактазної недостатності в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 05-06 бер. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 28.

167. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Синдром мальабсорбції вуглеводів на тлі ротавірусної інфекції у дітей раннього віку: клініко-лабораторні особливості. *Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 2020 р. Київ, 2020. Т. 8, № 2. С. 39-40.

168. Усачова О. В., Воробйова Н. В. Прогностичне значення лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку в ранні терміни хвороби. *Eurasian scientific congress: Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference* (Barcelona, 1-3 листоп. 2020 р.). Barcelona, Spain, 2020. С. 116-120.

169. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Роль синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів XIV всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 20 листоп. 2020 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. С. 32-34.

170. Vorobiova N. V., Usachova O. V., Kaplaushenko A. H. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Vol. 23. N 5. P. 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>.

171. Vorobiova N. V., Usachova O. V. Features of the intestinal microbiota functional status in early-aged children with rotavirus infection. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, N 10. P. 157-172. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.014>.

172. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Динамічні зміни метаболітів кишкової мікрофлори як показник стану мікробіоценозу кишечника в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 12-13 бер. 2021 р., Одеса, 2021. Т. 9, № 1. С. 73-74.

173. Воробйова Н. В. Патогенетична роль кишкової мікробіоти в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *YOUNG SCIENCE 3.0*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 26 бер. 2021 р., Київ, 2021. С. 12-14.

174. Воробйова Н. В. Вплив функціональних порушень кишкової мікрофлори на діарейний синдром при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених., м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С. 24.

175. Усачова О. В., Воробйова Н. В. Прогностичне значення функціональних та структурних порушень кишкової мікрофлори при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку. *Modern research in world science*: зб. матеріалів I міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Львів, 17-19 квіт. 2022 р.). Львів, 2022. С. 219-223.

176. Воробйова Н. В. Фактори впливу на виразність клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія*. 2021. № 7(119). С. 25-34. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25>.

177. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Особливості клініко-лабораторних проявів лактазної недостатності на тлі харчової алергії у дітей раннього віку із ротавірусною інфекцією. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів XIII всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. С. 30-31.

178. Воробйова Н. В., Усачова О. В., Матвєєва Т. Б. Особливості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією, що має

перебіг на тлі харчової алергії. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 28-29 листоп. 2019 р. Київ, 2019. Т. 7, № 5. С. 80-81.

179. Воробйова Н. В. Клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з ротавірусною інфекцією залежно від алельного поліморфізму 13910 С>Т гену лактази МСМ6. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів XV всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 19 листоп. 2021 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 45-47.

180. Vorobiova N. V. Food allergy and atopic dermatitis as trigger factors of severe and long-term rotavirus diarrhea in early aged children. *YOUNG SCIENCE 4.0*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 30 трав. 2022 р., Київ, 2022.

181. Acute diarrhea with rotavirus in children / R. Nedelcuță, G. Călin, R. C. Șerban et al. *Research and Science Today*. 2020. N 1. P. 147-153.

182. Kasırğa E. The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Turk pediatri arsivi*. 2019. Vol. 54, Iss. 3. P. 141-148. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2018.00483>.

183. Glucose enhances rotavirus enterotoxin-induced intestinal chloride secretion / L. Yin, R. Menon, R. Gupta et al. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2017. Vol. 469, Iss. 9. P. 1093-1105.

184. Norovirus and Rotavirus Disease Severity in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2018. Vol. 37, Iss. 6. P. 501-505. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001824>.

185. Rotavirus and illness severity in children presenting with acute gastroenteritis at the primary care out-of-hours service / P. Wolters, G. A. Holtman, A. Weghorst et al. *The European journal of general practice*. 2021. Vol. 27, Iss. 1. P. 346-353. <https://doi.org/10.1080/13814788.2021.2011205>.

186. Rotavirus Diarrhea and its Determinants Among Under-Five Children Admitted in a Tertiary Care Hospital of Southern Haryana, India / A. K. Goel, S. Chawla,

A. Dhingra et al. *Indian journal of pediatrics*. 2021. Vol. 88, Suppl. 1. P. 16-21. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03616-1>.

187. Тесленко М. Ю. Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 1. С. 22-27. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.113.22>.

188. Hospital-based Surveillance for Rotavirus Gastroenteritis Among Young Children in Bangladesh: Defining the Potential Impact of a Rotavirus Vaccine Program / S. M. Satter, P. A. Gastanaduy, K. Islam et al. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017. Vol. 36, Iss. 2. P. 168-172. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001381>.

189. Науменко О. М. Патогенетичні механізми розвитку ротавірусної інфекції у дітей, сучасні підходи до лікування: дис. ... канд. мед. Наук : 14.01.13. Вінниця, 2017. 200 с.

190. Кірсанова, Т. О., Кузнєцов, С. В. Вторинна лактазна недостатність та її корекція у дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію. *Аннали Мечниковського інституту*. 2016. № 4. С. 107-111.

191. Time Series Analysis of the Microbiota of Children Suffering From Acute Infectious Diarrhea and Their Recovery After Treatment / E. C. Dinleyici, D. Martínez-Martínez, A. Kara et al. *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 1230. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01230>.

192. Gut microbiota signature of pathogen-dependent dysbiosis in viral gastroenteritis / T. Mizutani, S. Y. Aboagye, A. Ishizaka et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 13945. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93345-y>.

193. Desselberger U. Significance of the Gut Microbiome for Viral Diarrheal and Extra-Intestinal Diseases. *Viruses*. 2021. Vol. 13, Iss. 8. P. 1601. <https://doi.org/10.3390/v13081601>.

194. Oligosaccharides Modulate Rotavirus-Associated Dysbiosis and TLR Gene Expression in Neonatal Rats / I. Azagra-Boronat, M. Massot-Cladera, K. Knipping et al. *Cells*. 2019. Vol. 8, Iss. 8. P. 876. <https://doi.org/10.3390/cells8080876>.

195. Іванько О. Г., Білих В. М. Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар із діареєю. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 332-337.

196. Rotavirus-Induced Diarrhea Changes the Proteins, Amino Acids and Fatty Acids Profiles in Fecal Samples of the Infants / P. Fei, J. Chen, Y. Jiang et al. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 31, Iss. 1. <https://doi.org/10.5812/ijp.100031>.

197. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? / S. Deleu, K. Machiels, J. Raes et al. *EBioMedicine*. 2021. Vol. 66. P. 103293. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103293>.

198. Formate cross-feeding and cooperative metabolic interactions revealed by transcriptomics in co-cultures of acetogenic and amylolytic human colonic bacteria / J. A. Laverde Gomez, I. Mukhopadhyay, S. H. Duncan et al. *Environmental microbiology*. 2019. Vol. 21, Iss. 1. P. 259-271. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14454>.

199. An overview on fecal branched short-chain fatty acids along human life and as related with body mass index: associated dietary and anthropometric factors / D. Rios-Covian, S. González, A. M. Nogacka et al. *Frontiers in microbiology*. 2020. Vol. 11. P. 973.

200. Inflammatory Bowel Disease-Associated Changes in the Gut: Focus on Kazan Patients / G. Lo Sasso, L. Khachatryan, A. Kondylis et al. *Inflammatory bowel diseases*. 2021. Vol. 27, Iss. 3. P. 418-433. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa188>.

201. Relevance of secretor status genotype and microbiota composition in susceptibility to rotavirus and norovirus infections in humans / J. Rodríguez-Díaz, I. García-Mantrana, S. Vila-Vicent et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. P. 45559. <https://doi.org/10.1038/srep45559>.

202. Effects of prebiotic and probiotic supplementation on lactase deficiency and lactose intolerance: a systematic review of controlled trials / R. Leis, M. J. de Castro, C. de Lamas et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 5. P. 1487.

203. Regulation of Ion Transport in the Intestine by Free Fatty Acid Receptor 2 and 3: Possible Involvement of the Diffuse Chemosensory System / A. Kuwahara, Y. Kuwahara, T., Inui Y. Marunaka. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 3. P. 735. <https://doi.org/10.3390/ijms19030735>.
204. Stumpff F. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2018. Vol. 470, Iss. 4. P. 571-598. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2105-9>.
205. Involvement of butyrate in electrogenic K⁺ secretion in rat rectal colon / A. Inagaki, M. Hayashi, N. Andharia, H. Matsuda. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2019. Vol. 471, Iss. 2. P. 313-327. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2208-y>
206. Abaturov A. E., Stepanova Y. Y., Gerasymenko O. N. Peculiarities of rotavirus infection in children with different genotypes of the lactase gene. *Медичні перспективи*. 2014. Т. 19, № 4. С. 146-153. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2014.4.35812>
207. Комплексне лікування атопічного дерматиту в дітей грудного віку із супутньою лактазною недостатністю / О. Г. Шадрін, А. А. Ковальчук, С. В. Дюкарева, В. М. Фисун. *Здоров'я ребенка*. 2019. Т. 14, № 5. С. 19-26.
208. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns / D. Gargano, R. Appanna, A. Santonicola et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 5. P. 1638. <https://doi.org/10.3390/nu13051638>

ДОДАТОК А 1



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Професор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

проф. В.А.Візір

« 6 » _____ 2023 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Кафедра дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035) Воробйова Наталія Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Воробйова Н. В., Усачова О. В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 72-79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра інфекційних хвороб.
5. **Термін впровадження:** листопад 2022 - квітень 2023 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи студентів 5-го курсу медичних факультетів).

« 6 » _____ 04 _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних
хвороб Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету, д. мед. наук, професор

О.В. Рябоконт

ДОДАТОК А2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

проф. В.А.Візір

« 05 » « 04 » 2023 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

- Назва впровадження:** «Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією»
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Кафедра дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035) Воробйова Наталія Володимирівна.
- Джерело інформації:** Воробйова Н. В., Усачова О. В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 72-79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
- Базова установа, яка проводить впровадження:**
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра факультетської педіатрії.
- Термін впровадження:** листопад 2022 - квітень 2023 навчальний рік.
- Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи студентів 4-го курсу медичних факультетів).

« 4 » « 04 » 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри факультетської
педіатрії Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету, д. мед. наук, професор

С.М. Недельська

ДОДАТОК АЗ

ЗАТВЕРДЖЕНО
В.о. директора
Багатопрофільного МЦ ОНМедУ
О.А.Подуст
« 10 » листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Воробйова Н.В., Усачова О.В.
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 143469;27.07.2020, Бюл. № 14; МПК G01N 33/52 A61K 38/00 A61P 31/00 (2020.01); «Спосіб корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку».
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в Багатопрофільний МЦ ОНМедУ.
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 01.01.22 р. по 01.11.22 р.
6. Загальна кількість спостережень: 45
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3) впровадження способу корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції шляхом введення додаткового обстеження, а саме, напівкількісного визначення рівню лактози у фекаліях за допомогою реакції Мальфатті, забезпечило правильний підбір дози препарату лактази в дебюті захворювання та можливість контролю лікування в динаміці хвороби.
8. Зауваження, додатки: немає.

« 07 » листопада 2022 р.

Відповідальні за впровадження:

Зав. I педіатричним відділенням

Зав. II педіатричним відділенням

Зав. III педіатричним відділенням

С.А. Стобецька

О.О. Луконіна

С.А. Соловйова

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Дніпровського державного медичного
 університету
 проф. Олександр Т. УДАР'ЯН
 « 25 » _____ 20__ р.

АКТ
впровадження у навчальний процес

- Назва впровадження:** «Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією»
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 Кафедра дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Воробйова Наталія Володимирівна.
- Джерело інформації:** Воробйова Н. В., Усачова О. В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 72-79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
- Базова установа, яка проводить впровадження:**
 Дніпровський державний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб.
- Термін впровадження:** листопад 2022 - квітень 2023 навчальний рік.
- Форма впровадження:** у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи студентів 5-го курсу медичних факультетів).

« 03 » _____ 04 _____ 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету, д. мед. наук, професор



Віктор МАВРУТЕНКОВ

Гідпис: *Маврутенков В.Ф.*
ЗАСВІДЧУЮ
 Дніпровський державний медичний університет
 20__ р.



ДОДАТОК А6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Проректор з науково-педагогічної
роботи ОНМедУ, д.мед.н. професор,
Світлана КОТЮЖИНСЬКА
“ 17 ” листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* Спосіб корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку
2. *Ким впроваджено:* Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Воробйова Н.В., Усачова О.В.
3. *Джерело інформації:* Патент на корисну модель: № 143469;27.07.2020, Бюл. № 14; МПК G01N 33/52 A61K 38/00 A61P 31/00 (2020.01); «Спосіб корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку».
4. *Де і коли впроваджено:* кафедра пропедевтики педіатрії ОНМедУ, протокол засідання кафедри № 7 від 16.11.22
5. *Результати впровадження:* Тема практичного заняття: «Диференційна діагностика функціональних та органічних захворювань шлунку та кишечника у дітей» – 6 години – 6 курс медичного факультету.
6. *Ефективність впровадження:* підвищення якості викладання сучасних підходів до діагностики та лікування ротавірусної інфекції у дітей раннього віку з синдромом мальабсорбції вуглеводів
7. *Зауваження, додатки:* немає.

Цим підтверджується, що матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня «доктор філософії» PhD- аспіранта кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету Воробйової Н.В. на тему: «Діагностична значимість синдрому мальабсорбції вуглеводів у прогнозуванні перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку» впроваджено в навчальний процес на кафедрі пропедевтики педіатрії.

Завідуюча кафедрою
пропедевтики педіатрії,
професор, д.мед.н.

Олена СТАРЕЦЬ

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Обласна інфекційна
 клінічна лікарня» ЗОР
 Педченко О.В.
 (керівник установи, в якій проведено
 впровадження)
 « 30 » 20 23 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією».
2. Запорізький державний медичний університет, м.Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035, Воробйова Н.В., Усачова О.В.
3. Джерело інформації: Воробйова Н. В., Усачова О. В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 72-79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
4. Впроваджено в роботу дитячого кишкового відділення №4 КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР.
5. Строки впровадження: жовтень 2022 року - березень 2023 року.
6. Загальна кількість спостережень: 40.
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): дані про те, що синдром мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку виникає з перших днів хвороби та має максимальну виразність на 5–7 добу, реалізуючись передусім шляхом лактазної недостатності, а також про те, що супутня харчова алергія, атопічний дерматит збільшують виразність мальабсорбції вуглеводів шляхом вторинної лактазної недостатності в гострий період ротавірусної інфекції, покращує ранню діагностику та прогнозування подальшого перебігу ротавірусної інфекції у дітей на 30%.
8. Зауваження, додатки: не вносились.

« 30 » 2023 р.

Відповідальний за впровадження: Для документів Андрієнко О.І.
 Медичний директор КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воробйова Н. В., Усачова О. В., Матвєєва Т. Б. Сучасні клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку в Запорізькій області. *Современная педиатрия*. 2020. № 4(108). С. 45-52. <https://doi.org/10.15574/SP.2020.108.45>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

2. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 1. С. 72-79. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

3. Vorobiova N., Usachova E. Influence of carbohydrate malabsorption syndrome on the clinical course of rotavirus infection in children at an early age. *Georgian medical news*. 2021. N 311. P. 120-125. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

4. Vorobiova N. V., Usachova O. V., Kaplaushenko A. H. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Vol. 23. N 5. P. 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

5. Vorobiova N. V., Usachova O. V. Features of the intestinal microbiota functional status in early-aged children with rotavirus infection. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021. Vol. 11, N 10. P. 157-172. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.014>. (Дисертантом проведено аналіз

літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Воробйова Н. В. Фактори впливу на виразність клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія*. 2021. № 7(119). С. 25-34. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25>. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір, клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

7. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Особливості клініко-лабораторних проявів лактазної недостатності на тлі харчової алергії у дітей раннього віку із ротавірусною інфекцією. *Актуальні питання клінічної медицини* : зб. матеріалів XIII всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. С. 30-31. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

8. Воробйова Н. В., Усачова О. В., Матвеева Т. Б. Особливості синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією, що має перебіг на тлі харчової алергії. *Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 28-29 листоп. 2019 р. Київ, 2019. Т. 7, № 5. С. 80-81. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

9. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Діагностика лактазної недостатності в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 05-06 бер. 2020 р. Запоріжжя, 2020. С. 28. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження*

хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Синдром мальабсорбції вуглеводів на тлі ротавірусної інфекції у дітей раннього віку: клініко-лабораторні особливості. *Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 2020 р. Київ, 2020. Т. 8, № 2. С. 39-40. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

11. Усачова О. В., Воробйова Н. В. Прогностичне значення лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку в ранні терміни хвороби. *Eurasian scientific congress: Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference* (Barcelona, 1-3 листоп. 2020 р.). Barcelona, Spain, 2020. С. 116-120. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

12. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Роль синдрому мальабсорбції вуглеводів в динаміці ротавірусної інфекції у дітей раннього віку. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів XIV всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 20 листоп. 2020 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. С. 32-34. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

13. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Динамічні зміни метаболітів кишкової мікрофлори як показник стану мікробіоценозу кишечника в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні*: зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 12-13 бер. 2021 р., Одеса, 2021. Т. 9, № 1. С. 73-74. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз

лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

14. Воробйова Н. В. Патогенетична роль кишкової мікробіоти в синдромі мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *YOUNG SCIENCE 3.0* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 26 бер. 2021 р., Київ, 2021. С. 12-14. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

15. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Тригерні фактори тяжкого перебігу ротавірусної інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 12-13 жовт. 2021 р., Київ, 2021. Т. 9, № 4. С. 61-62. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

16. Воробйова Н. В. Клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з ротавірусною інфекцією залежно від алельного поліморфізму 13910 С>Т гену лактази МСМ6. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. матеріалів XV всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 19 листоп. 2021 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 45-47. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).*

17. Воробйова Н. В. Вплив функціональних порушень кишкової мікрофлори на діарейний синдром при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : зб. матеріалів всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених., м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. С. 24. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний*

аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

18. Усачова О. В., Воробйова Н. В. Прогностичне значення функціональних та структурних порушень кишкової мікрофлори при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку. *Modern research in world science* : зб. матеріалів I міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Львів, 17-19 квіт. 2022 р.). Львів, 2022. С. 219-223. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

19. Vorobiova N. V. Food allergy and atopic dermatitis as trigger factors of severe and long-term rotavirus diarrhea in early aged children. *YOUNG SCIENCE 4.0*: зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 30 трав. 2022 р., Київ, 2022. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку, стендова доповідь на конференції).

20. Пат. 143469 Україна, МПК G01N 33/52 (2006.01) A61K 38/00. A61P 31/00. Спосіб корекції лактазної недостатності при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку / Н. В. Воробйова, О. В. Усачова. № u202001815; заявл. 16.03.2020 ; опубл. 27.07.2020, бюл. № 14. (Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних та спеціальних показників, статистичний аналіз отриманих даних, формування висновків та підготовка корисної моделі до патентування).

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 15 листопада 2019 р. (стендова доповідь, публікація тез),
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», м. Київ, 28-29 листопада 2019 р. (публікація тез),
3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині – 2020», м. Запоріжжя, 05-06 березня 2020 р. (публікація тез),
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику», м. Київ, 2020 р. (публікація тез),
5. The 11th International scientific and practical conference «Eurasian scientific congress», Barcelona, November 1-3, 2020. (публікація тез),
6. XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання клінічної медицини» (он-лайн), м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р. (стендова доповідь, публікація тез),
7. Третя науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Інфекційні захворювання мандрівників. Сучасні виклики і стан проблеми в Україні», м. Одеса, 12-13 березня 2021 р. (стендова доповідь, публікація тез),
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «YOUNG SCIENCE 3.0» (он-лайн), м. Київ, 26 березня 2021 р. (публікація тез),
9. Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження», 8–9 квітня 2021 р. (усна доповідь),

10. Науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», м. Київ, 12-13 жовтня 2021 р. (публікація тез),

11. XV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю на тему: «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 19 листопада 2021 р. (стендова доповідь, публікація тез),

12. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених на тему: «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022», м. Запоріжжя, 04 лютого 2022 р. (усна доповідь, публікація тез).

13. The 1st International scientific and practical conference «Modern research in world science», Lviv, April 17-19, 2022 (публікація тез),

14. Науково-практична конференція з міжнародною участю на тему: «YOUNG SCIENCE 4.0» (он-лайн), м. Київ, 30 травня 2022 р. (стендова доповідь, публікація тез).



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Воробйова Наталія Володимирівна 3217211645;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3217211645;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000007CA75A001395A801;
Видає кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 12:12 21.11.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)