

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені М.І. ПИРОГОВА**

**НАУМЕНКО ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА**

УДК – 616-022-053.2: 616.926-022

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ  
РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ,  
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ**

**14.01.13 – інфекційні хвороби**

**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2017**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Незгода Ірина Іванівна,**

Вінницький національний медичний університет

імені М.І. Пирогова МОЗ України,

завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Матейко Галина Богданівна**, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб;

- доктор медичних наук, професор **Прокопів Олександра Володимирівна**, Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького МОЗ України, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб.

Захист дисертації відбудеться «22» лютого 2017 року о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «19» січня 2017

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор

Н.І. Токарчук

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією із важливих проблем охорони здоров'я, не зважаючи на досягнуті успіхи в удосконаленні діагностики та лікувальної тактики (Крамарьов С.О., 2012; Fletcher J.G., 2011).

В останні роки відмічається чітка тенденція в зміні етіологічної значимості патогенів, які викликають ГКІ у дітей. Не викликає сумніву той факт, що провідна роль серед них в світі тепер належить вірусам, які зумовлюють 50-80 % ГКІ у дітей (Абатуров А.Е., 2013; Чернишова Л.І., 2016). Серед вірус-асоційованих діарей у дітей по частоті превалує ротавірусна інфекція (РВІ). За даними ВООЗ у світі щорічно реєструється до 180 млн. діарейних захворювань ротавірусної етіології. Особливу небезпеку РВІ створює для дітей раннього віку (Patel M. M. et al., 2011; Deu A. et al., 2012), вона є найбільш розповсюдженою причиною тяжкої дегідратуючої діареї (Patel M., 2011). У країнах, що розвиваються, ротавіруси викликають більше ніж 850 000 випадків смерті дітей щорічно (Deu A. et al., 2012).

В Україні частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі кишкових інфекцій різної етіології складає від 23 до 50 %, а серед дітей до 3-х років – перевищує 60 % (Забігайло Ю.Ю., 2015). Починаючи з 2006 року в Україні збільшилась кількість дітей, хворих на РВІ. Якщо раніше показник захворюваності становив 0,93 - 3,18 на 100 тис. населення, то на сьогоднішній день – 14,4 випадків на 100 тис. населення, що обумовлено покращенням методів діагностики даної інфекції та безупинним зростанням захворюваності. Таким чином, проблема РВІ є дуже актуальною як у світі, так і в Україні.

На сьогодні існує значна кількість робіт, в яких наведені особливості клінічної симптоматики РВІ, де важкість стану оцінюється різними не уніфікованими, суб'єктивними показниками, але практично відсутні роботи в яких клініка РВІ представлена з використанням міжнародної шкали *Vezikari*.

Враховуючи високу захворюваність дітей, відсоток важких випадків, а також летальність, існує необхідність більш детального вивчення патогенезу РВІ для розробки ефективних патогенетичних підходів до лікування даної інфекції. Особливий інтерес дослідників викликає проблема розвитку лактазної недостатності (ЛН) при РВІ у дітей. Відомо, що активність даного ферменту генетично-детермінована, і у частини дітей, крім набутої гіполактазії, реєструється й вроджена ЛН. Тому, залишається актуальним вивчення питання щодо ролі генетично-детермінованої активності ферменту лактази в розвитку та маніфестації клінічних проявів РВІ у дітей.

Останнім часом все більше науковців звертає увагу на розвиток дисбіотичних порушень при РВІ, адже ЛН сприяє збільшенню нерозщепленої лактози, яка є субстратом для симбіотичного травлення мікрофлорою кишечника. В процесі життєдіяльності мікрофлора синтезує велику кількість активних метаболітів, особливе місце серед яких посідають леткі жирні кислоти (ЛЖК). Доведено, що всі ефекти летких жирних кислот концентраційнозалежні, і порушення їх синтезу може викликати негативний вплив на організм шляхом розвитку метаболічного дисбалансу в кишечнику (Кондракова О.А., Бабин В.Н., 2003). Тому детекція ЛЖК

є пріоритетним напрямом вивчення метаболічних процесів в просвіті кишечника при РВІ у дітей.

До теперішнього часу не дана комплексна оцінка метаболічних порушень при РВІ, не уточнена роль окремих мікробних метаболітів і не розроблені шляхи корекції метаболічних порушень, що виникають на фоні захворювання.

Важливість комплексного дослідження патогенетичних та метаболічних порушень визначається складними їх взаємозв'язками у розвитку РВІ. Однак, не зважаючи на добре вивчені особливості клініки, уточнення окремих ланок патогенезу, сучасні методи лабораторної діагностики та значний арсенал лікарських засобів, які використовуються при РВІ, спостерігається зростання кількості важких, ускладнених форм та летальних випадків захворювання. Тому залишається нагальною потреба в пошуку та оптимізації схем лікування хворих на РВІ, які б забезпечили регрес основних клінічних проявів інфекції, прискорили процес одужання та зменшили тривалість перебування хворих в стаціонарі.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Метаболічні та генетичні аспекти розвитку вірусних інфекцій у дітей та сучасні методи корекції» (№ державної реєстрації 8115v004044).

**Мета дослідження:** обґрунтувати патогенетичні підходи до лікування дітей з ротавірусною інфекцією на основі вивчення метаболічних, дисбіотичних процесів в кишечнику та генетичних факторів.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних **завдань:**

1. З'ясувати клінічні прояви РВІ з використанням міжнародної шкали *Veziakari* в залежності від ступеня важкості та віку хворих дітей.

2. Оцінити рівні та спектри летких жирних кислот та дослідити стан метаболічної активності кишкової мікрофлори у дітей хворих на РВІ.

3. Вивчити поліморфізм С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) та оцінити генетично-детерміновану активність ферменту лактази у дітей з РВІ та здорових дітей.

4. Визначити клінічні особливості перебігу РВІ у дітей при наявності різних комбінацій алельних генів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT)

5. Вивчити кореляційний взаємозв'язок між основними симптомами РВІ, концентрацією ротавірусного антигену у випорожненнях та показниками метаболічної активності кишкової мікрофлори.

6. Оцінити ефективність застосування удосконаленої схеми лікування із використанням безлактозної суміші (БЛС) в комбінації з *Saccharomyces boulardii* у хворих на РВІ і обґрунтувати диференційовані підходи до їх призначення.

**Об'єкт дослідження** - ротавірусна інфекція у дітей.

**Предмет дослідження** - клінічні прояви РВІ, лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, метаболічна активність мікрофлори при РВІ, лікування.

**Методи дослідження:** клінічні, біохімічні, бактеріологічні дослідження, імунохроматографічний аналіз (ІХА), імуноферментний аналіз (ІФА) з якісним та кількісним визначенням антигенів рота-, коро-, астро-, аденовірусів та *Clostridium difficile* у випорожненнях, газово-рідинна хроматографія (ГРХ) випорожнень

(визначення загального рівня та концентрацій окремих летких жирних кислот), молекулярно-генетичні (поліморфізм С>Т в позиції 13910 гена LCT) та статистичні дослідження.

**Наукова новизна дослідження.** Вперше проведено комплексне дослідження РВІ, яке включало вивчення клінічних проявів захворювання з використанням міжнародної шкали *Veziakari* в залежності від ступеня важкості та віку хворих дітей, вивчена етіологічна структура асоційованих форм РВІ, встановлена роль таких асоціантів, як: коро-, астро-, аденовірусів та *Clostridium dificile*, а також умовно-патогенної мікрофлори.

Для поглибленого розуміння патогенезу метаболічного дисбалансу в просвіті кишечника при РВІ у дітей вперше визначені активні кишкові метаболіти – ЛЖК, методом ГРХ, оцінена та доповнена роль окремих кислот в патогенезі інфекції, вивчена динаміка змін концентрацій даних метаболітів при призначенні різних схем лікування. Встановлено, що метаболічний дисбаланс кишечника при РВІ пов'язаний з виснаженням загального пулу ЛЖК ( $0,048 \pm 0,008$  мг/мл) в порівнянні зі здоровими дітьми ( $0,803 \pm 0,34$  мг/мл) при  $p < 0,01$ , та вираженим дефіцитом масляної кислоти ( $0,017 \pm 0,005$  мг/мл,  $p < 0,01$ ), основного джерела енергії для ентероцитів.

В результаті проведеного дослідження вперше в Україні отримані дані про частоту комбінації алельних варіантів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) у хворих на РВІ. Описані клінічні прояви РВІ в залежності від генетично-детермінованої активності лактази. Доведено, що у дітей з генотипом Т/Т-13910 гену LCT спостерігається більш сприятливий перебіг захворювання, а у дітей, що мають генотипи С/С-13910 та С/Т-13910 гену LCT, ротавірусна інфекція в 1,2 рази частіше має схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, тривалим блюванням.

На основі клініко-патогенетичних даних обґрунтовано доцільність та ефективність використання комбінації *Saccharomyces boulardii* та безлактозного харчування у комплексному лікуванні хворих на РВІ.

**Практичне значення одержаних результатів:** Застосування ІФА для індикації різних патогенів з одного зразка випорожнень, дало можливість розшифрувати етіологічну структуру асоційованих форм РВІ у дітей та дозволило практичним лікарям диференційовано підійти до лікування дітей, хворих на РВІ.

Встановлені та оцінені клінічні прояви РВІ, залежно від ступеня важкості та віку хворих дітей з використанням міжнародної шкали *Veziakari*, на сучасному етапі дають можливість лікарям вчасно оцінити важкість РВІ (в балах) та призначати адекватне лікування.

Розроблено і запропоновано новий спосіб діагностики ЛН, який дає змогу прогнозувати перебіг РВІ у дітей за допомогою вивчення генотипу гену лактази (Патент № 85751, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики первинної лактазної недостатності у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією/ Незгода І.І., Науменко О. М., Макух Г. В., Тиркус М. Я.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова і автори. – № u201307990, заявл. 25.06.2013; опубл. 25.11.2013, Бюл. №22). Вказана інформація висвітлена в інформаційному листі та рекомендована для лікарів загальної практики та інфекціоністів при лікуванні РВІ у дітей.

Метод ГРХ випорожнень дасть можливість діагностувати дисбіотичні порушення в кишечнику на ранньому етапі їх розвитку шляхом аналізу вмісту активних метаболітів нормальної мікрофлори. (Пат. № 66906, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики дисбіозу кишечника у дітей раннього віку / Незгода І.І., Науменко О. М., Обертюх Ю.В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. – № u201107738, заявл. 20.06.2011; опубл. 25.01.2012, Бюл. №2) .

Отримані клінічні та патогенетичні докази ефективності використання у комплексному лікуванні хворих на РВІ комбінації *Saccharomyces boulardii* та безлактозного харчування, що дозволило вдосконалити патогенетичну терапію. Застосування запропонованої схеми лікування сприяє скороченню тривалості захворювання та діарейного синдрому, швидкій елімінації збудника, а також дало можливість зменшити тривалість проведення інфузійної терапії.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджено в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Харківської обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні, Хмельницької обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької міської інфекційної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Васильківський районний центр медико-санітарної допомоги. Отримані дані використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі дитячих інфекційних хвороб, інфекційних хвороб, факультеті післядипломної освіти лікарів м. Хмельницький, м. Вінниця на курсах ТУ та ПАЦ з дитячих інфекційних хвороб для районних, міських та обласних спеціалістів, на курсах перепідготовки сімейних лікарів з циклу «Дитячі інфекційні хвороби».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом особисто визначено напрямки наукового дослідження, самостійно сформульовано мету та задачі дослідження, обрано обсяг лабораторного обстеження. Автором проведено аналітичний огляд літератури, патентно-інформаційний пошук по темі дисертації, розроблено карту обстеження хворих на РВІ. Особисто здійснений набір клінічного матеріалу з обстеженням та лікуванням хворих, забезпечений комплекс запланованих досліджень, забір випорожнень для ІХА, ІФА, забір крові для біохімічного та молекулярно-генетичних досліджень, здійснена підготовка копрофільтратів для ГРХ. Автором створена база даних, здійснена обробка результатів дослідження, їх логічний та статистичний аналіз, написані всі розділи дисертації, сформульовані та обґрунтовані висновки та практичні рекомендації. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, виступи до конференцій з міжнародною участю, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів.

Здобувачем власноруч оформлено дисертацію. Всі розділи дисертації висвітлені у фахових журналах, рекомендованих МОН України. Забезпечено впровадження отриманих результатів у лікувальні заклади України, а також навчальний процес Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації доповідались і обговорювались на VI Всеросійській науково-практичній конференції «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 2013); Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції інфекціоністів «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (Харків, 2014); IV з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Тернопіль, 2015); науково-практичній конференції обласної спілки інфекціоністів Вінницької області «Актуальні питання інфекційних хвороб» (Вінниця, 2016); XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку» (Вінниця, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань» (Львів, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми педіатричної дієтології» (Київ, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт: 6 у фахових журналах, рекомендованих МОН України, з них 1 - одноосібно, 1 – у виданні України, 2 – у зарубіжних фахових виданнях, 5 в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів, отримано 2 патенти на корисну модель та видано 1 інформаційний лист МОЗ України.

**Структура та обсяг дисертації.** Робота викладена на 200 сторінках машинописного тексту. Складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 46 таблицями та 18 рисунками. Містить 3 додатки. Список використаної літератури містить 179 джерел, з яких 92 роботи кирилицею і 87 робіт латиницею, що складає 19 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань нами було комплексно обстежено 134 дитини, хворих на РВІ, віком від 3 місяців до 4 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні (ВОКДІЛ) протягом 2012–2016 років та 66 практично здорових дітей. Верифікацію діагнозу здійснювали згідно класифікації ГКІ [Наказ МОЗ України № 354 від 9.07.2004 року «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»]. Для підтвердження діагнозу РВІ у 134 хворих використали специфічні дослідження, а саме: ІХА та ІФА. 134 хворим з одного і того ж зразка випорожнень проводилась індикація рота-, коро-, астро-, аденовірусів, *Clostridium difficile* toxA/B та *Clostridium difficile* GDH за допомогою методу ІФА (RIDASCREEN, R-Biopharm, Німеччина, Реєстраційне посвідчення ФС № 2005/348 від 03.03.2005 р.) на базі вірусологічної лабораторії ДУ «Вінницький обласний лабораторний центр Держсанепідемслужби України», проводилось бактеріологічне дослідження випорожнень на шигели, сальмонели та умовно-патогенну флору на базі бактеріологічної лабораторії обласної дитячої клінічної лікарні для виявлення асоційованих форм ротавірусної інфекції.

У всіх хворих, які знаходились під спостереженням, підтверджена етіологічна значимість ротавірусу. Забір калу проводився в перші 2 доби госпіталізації, але не пізніше п'ятої доби захворювання, та в динаміці на 5-6 добу. Важкість перебігу РВІ встановлювали за діагностично-бальними критеріями міжнародної шкали T. Vezićari. Дана шкала передбачає присвоєння певної кількості балів за кожний симптом РВІ, а за сумою балів встановлюється ступінь важкості РВІ. Так, якщо сума балів менше 7, це легкий ступінь даної інфекції, 8-10 балів – середній ступінь важкості, більше 11 балів – важкий ступінь РВІ.

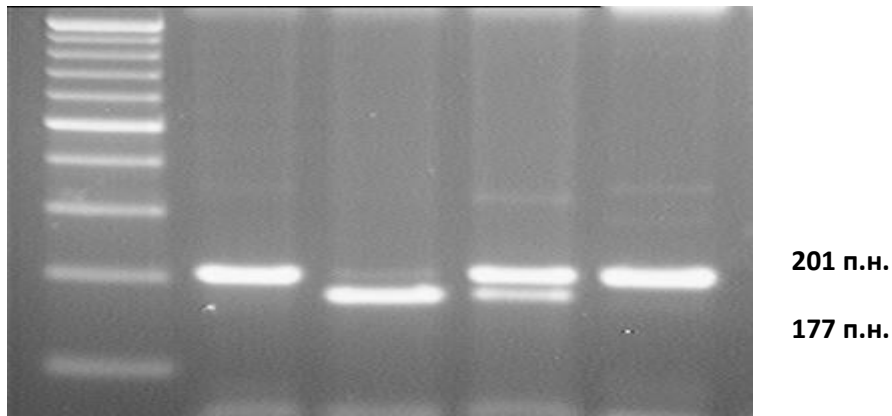
Для визначення інтенсивності метаболічних процесів у просвіті кишечника вивчалися активні метаболіти кишкової мікрофлори – ЛЖК (валеріанова, капронова та масляна) за допомогою методу ГРХ випорожнень у 31 хворого на РВІ на 1-3 добу хвороби та в динаміці захворювання (через 7-10 діб) і в 33 здорових дітей.

Для розрахунку концентрації використовували метод внутрішнього стандарту, що передбачає додавання до певної маси досліджуваного зразка речовини з відомою масою і площею піка. Таким чином, концентрація ЛЖК (мг/мл) – це відношення маси ЛЖК до маси зразка. Дослідження проводились на базі ДП «Вінницький науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації». ГРХ аналіз проводили на газово-рідинному хроматографі «Кристал 2000», свідоцтво про повірку №240/116, ДСЗУ 022.167-2008 (за пропіоновою кислотою), СЗП 61-2014 (за масляною кислотою), СЗП 62-2014 (за валеріановою кислотою).

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена LCT C>T в позиції 13910 виконували на базі ДУ «Інституту спадкової патології АМН України», м. Львів, методом рестрикційного аналізу продуктів ампліфікації специфічних ділянок геному. Молекулярно-генетичні дослідження проводили у 103 хворих на РВІ дітей та 33 здорових дітей. Для ідентифікації генотипів поліморфного локусу LCT – 13910 C>T гена LCT застосовували метод рестрикційного аналізу продуктів ПЛР відповідних послідовностей. У роботі використовували ендонуклеазу рестрикції HinfI виробництва фірми НВО «СибЭнзим» (Росія). Інкубацію рестрикційної суміші проводили при температурі 37°C у термостаті фірми «ВІОКОМ» – Росія (рис.1).

Залежно від лікувальної тактики, діти з РВІ були розподілені на дві групи: перша, *група порівняння* (n=66 дітей), які при госпіталізації до стаціонару отримували базисну терапію, відповідно до протоколів лікування. Друга, *основна група* (n=68 дітей), отримували, крім базисної терапії, розроблену нами схему лікування із застосуванням, *Saccharomycetes boulardii* у вигляді препарату Ентерол (виробник: Biocodex Lab., Франція; реєстраційний № UA/6295/01/01 від 13.06.2012) та БЛС – NAN безлактозний (Nestle, Швейцарія). Препарат застосовували з першої доби госпіталізації, відповідно до віку: діти до року отримували 125 мг (½ пакетика) 2-3 рази на добу, діти старші року – 250 мг (1 пакетик) 2 рази на добу. Курс лікування Ентеролом складав від 3 до 5 діб. Препарат відміняли через 2 доби після нормалізації випорожнень. БЛС застосовували у вигляді основного харчування у дітей віком від 3 до 6 місяців, в дітей від 7 місяців до 4 років суміш застосовували як додаток до харчового раціону 3 рази на добу у віковому об'ємі.





1                    2                    3                    4                    5

Рис.1. Електрофореграма детекції поліморфного локусу LCT – 13910C>T гена LCT (2% агарозний гель).

Примітки:

1. 1– маркери молекулярної ваги (Ladder 100 bp);
2. 2, 5– генотип LCT -13910 CC;
3. 3–генотип LCT -13910 TT;
4. 4– генотип LCT -13910 CT.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програм IBMSPSS Statistics версія 12 (20) (ліцензійний номер № 9593869). Розраховувалась середня величина (M), її помилка (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку (% m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Ст'юдента для незалежних величин, а для даних, що представлені у відсотках – точний метод Фішера. Достовірними вважали значення  $P < 0,05$ . Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Для кількісної оцінки подій розраховували показник відношення ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) з довірчим інтервалом 95 % (CI).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Згідно шкали Vezikari легкий ступінь РВІ було діагностовано у 41 дітей (30,6 %), середній ступінь – у 60 (44,8 %), а важкий – в 33 (24,6 %) дітей. Легкий ступінь РВІ був встановлений у всіх вікових групах дітей, найбільшу кількість 18 пацієнтів (43,9 %) становили діти найстаршої вікової групи, а найменша кількість хворих з легким ступенем РВІ була відмічена серед дітей віком 1-2 роки – 8 (19,5%) дітей. Серед хворих з середнім ступенем важкості переважну більшість становили діти першого року життя – 25 дітей (41,7 %), найменшу кількість – 16 хворих (26,7 %) склали діти віком 2-4 років. Важкий ступінь РВІ в основному реєструвався переважно у дітей першого року життя та дітей віком 2-4 роки по 12 дітей (36,4 %), та у 9 дітей віком від 1 до 2 років (27,3 %).

Серед 134 хворих на РВІ 5 дітей (3,7 %) мали клініку ентериту, 86 хворих (64,2 %) – гастроентериту та 43 дитини (32,1 %) – гастроентероколіту. Слід зазначити, що гастроентерит спостерігали достовірно частіше, ніж ентерит та гастроентероколіт ( $p < 0,01$ ).

У 82 дітей (61,2 %) РВІ перебігала у вигляді моно-інфекції, а у 52 (38,8 %) хворих – асоційованих форм. У 46 хворих (34,3%) мали місце двохкомпонентні асоціації, а у 6 дітей (4,5 %) зафіксували трьохкомпонентні асоціації. Крім ротавірусів, із кишечника виділялись умовно-патогенні мікроорганізми, *Clostridium difficile* та віруси: коро-, астро-, аденовіруси. У 43 дітей (32,1 %) відмічали вірусно-бактерійні асоціації, вірусно-вірусні асоціації відмічали лише у 5 хворих (3,7 %), поєднання ротавіруса з *Clostridium difficile* спостерігали у 8 дітей, що складало майже 6 %. Серед умовно-патогенної флори найчастіше зустрічались: *Citrobacter* та *Enterobacter* – у 14 дітей (10,5 %), *St.aureus* у 11 хворих (8,2 %), рідше із кишечника виділялись *Proteus* (1,5 %), *Klebsiella* (1,5 %), ентеропатогенні еширихії (0,74 %).

У переважної кількості хворих – 98 дітей (73,1 %) захворювання розпочиналось гостро, з бурхливого розвитку клінічної симптоматики, коли основні прояви захворювання з'являлись вже на першу добу хвороби, достовірно рідше ( $p < 0,01$ ) відмічався поступовий розвиток клінічних симптомів – 36 дітей (26,9 %).

При легкому ступені РВІ гострий початок фіксувався у 36 дітей (87,8 %), що було достовірно частіше, ніж при важкому ступені ( $p < 0,05$ ), де гострий початок відмічали лише у 21 (63,6 %) дітей.

Найбільш характерними проявами РВІ були блювання, температура та водяниста діарея. Вказані симптоми зустрічались практично у всіх хворих дітей та виникали вже на першу добу захворювання. У 37 (90,2 %) хворих при легкому ступені інфекції спостерігали температуру тіла від 35,8°C до 37,2°C, близько 10% дітей даної групи мали лихоманку в межах 37,3-38,5°C, а температуру вище 38,5°C не було зафіксовано у жодної дитини з легким ступенем РВІ. При середньому ступені важкості хвороби, на відміну від легкого ступеня, мала місце фебрильна лихоманка – 10 хворих (16,7 %). Важкий ступінь РВІ характеризувався фебрильною лихоманкою (38,5°C і вище) у 15 (45,5 %) хворих. Гіпертермія найдовше утримувалась у дітей з важким перебігом РВІ –  $3,24 \pm 0,28$  доби, її тривалість достовірно вища ніж при легкому ступені, де становила  $1,78 \pm 0,21$  доби ( $p < 0,05$ ) та середньому –  $2,48 \pm 0,20$  доби ( $p < 0,01$ ).

Блювання реєструвалось у 129 (96,3 %) дітей і лише в 5 (3,7 %) дітей воно не відмічалось. При легкому ступені захворювання блювання було нетривалим у 38 (92,7 %) дітей, блювання протягом 2 діб відмічалось достовірно рідше ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з одноденним блюванням, а тривале блювання в даній групі дітей взагалі не фіксувалось. При середньому ступені РВІ блювання було відсутнім у 4 (6,7 %) дітей, як і при легкому ступені найвищий відсоток дітей даної групи – 34 (56,7 %) мали блювання впродовж першої доби хвороби, але при середньому ступені РВІ блювання тривало на 2 та 3 добу (28,3 % та 8,3 % відповідно). При важкому ступені інфекції – 17 (51,2 %) дітей блювали впродовж перших 2 діб хвороби, також в даній групі дітей був зафіксований найвищий відсоток блювання на 3 добу та пізніше в порівнянні з легким та середнім ступенями важкості – 8 (24,2

%) дітей. Блювання при легкому ступені РВІ відмічалось протягом  $1,29 \pm 0,18$  діб, при середньому ступені –  $1,47 \pm 0,14$  доби, а при важкому ступені РВІ воно тривало достовірно довше –  $2,3 \pm 0,2$  доби, в порівнянні з легким та середнім ступенями ( $p < 0,01$ ). При легкому ступені інфекції у 100 % хворих мала місце нетривала діарея (1-4 доби), натомість при середньому ступені важкості РВІ діарейний синдром тривалістю 1-4 доби відмічався у 47 (78,3 %) дітей, в 11 хворих (18,3 %) діарея тривала близько 5 діб, а у 2 (3,3 %) дітей рідкі випорожнення мали місце на 6 добу і довше від початку хвороби. При важкому ступені захворювання найвищий відсоток становили діти з тривалим діарейним синдромом – 12 (36,4 %) обстежених. При легкому ступені інфекції достовірно частіше відмічали 1-3 випорожнення на добу – 27 (65,8 %) хворих, ніж 4-5 випорожнень на добу – 14 (34,1 %) дітей ( $p < 0,05$ ). При середньому ступені лише 13 хворих (21,7 %) мали 1-3 епізоди випорожнень на добу, у третини хворих виявили 4-5 разові випорожнення, а 6 і більше епізодів діареї на добу відмічались у 28 хворих (46,7 %). У дітей з важким ступенем РВІ достовірно частіше відмічались багатократні випорожнення (6 і більше на добу) – 28 (84,8 %) дітей, ніж 4-5 випорожнень на добу, відсоток яких складав – 4 (12,1 %) хворих ( $p < 0,01$ ), мінімальна кількість випорожнень 1-3 рази на добу відмічались лише 3,03 % дітей з важким ступенем РВІ. При легкому ступені діарея спостерігалась  $3,024 \pm 0,23$  діб, при середньому ступені –  $3,41 \pm 0,19$  діб, а при важкому –  $4,8 \pm 0,27$  діб. Тривалість діарейного синдрому при важкому ступені була достовірно більшою в порівнянні з легким та середнім ступенями важкості РВІ ( $p < 0,01$ ). Кореляційний аналіз показав, що існує позитивний зв'язок між ступенем важкості хвороби та тривалістю діарейного синдрому ( $r = 0,41$   $p < 0,01$ ), тому зі зростанням тривалості діареї наростає важкість захворювання.

При легкому ступені РВІ у жодної дитини не відмічали розвитку ексикозу. У 44 дітей (73,3 %) з середнім ступенем важкості ексикоз був відсутнім, 15 хворих (25 %) – мали дегідратацію легкого ступеня, і лише у 1 (1,7 %) дитини встановили ексикоз II ступеня. При важкому ступені достовірно частіше реєстрували ексикоз I ступеня – 20 дітей (60,6 %) в порівнянні з відсутністю дегідратації – 12 (36,4 %) дітей та важким зневодненням – 1 (3,03 %) хворий ( $p < 0,05$ ).

*Перебіг РВІ у дітей від 3 місяців до 1 року, що знаходились на природному вигодовуванні* характеризувався гострим початком з підвищення температури, та швидким приєднанням блювання та діареї. У дітей спостерігали переважно субфебрильну температуру тіла, блювання було здебільшого 1-2 рази на добу, а частота випорожнень від 5 до 10 разів на добу. Температура та блювання зникали вже до 3 доби захворювання, діарея тривала від 5 до 10 днів. У невеликої кількості дітей віком до 1 року, що харчувались штучними замінниками грудного молока початок захворювання був поступовим. Всі симптоми хвороби наростали поступово до 3 – 5 доби. Тривалість основних симптомів захворювання була значно довшою, ніж у дітей першої групи. Такі діти переважно мали важкий ступінь захворювання у вигляді гастроентероколіту, так як в процес були залучені всі відділи ШКТ. *Група дітей віком від 1 до 2 років.* Для них характерний переважно середній ступінь важкості хвороби та враження ШКТ у вигляді гастроентериту. Захворювання супроводжувалось субфебрильною та фебрильною температурою, 1-2 разовим блюванням, яке мало місце на початковому етапі хвороби. Нормалізація

випорожнень наступала переважно на 5 добу від початку хвороби, а кількість епізодів випорожнень становили 5-6 на добу. У 1/3 частини хворих мав місце нетривалий катаральний синдром. Помірно виражені ознаки ексикозу. Найбільш доброякісний перебіг РВІ був характерний для дітей від 2 до 4 років, діти даної вікової групи мали переважно легкий ступінь хвороби, переважно у вигляді гастроентериту. Захворювання мало гострий початок. Період розпалу характеризувався переважно субфебрильною температурою. Блювання спостерігалось в перші дні хвороби та виникало 1-2 рази на добу. Випорожнення мали водянистий характер без патологічних домішок. Катаральний синдром був мало типовим для дітей даної вікової групи. Явища токсико-ексикозу були виражені незначно та дуже швидко проходили.

Вміст летких жирних кислот у копрофільтратах хворих на РВІ достовірно відрізнявся від їх рівня у здорових дітей (табл.1).

Таблиця 1

**Загальний рівень та концентрація окремих ЛЖК у копрофільтратах здорових дітей та дітей з РВІ (M±m)**

ЛЖК	Контрольна група (n=33)	Основна група (n=31)
Загальний рівень ЛЖК	0,803±0,340	0,048±0,008*
Масляна кислота (C4)	0,69±0,33	0,017±0,005*
Пропіонова кислота (C3)	0,64±0,02	0,0267±0,006**
Валеріанова кислота (C5)	0,048±0,003	0,041±0,007

Примітки:

1. \* $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників у дітей основної групи відносно показників здорових дітей;
2. \*\*  $p < 0,001$  - статистично значима різниця показників у дітей основної групи відносно показників здорових дітей.

У здорових дітей загальний рівень ЛЖК становив – 0,803±0,340, а у дітей з РВІ – 0,048±0,008 ( $p < 0,01$ ), тобто був достовірно нижчим. Абсолютні концентрації масляної кислоти у копрофільтратах хворих дітей були значно знижені 0,017±0,005 проти 0,69±0,33 у здорових дітей ( $p < 0,05$ ), у дітей з РВІ концентрація пропіонової кислоти становила 0,0267±0,006, а в дітей контрольної групи – 0,64±0,02, тобто, у хворих дітей відмічалось різке зниження концентрації даної кислоти у випорожненнях ( $p < 0,001$ ). Що стосується валеріанової кислоти, то її концентрація у дітей з РВІ становила 0,041±0,007, а у здорових – 0,048±0,003, достовірної різниці в концентрації даної кислоти в здорових дітей та хворих на РВІ ми не відмічали.

Мінімальний рівень масляної кислоти спостерігався при легкому ступені важкості РВІ і складав 0,009±0,0023, з наростанням важкості інфекції зростав рівень масляної кислоти. Так при середньому ступені він становив 0,0124±0,0039, а при важкому – 0,0404±0,22. Це може свідчити про збільшення субстратів ферментації продуцентів масляної кислоти: білків рослинного походження та цукрів, а особливо дисахаридів (лактоза), тобто лактазна недостатність, що

розвивається при РВІ супроводжується збільшенням неферментованої лактози в просвіті кишечника, що призводить до росту продуцентів масляної кислоти та відносного збільшення концентрації даної кислоти. Це може слугувати маркером наростання лактазної недостатності при РВІ.

Рівень пропіонової кислоти був найнижчим при середньому ступені захворювання і становив  $-0,0204 \pm 0,057$ , причому він був достовірно нижчим в порівнянні зі здоровими дітьми  $-0,64 \pm 0,33$  ( $p < 0,01$ ). Найвищий вміст даної кислоти був зафіксований у дітей з легким перебігом  $-0,0385 \pm 0,172$ , однак він теж був достовірно нижчим в порівнянні з показниками контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Вміст валеріанової кислоти був достовірно нижчим у дітей з легким перебігом захворювання ( $0,0027 \pm 0,00028$ ) у порівнянні із середнім  $-0,0059 \pm 0,0014$  ( $p < 0,05$ ).

У дітей першого року життя загальний рівень ЛЖК складав  $0,045 \pm 0,0078$  і був нижчим ніж у дітей віком, старше 1 року у яких становив  $-0,058 \pm 0,025$ , причому у всіх дітей загальний рівень ЛЖК був достовірно нижчий ніж у здорових  $0,803 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ).

Концентрація масляної кислоти у дітей першого року життя становила  $0,019 \pm 0,0074$  і була достовірно нижчою ніж у контрольної групи дітей  $-0,69 \pm 0,33$  ( $p < 0,05$ ), отже у даної вікової групи дітей мали місце більш виражені процеси енергодефіциту в товстому кишечнику. У дітей, старших 1 року концентрація масляної кислоти була вищою  $-0,058 \pm 0,025$ , однак теж відрізнялась від рівня здорових дітей.

Вміст пропіонової кислоти також був нижчим у дітей різного віку в порівнянні з контрольною групою, але у дітей першого року життя відносна концентрація даної кислоти була вищою в порівнянні з дітьми старше 1 року  $0,022 \pm 0,0034$  та  $0,013 \pm 0,004$  відповідно. Це пояснюється різними видами субстратів ферментації, що залежать від особливостей харчування дітей різних вікових груп.

У дітей, старших 1 року концентрація валеріанової кислоти становила  $-0,0054 \pm 0,002$ , нижчий рівень даного метаболіту зафіксований у дітей першого року життя  $-0,0038 \pm 0,007$ , і він достовірно відрізнявся від показника даної кислоти у здорових дітей  $0,048 \pm 0,003$  ( $p < 0,05$ ).

Проведений молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму С>Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) показав, що генотип С/С-13910 був встановлений у 48 (46,6 %) дітей хворих на РВІ, гетерозиготний генотип С/Т-13910 виявлений у 43 (41,7 %), а у 12 дітей (11,6 %) був встановлений генотип Т/Т-13910. У контрольній групі дітей частоти генотипів виглядали наступним чином: генотип С/С-13910 був встановлений у 11 (33,3 %) дітей, генотип С/Т-13910 – у 9 (27,3 %), а 13 (39,4 %) дітей контрольної групи мали генотип Т/Т-13910.

З'ясовано, що у 38 хворих (37 %) мав місце обтяжений сімейний анамнез щодо толерантності до молочних продуктів, причому частота виявлення обтяженого анамнезу залежала від встановленого генотипу (рис. 2).

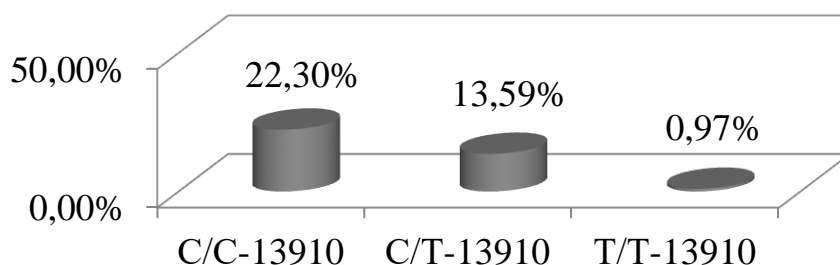


Рис. 2. Розподіл дітей з обтяженим генеалогічним анамнезом за генотипами гену лактази (LCT).

Непереносимість молока найчастіше відмічалась у матері – 16 дітей (15,5 %), у батька – 9 хворих (8,7 %), рідше у дідусів та бабусь (6,8 % та 4,85 % відповідно), а також інших членів родини (0,97 %).

У дітей з генотипом C/C-13910 достовірно частіше реєструвався гастроентерит – 33 (68,8 %) в порівнянні з ентеритом – 4 (8,3 %) хворих ( $p < 0,05$ ) та гастроентероколітом – 26 (22,9 %) дітей ( $p < 0,05$ ). Серед дітей-гетерозигот C/T-13910 також найбільш часто відмічали гастроентерит – 60,5 %, крім того, в даній групі дітей фіксували високий відсоток залучення у патологічний процес товстого відділу кишечника – 16 (37,2 %) хворих, з розвитком гастроентероколіту, причому даний відсоток перевищував аналогічний показник серед дітей з генотипом C/C-13910 в 1,6 разів та у дітей з генотипом T/T-13910 в 2,2 рази. У дітей з генотипом C/C-13910 легкий перебіг РВІ відмічався лише у 11 (22,9 %) хворих, у дітей з генотипом C/T даний показник становив – 13 (30,2 %) хворих, а у дітей з генотипом T/T – 7 (58,3 %) дітей. Середній ступінь важкості РВІ реєструвався у дітей з різними генотипами в однаковій мірі (47,9 %, 41,9 % та 41,7% відповідно). Важкий перебіг захворювання мав місце у 14 (29,2 %) хворих з генотипом C/C-13910 та у 12 (27,9 %) хворих з генотипом C/T-13910, а у дітей з високою активністю лактази (T/T-13910) важкий перебіг РВІ не фіксувався. Проаналізувавши шансові відношення ризиків розвитку важких форм інфекції, в залежності від встановленого генотипу, з'ясували, що у дітей з генотипом C/C-13910, який асоціюється з алактазією, ризик розвитку важких форм інфекції в 1,1 рази вищий, ніж у дітей гетерозигот C/T-13910 (табл. 2).

Таблиця 2

**Аналіз відношення ризиків виникнення важких форм РВІ в залежності від встановленого генотипу**

Генотип	OR	95% CI
C/C	1,033	0,635-1,682
C/T	0,971	0,635-1,486

Що стосується дітей-гомозигот з високою активністю ферменту лактази (T/T-13910), то шанси розвитку легкого перебігу РВІ в них у 1,4 рази вищі в порівнянні з дітьми, в яких практично відсутня активність даного ферменту (табл. 3).

**Аналіз відношення шансів виникнення легких форм РВІ у дітей з різним генотипами**

Генотип	OR	95% CI
C/C	0,306	0,112-0,837
T/T	1,442	0,981-2,118

У переважної більшості дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену лактази, першим симптомом захворювання була гіпертермія. Так, у дітей-гомозигот C/C-13910 підвищення температури тіла, як маніфестація інфекції, мало місце у 25 (52,1 %) хворих, у дітей з генотипом C/T-13910 у – 19 (44,2 %) дітей, а серед дітей-гомозигот T/T-13910 гіпертермія, як перший симптом хвороби реєструвався у половини дітей – 6 хворих (50 %).

Блювання, як початковий клінічний прояв РВІ, найчастіше спостерігався у дітей з генотипом C/T-13910 – 17 (39,5 %) хворих.

Що стосується діареї, як стартового симптому хвороби, то у 11 хворих (22,9 %) відмічався у дітей з генотипом C/C-13910, який асоціюється з практично повною відсутністю лактази. У дітей з генотипами, відповідальними за дефіцит лактази частіше відмічали фебрильну лихоманку. У хворих з генотипом C/C-13910 вона мала місце у 12 дітей (25 %), а у дітей з генотипом C/T-13910 у 9 (20,9 %) пацієнтів. Для порівняння у дітей з високою активністю лактази (генотип T/T-13910) фебрильна лихоманка відмічалась лише у 1 дитини (8,3 %). Середня тривалість лихоманки була достовірно довшою у дітей з генотипом C/C-13910 –  $2,6 \pm 0,22$  діб, ніж у дітей, які мають генотип T/T-13910 –  $1,66 \pm 0,39$  діб ( $p < 0,05$ ). Діти з генотипом C/T-13910 мали температурну реакцію  $2,52 \pm 0,29$  діб. Блювання є одним з кардинальних симптомів РВІ. Цей симптом був присутній у всіх хворих (100 %) з генотипом C/C-13910, який відповідає практично повній відсутності лактази. Блювання було відсутнім у 3 (6,9 %) дітей – гетерозигот C/T-13910, та у 1 дитини (8,3 %) з генотипом T/T-13910. Крім того, дуже важливим показником важкості РВІ є саме тривалість блювання. Так, у дітей з генотипом C/C-13910 у 30 (62,5 %) хворих блювання відмічалось на 1 добу захворювання, на 2 добу хвороби воно було наявним у 13 хворих (27,8 %), а на 3 добу і довше – у 5 дітей (10,4 %). Серед дітей з генотипом C/T-13910 на 1 добу блювання відмічалось у 25 дітей (58,1 %), на 2-гу – в 10 хворих (23,3 %) у більш пізні терміни хвороби (довше 3 днів) – у 5 дітей (11,6 %). Слід зазначити, що у дітей-гомозигот за генотипом T/T-13910 блювання було виключно на 1 день хвороби – 11 дітей (91,6 %) та не реєструвалось пізніше. Середня тривалість блювання у дітей з генотипами, що асоціюються з гіполактазією становила  $1,58 \pm 0,19$  діб та  $1,76 \pm 0,17$  діб відповідно. У дітей з генотипом T/T-13910, що відповідає високій активності лактази блювання тривало в середньому  $1,08 \pm 0,22$ . Щодо максимальної кількості епізодів блювання на добу, то у всіх обстежуваних дітей найчастіше реєструвалось одноразове – у 12 дітей (25 %) дітей з генотипом C/C-13910 відмічалось від 2 до 4 епізодів блювання на добу, а у 6 хворих (12,5 %) 5 і більше епізодів. Аналогічна тенденція спостерігалась і у дітей з генотипом C/T-13910. Серед дітей-носіїв генотипу T/T-13910 багаторазове блювання не відмічалось у жодної дитини, та лише у 1 хворого (8,33 %) було повторне блювання (2 епізоди за добу).

Таким чином, наявність повторного та багаторазового блювання у дітей з РВІ у великій мірі залежить від ступеня дефіциту лактази.

Діарея як провідний симптом РВІ була присутня у всіх групах дітей. Так, найдовше діарея спостерігалась у дітей з генотипом С/С-13910: на 6 добу вона зберігалась у 9 (18,75 %) хворих, серед дітей з генотипом С/Т-13910 в 5 (11,63 %), а у випадку генотипу Т/Т-13910 на 6 добу і пізніше діареї не було.

У дітей з генотипом С/С-13910 середня тривалість діареї становила  $3,45 \pm 0,25$  діб. Достовірно довше діарейний синдром відмічався у гетерозигот С/Т-13910 –  $4,04 \pm 0,24$  діб ( $p < 0,05$ ), в порівнянні з гомозиготами Т/Т-13910 –  $2,66 \pm 0,48$  діб.

У дітей з генотипом С/С-13910 відмічався лише 1 ступінь ексикозу 16 (33,3 %) дітей, у дітей з генотипом С/Т-13910 частота ексикозу була наступною: 13 дітей (30,23 %) мали зневоднення 1 ступеня, у 2 (4,65 %) хворих відмічався ексикоз 2 ступеня. У дітей з генотипом Т/Т-13910 ознак дегідратації не було – у 11 дітей (91,67 %) і лише у 1 дитини (8,33 %) зафіксували ексикоз 1 ступеня.

Для оцінки ефективності застосованої терапії, а саме покращення метаболічних процесів у просвіті кишечника, були враховані як динаміка основних клінічних симптомів, так і відповідні зміни лабораторних показників. Порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування показав, що тривалість діареї була меншою у хворих на тлі застосування схеми лікування: комбінації *Saccharomyces boulardii* та БЛС –  $2,79 \pm 0,12$  проти  $4,5 \pm 0,18$  діб ( $p < 0,001$ ) у хворих групи порівняння, тобто нормалізація консистенції випорожнень у дітей основної групи відбулась вдвічі швидше.

У дітей основної групи підвищення температури тіла мало місце протягом  $2,07 \pm 0,14$  доби, тоді як у дітей групи порівняння –  $2,84 \pm 0,22$  доби, причому різниця була достовірною ( $p < 0,05$ ). У дітей, які отримували оптимізовану схему лікування, блювання зникало достовірно швидше, ніж у дітей групи порівняння ( $1,44 \pm 0,11$  проти  $1,83 \pm 0,16$  доби при  $p < 0,05$ ).

Бурчання в животі та метеоризм на пряму пов'язані з ферментною недостатністю та синдромом мальабсорбції при РВІ у дітей. Так, у хворих основної групи бурчання в животі відмічали впродовж  $1,86 \pm 0,11$  діб, тоді як у дітей, що не отримували БЛС та *Saccharomyces boulardii* бурчання в животі спостерігалось достовірно довше –  $3,62 \pm 0,22$  при  $p < 0,001$ . Аналогічну тенденцію відмічали також і по тривалості метеоризму, у основній групі він тривав  $1,62 \pm 0,09$  діб, а у дітей порівнюваної групи –  $3,19 \pm 0,18$  доби ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

Важливим показником ефективності лікування РВІ, крім клінічних особливостей, є елімінація збудника з кишечника, адже чим скоріше організм звільняється від збудника, тим скоріше відбувається регрес клінічної симптоматики та покращення лабораторних показників.

У дітей, які отримували базисну терапію концентрація ротавірусного антигену у випорожненнях становила  $2,76 \pm 0,22$  мг/мл, а на 5 добу після початку лікування  $1,52 \pm 0,32$  мг/мл. В основній групі дітей, що отримували БЛС та *Saccharomyces boulardii* концентрація антигену ротавіруса до початку лікування становила  $2,183 \pm 0,2$  мг/мл, а от на 5 добу лікування вона достовірно зменшувалась до  $0,601 \pm 0,16$  мг/мл при  $p < 0,05$ . Швидка динаміка ведучих симптомів захворювання у дітей основної групи, а також більш швидке покращення клініко-лабораторних показників дозволили



зменшити тривалість захворювання з  $6,45 \pm 0,21$  доби у дітей порівняльної групи до  $5,31 \pm 0,2$  доби у дітей основної, що на 1,14 доби менше,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

**Порівняльна характеристика тривалості основних клінічних симптомів РВІ у дітей**

Симптоми	Тривалість в добах (M±m)	
	Основна група (n = 68)	Група порівняння (n = 66)
Діарея	$2,79 \pm 0,12$	$4,5 \pm 0,18^{**}$
Температура	$2,07 \pm 0,14$	$2,84 \pm 0,22^*$
Блювання	$1,44 \pm 0,11$	$1,83 \pm 0,16^*$
Бурчання в животі	$1,86 \pm 0,11$	$3,62 \pm 0,22^{**}$
Метеоризм	$1,62 \pm 0,09$	$3,19 \pm 0,18^{**}$

Примітки:

1. \*  $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників у дітей основної групи відносно показників дітей групи порівняння;
2. \*\*  $p < 0,001$  - статистично значима різниця показників у дітей основної групи відносно показників дітей групи порівняння.

Ефективність впливу розробленої схеми лікування на патогенетичні ланки розвитку РВІ оцінили за динамікою рівня основних мікробних метаболітів - ЛЖК, як сумарної їх концентрації, так і абсолютних концентрацій пропіонової, масляної та валеріанової кислот (табл. 5).

Таблиця 5

**Рівень основних мікробних метаболітів в динаміці при застосуванні різних схем лікування РВІ у дітей**

Метаболіти (мг/мл)	Контрольна група (n=31)	Основна група (n=68)		Група порівняння (n=66)	
		1-2 доба хвороби	5-6 доба лікування	1-2 доба хвороби	5-6 доба лікування
Загальний рівень ЛЖК	$0,803 \pm 0,34$	$0,0369 \pm 0,006$	$0,0861 \pm 0,009^{**}$	$0,058 \pm 0,015$	$0,077 \pm 0,009$
Пропіонова кислота	$0,640 \pm 0,02$	$0,0251 \pm 0,004$	$0,045 \pm 0,007^*$	$0,0283 \pm 0,012$	$0,0334 \pm 0,005$
Масляна кислота	$0,69 \pm 0,33$	$0,0083 \pm 0,003$	$0,029 \pm 0,003^*$	$0,0264 \pm 0,01$	$0,0334 \pm 0,006$
Валеріанова кислота	$0,048 \pm 0,003$	$0,0042 \pm 0,001$	$0,0109 \pm 0,005$	$0,0041 \pm 0,0009$	$0,0104 \pm 0,004$

Примітки:

1. \*  $p < 0,05$  – статистично значима різниця показників у дітей основної групи в динаміці;
2. \*\*  $p < 0,001$  - статистично значима різниця показників у дітей основної групи в динаміці.

У дітей порівнюваної і основної групи мало місце достовірне зменшення загального рівня ЛЖК на 1-2 добу хвороби ( $p < 0,05$ ), тоді як між собою ці показники суттєво не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Так, у дітей порівнюваної групи загальний рівень мікробних метаболітів становив  $0,058 \pm 0,015$ , а у дітей основної групи –  $0,0369 \pm 0,006$  мг/мл.

Як у дітей контрольної, так і основної груп, у динаміці захворювання на 5-6 добу відбулося збільшення загального рівня мікробних метаболітів, але у дітей основної групи цей рівень став достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння ( $0,077 \pm 0,009$  та  $0,0861 \pm 0,009$  мг/мл відповідно,  $p < 0,01$ ), що свідчить про відновлення нормальних метаболічних процесів в просвіті кишечника під впливом застосованої схеми лікування РВІ. Однак, слід зазначити, що у обох досліджуваних групах дітей на 5-6 добу лікування загальний рівень мікробних метаболітів все ще залишався нижчим, ніж у здорових дітей.

Концентрація пропіонової кислоти, яка є одним з показників нормальної трофіки та мікроциркуляції слизової оболонки кишечника у дітей порівнюваної групи на 1-2 добу хвороби складала  $0,0283 \pm 0,012$  мг/мл та незначно підвищувалась в динаміці хвороби –  $0,0334 \pm 0,005$  мг/мл, різниця між даними показниками була статистично несуттєвою, а от що стосується дітей основної групи, які додатково до лікування отримували безлактозне харчування та *Saccharomyces boulardii*, то в динаміці відмічали достовірне збільшення концентрації пропіонової кислоти ( $0,0251 \pm 0,004$  та  $0,045 \pm 0,007$  мг/мл відповідно при  $p < 0,05$ ), тобто концентрація даного метаболіту збільшувалась під впливом лікування в 1,8 рази. Масляна кислота, основний енергосубстрат ентероцитів, її абсолютна концентрація у дітей як порівнюваної, так і основної групи була значно нижчою ніж у здорових дітей. Проаналізувавши концентрацію даної жирної кислоти у дітей на початку лікування та на 5-6 добу терапії, виявили, що у хворих групи порівняння, які отримували лише базисну терапію концентрація даного метаболіту збільшилась в 1,2 рази ( $0,0334 \pm 0,006$  проти  $0,0264 \pm 0,01$  мг/мл,  $p > 0,05$ ), натомість у дітей основної групи мало місце збільшення концентрації масляної кислоти в динаміці в 3,5 рази в порівнянні з 1-2 добою хвороби ( $0,029 \pm 0,003$  проти  $0,0083 \pm 0,003$  мг/мл,  $p < 0,05$ ), отже, під впливом даної схеми лікування скоріше відбулась нормалізація кислотно-жирного балансу мікробних метаболітів.

Вивчивши динаміку змін загального рівня ЛЖК та абсолютних концентрацій окремих метаболітів, ми проаналізували кореляційні зв'язки між основними клінічними симптомами РВІ, концентрацією ротавірусного антигену у випорожненнях та мікробних метаболітів до початку лікування та при застосуванні різних схем лікування. До початку лікування у хворих мав місце прямий сильний кореляційний зв'язок між загальним рівнем ЛЖК і пропіоновою ( $r = 0,753$ ,  $p < 0,01$ ) та масляною кислотою ( $r = 0,671$ ,  $p < 0,01$ ), слабкий зв'язок з тривалістю діарейного синдрому ( $r = 0,427$ ,  $p < 0,05$ ), тривалістю метеоризму ( $r = 0,377$ ,  $p < 0,01$ ). Крім того, тривалість діарейного синдрому прямо корелювала з тривалістю урчання в животі та метеоризму ( $r = 0,581$ ,  $p < 0,01$  та  $r = 0,621$ ,  $p < 0,01$  відповідно). Тривалість метеоризму була пов'язана сильною прямою кореляцією з тривалістю урчання в животі ( $r = 0,763$ ,  $p < 0,01$ ) та т тіла ( $r = 0,510$ ,  $p < 0,01$ ), тобто мав місце сильний вплив одного показника на розвиток іншого. При застосуванні базисної терапії система

взаємозв'язків між основними показниками РВІ змінювалась. Так, залишалась пряма сильна кореляція між загальним рівнем ЛЖК та пропіоновою ( $r=0,747$ ,  $p<0,01$ ) і масляною ( $r=0,686$ ,  $p<0,01$ ) кислотами. Концентрація антигенів ротавірусу мала зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ЛЖК ( $r=-0,653$ ,  $p<0,01$ ) та тривалістю метеоризму ( $r=-0,580$ ,  $p<0,01$ ), тобто при збільшенні концентрації антигену у випорожненнях зменшувався загальний рівень ЛЖК у дітей. Виявлялась пряма кореляція середньої сили між метеоризмом та пропіоновою кислотою ( $r=0,532$ ,  $p<0,01$ ). Тривалість діареї була сильно пов'язана з метеоризмом ( $r=0,783$ ,  $p<0,01$ ) та тривалістю бурчання в животі ( $r=0,865$ ,  $p<0,01$ ). Тобто, при застосуванні базисної терапії більша частина зв'язків залишалась, але з'явилися нові зворотні кореляційні зв'язки між окремими показниками. У дітей, які отримували БЛС та *Saccharomyces boulardii* виявляли лише пряму кореляцію між концентрацією антигенів вірусу та тривалістю блювання ( $r=0,636$ ,  $p<0,05$ ), тобто при збільшенні концентрації антигену ротавірусу збільшувалась тривалість блювання. Відмітили також сильну кореляцію між загальним рівнем ЛЖК та вмістом пропіонової кислоти ( $r=0,8$ ,  $p<0,01$ ) у дітей, що отримували дану схему лікування.

Таким чином, при застосуванні запропонованої схеми лікування спостерігався регрес клінічних симптомів РВІ за рахунок зменшення проявів лактазної недостатності, про що свідчить втрата сильної кореляції між тривалістю діареї та метеоризму ( $r=0,783$ ,  $p<0,01$ ), а також тривалістю бурчання в животі ( $r=0,865$ ,  $p<0,01$ ), крім того, нормалізувались метаболічні процеси в кишечнику, що підтверджується сильним кореляційним зв'язком між загальним рівнем ЛЖК та вмістом пропіонової кислоти ( $r=0,8$ ,  $p<0,01$ ).

## ВИСНОВКИ

1. РВІ у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою у всьому світі. В Україні захворюваність на РВІ становить 14,4 випадки на 100 тис. населення, а частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі ГКІ досягає 60%. Найменш дослідженими залишаються механізми розвитку лактазної недостатності та метаболічні процеси в кишечнику при РВІ.

2. У 82 (61,2 %) дітей РВІ перебігала у вигляді моно-інфекції, а у 52 хворих (38,8 %) мала вигляд асоційованих форм. В клінічній картині захворювання, незалежно від віку, домінував середній ступінь важкості ( $44,8 \% \pm 2,3 \%$ ), за шкалою *Vezihari* –  $9,12 \pm 0,22$  балів, з розвитком гастроентериту у  $64,2 \% \pm 4,1 \%$  дітей. У дітей до року при важкому ступені захворювання у 41,7% відмічався поступовий розвиток захворювання з симптомами гастроентероколіту (48,8%) та токсико-ексикоз I-II ступеня (25 %). У дітей, старших 1 року, захворювання характеризувалось гострим початком хвороби (80,4 %), вираженістю основних клінічних проявів хвороби вже з першої доби (90 %) відсутністю ознак ексикозу у 71,7 % хворих, важкий ступінь РВІ зустрічався в 1,8 разів рідше в порівнянні з дітьми віком до 1 року.

3. При РВІ у хворих мало місце значне пригнічення активності кишкової мікрофлори, що характеризувалось вірогідним зниженням як сумарної концентрації ЛЖК ( $0,048 \pm 0,008$  мг/мл) в порівнянні зі здоровими дітьми ( $0,803 \pm 0,34$  мг/мл) при  $p<0,01$ , так і концентрацій окремих кислот: масляної

( $0,017 \pm 0,005$  мг/мл), пропіонової ( $0,0267 \pm 0,006$  мг/мл) та валеріанової кислот ( $0,041 \pm 0,007$  мг/мл) в порівнянні зі здоровими дітьми ( $p < 0,01$ ), що свідчить про порушення метаболічних процесів на рівні колоноцитів.

4. Серед дітей з РВІ 46,6 % хворих виявились носіями генотипу С/С-13910, даний показник спостерігали в 1,39 разів частіше ніж у здорових дітей, генотип С/Т-13910, виявлений у 41,7 % хворих, тоді як генотип Т/Т-13910, що відповідає високій активності лактази лише у 11,6 % проти здорових дітей – 39,4 %.

5. Клінічний перебіг РВІ у дітей з генотипом С/С-13910, характеризувався інтоксикаційним синдромом з лихоманкою впродовж  $2,61 \pm 0,22$  діб, в порівнянні з дітьми з генотипом Т/Т-13910 ( $1,66 \pm 0,39$  діб при  $p < 0,05$ ) та вираженим блюванням. Серед дітей з генотипом С/Т-13910 відмічався найбільш тривалий діарейний синдром –  $4,04 \pm 0,24$  доби, в порівнянні з дітьми з генотипом С/С-13910 ( $3,45 \pm 0,25$  доби) та Т/Т-13910 ( $2,66 \pm 0,48$  діб при  $p < 0,05$ ). Перебіг РВІ у хворих з генотипом Т/Т-13910 характеризувався мінімальною клінічною симптоматикою, що відповідає легкому перебігу захворювання. У дітей з генотипом С/С-13910 ризик розвитку важких форм інфекції в 1,1 рази вищий, ніж у дітей гетерозигот С/Т-13910, натомість у дітей з генотипом Т/Т-13910 шанси розвитку легкого перебігу РВІ 1,4 рази вищі порівняно з дітьми носіями генотипу С/С-13910.

6. При РВІ мав місце прямий сильний кореляційний зв'язок між основними симптомами РВІ, а також показниками метаболічної активності нормальної мікрофлори кишечника. Тривалість діарейного синдрому прямо корелює з тривалістю урчання в животі та метеоризму ( $r = 0,581$ ,  $p < 0,01$  та  $r = 0,621$ ,  $p < 0,01$ ) відповідно. Встановлено сильний прямий зв'язок між загальним рівнем ЛЖК і пропіоновою ( $r = 0,753$ ,  $p < 0,01$ ) та масляною кислотами ( $r = 0,671$ ,  $p < 0,01$ ).

7. При застосуванні *Saccharomyces boulardii* в комбінації з БЛС швидше покращився загальний стан хворих, спостерігався регрес основних клінічних симптомів РВІ: зменшилась тривалість блювання ( $1,44 \pm 0,11$  проти  $1,83 \pm 0,18$  доби у дітей групи порівняння, при  $p < 0,001$ ), швидше нормалізувалась консистенція випорожнень ( $2,79 \pm 0,12$  проти  $4,5 \pm 0,17$  доби, при  $p < 0,05$ ), спостерігалась прискорена елімінація збудника з організму, що дало змогу скоротити термін стаціонарного лікування на 1,14 доби.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При поступленні хворих в стаціонар для оцінки важкості РВІ рекомендується використовувати міжнародну бальну шкалу *Veizikari* (сума  $< 7$  балів – легкий ступінь; 8-10 балів – середній ступінь важкості, сума  $> 11$  балів - важкий ступінь РВІ) та визначати поліморфізм С  $>$  Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) для діагностики лактазної недостатності у дітей.

2. Для оцінки глибини метаболічних порушень та виявлення ознак дисбіозу кишечника при РВІ пропонується вивчення сумарного рівня основних мікробних метаболітів – легких жирних кислот за допомогою методу газорідинної хроматографії випорожнень. При рівні ЛЖК нижче 0,803 [0,463-1,143] мг/мл рекомендується використання *Saccharomyces boulardii* з метою корекції метаболічного дисбалансу в кишечнику.

3. При лікуванні хворих на РВІ рекомендується використовувати БЛС в комбінації з *Saccharomyces boulardii*. БЛС застосовувати для дітей з генотипами С/С та С/Т гена LCT у вигляді основного харчування у дітей віком від 3 до 6 місяців, в дітей від 7 місяців до 4 років – як додаток до харчового раціону 3 рази на добу у віковому об'ємі впродовж 7-14 діб. *Saccharomyces boulardii* використовувати з першої доби госпіталізації у вікових дозах. Тривалість лікування 5-7 діб.

### СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Генетичні аспекти в патогенезі ротавірусної інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Я. Бук, Г.В. Макух // Здоров'є ребенка. – 2013. – №5. – С.131-135. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

2. Роль асоціантів у структурі ротавірусної інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Я. Бук, В.І. Князева // Інфекційні хвороби. – 2013. – №2. – С.67-70. *(Дисертантом здійснено збір матеріалу, аналіз отриманих результатів та їх узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

3. Сучасні підходи до діагностики ротавірусної інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Я. Бук, В.І. Князева // Здоров'є ребенка. – 2014. – №3. – С.134-137. *(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих даних та їх статистичну обробку, підготовку статті до друку).*

4. Науменко О.М. Застосування безлактозних сумішей в комплексній терапії ротавірусної інфекції у дітей / О.М. Науменко, І.І. Незгода // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. праць Української Військово-медичної академії. – 2014. - № 42 – Т. 2. – С. 89-93. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз та узагальнення даних, підготовка до друку).*

5. Ефективність застосування препарату «Мамалак краплі» при ротавірусній інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, А.А. Асауленко, О.С. Онофрійчук, В.М. Южаніна, Л.М. Бровінська, Н.І. Сінчук, А.М. Колесник // Современная педиатрия. – 2015. – №1. – С. 102–108. *(Дисертантом проведено аналіз, узагальнення даних та їх статистичну обробку, підготовка публікації до друку).*

6. Науменко О.М. Патогенетичні підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей / О.М. Науменко // Інфекційні хвороби. – 2016. – №1. – С.27-31. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

7. Незгода І.І. Дисбактеріоз кишківника у дітей: проблемні питання, сучасні методи діагностики / І.І. Незгода, О.М. Науменко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №5. – С.29-32. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, технічне оформлення та підготовка до друку).*

8. Незгода И.И. Изменения общего уровня микробных метаболитов и концентраций отдельных летучих жирных кислот у детей с ротавирусной инфекцией [Електронний ресурс] / И.И. Незгода, О.Н. Науменко, А. Бук. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://emch.mn/rotavirus>. *(Дисертантом особисто*

*проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз та узагальнення даних, статистичну обробку результатів, технічне оформлення та підготовка до друку).*

9. Nezgoda I.I. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму С >Т 13910 гена лактази / I. Nezgoda, O. Naumenko // Journal of Education, Health and Sport – 2016. – № 6 (7). – P. 566-578. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, узагальнення висновків та підготовка до друку)*

10. Незгода И.И. Роль полиморфизма гена LCT-13910 в течении ротавирусной инфекции у детей / И.И.Незгода, О.Н.Науменко, Г.В. Макух// Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: VI Всеросс. науч.-практ. конф., 20-21 мая 2013 г. : тези доп. – Москва, 2013. – С.62-64. *(Дисертантом особисто проведено аналітичний огляд літератури, збір матеріалу, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку до друку).*

11. Незгода I.I. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей на сучасному етапі / I.I. Незгода, O.M. Науменко // Фармакотерапія та профілактика інфекційних та паразитарних хвороб : мат. Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. : тези доп.– Тернопіль, 2014. – С. 148-150. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел,, збір матеріалу, аналіз та узагальнення даних, статистичну обробку результатів, технічне оформлення та підготовка до друку).*

12. Незгода I.I. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гена LCT / I.I. Незгода, O.M. Науменко// Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці : мат.IX з'їзду інфекціоністів України : тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 107-109. *(Дисертантом проведено збір матеріалу для дослідження, аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних, підготовку публікації до друку).*

13. Науменко O.M. Зміни метаболічної активності кишкової мікрофлори при ротавірусній інфекції у дітей / O.M. Науменко // Перший крок в науку-2016 : мат. XIII Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених: тези доп. – Вінниця, 2016. – С.259. *(Дисертантом особисто проведено збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовка публікації до друку).*

14. Незгода I.I. Дієтичне харчування в комплексній терапії ротавірусної інфекції у дітей / I.I. Незгода, O.M. Науменко// Сучасні проблеми педіатричної дієтології : мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю: тези доп. – Київ, 2016. – С. 74-77. *(Дисертантом здійснено збір матеріалу, аналіз даних, їх узагальнення та статистичну обробку, підготовку до друку).*

15. Пат. № 85751, Україна, МПКG01N33/48Спосіб діагностики первинної лактазної недостатності у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією / Незгода I.I., Науменко O.M., Макух Г.В., Тиркус М.Я.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. – № u201307990, заявл. 25.06.2013; опубл. 25.11.2013, Бюл. №22 *(Дисертантом здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведено збір та статистичну обробку даних, особисто проведена розробка формули патенту, підготовка та оформлення заявки).*

16. Пат. № 66906, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики дисбіозу кишечника у дітей раннього віку / Незгода І.І., Науменко О.М., Обертюх Ю.В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. – № u201107738, заявл. 20.06.2011; опубл. 25.01.2012, Бюл. №2 (*Дисертантом здійснено аналіз прототипів та аналогів патенту, особисто проведена розробка формули патенту, підготовка та оформлення заявки*).

17. Незгода І.І. Діагностика первинної лактазної недостатності у дітей з ротавірусною інфекцією шляхом молекулярно-генетичного аналізу поліморфізму С>Т в позиції 13910 гена лактази: інформаційний лист / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Г.В. Макух, М.Я Тиркус. Укрмедпатентінформ. – Київ, 2015. – №127, протокол №1 (*Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, збір матеріалу, аналіз та узагальнення даних, статистичну обробку результатів, технічне оформлення та підготовка до друку*).

## АНОТАЦІЯ

**Науменко О.М. Патогенетичні механізми розвитку ротавірусної інфекції у дітей, сучасні підходи до лікування. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2017.

Дисертація присвячена вдосконаленню патогенетичної терапії ротавірусної інфекції (РВІ) у дітей на основі вивчення метаболічних, дисбіотичних процесів в просвіті кишечника та генетичних факторів. На основі комплексного обстеження були визначені клінічні особливості перебігу РВІ за шкалою Vezikari, в залежності від віку хворих дітей та ступеню важкості інфекції. Проведене вивчення вмісту активних мікробних метаболітів – летких жирних кислот (масляна, валеріанова та пропіонова кислоти) у дітей з РВІ, доведена їх роль у перебігу захворювання, оцінені біохімічні маркери поглиблення лактазної недостатності у дітей. Патогенез РВІ доповнено вивченням активності лактази шляхом молекулярно-генетичних досліджень та метаболічних процесів в просвіті кишечника.

Вивчено алельний поліморфізм гена лактази С >Т в позиції 13910 та проаналізовано клінічний перебіг РВІ в залежності від носійства різних комбінацій алельних варіантів поліморфізму. З'ясовано, що у хворих на РВІ генотип С/С-13910 спостерігали в 1,39 разів частіше ніж у здорових дітей. Клінічний перебіг РВІ у дітей з генотипом С/С-13910, характеризувався вираженим інтоксикаційним синдромом, серед дітей з генотипом С/Т-13910 відмічався найбільш тривалий діарейний синдром. Перебіг РВІ у хворих з генотипом Т/Т-13910 характеризувався мінімальною клінічною симптоматикою, що відповідає легкому перебігу захворювання. У дітей з генотипом С/С-13910 ризик розвитку важких форм інфекції в 1,1 рази вищий, ніж у дітей гетерозигот С/Т-13910, натомість у дітей з генотипом Т/Т-13910 шанси розвитку легкого перебігу РВІ 1,4 рази вищі в порівнянні з дітьми носіями генотипу С/С-13910.

Доведена клініко-лабораторна ефективність застосування комбінованої схеми терапії *Saccharomyces boulardii* в комбінації з БЛС у комплексному лікуванні хворих на РВИ.

**Ключові слова:** ротавірусна інфекція, діти, лактазна недостатність, мікробні метаболіти, лікування.

### АННОТАЦИЯ

**Науменко О.Н. Патогенетические механизмы развития ротавирусной инфекции у детей, современные подходы к лечению. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 - инфекционные болезни. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2017.

Диссертация посвящена совершенствованию патогенетической терапии ротавирусной инфекции (РВИ) у детей на основании изучения метаболических, дисбиотических процессов в просвете кишечника и генетических факторов. На основе комплексного обследования были определены клинические особенности течения РВИ по шкале *Veizikari*, в зависимости от возраста больных детей и степени тяжести инфекции. Изучено содержания активных микробных метаболитов – летучих жирных кислот (масляная, валериановая и пропионовая кислоты) у детей с РВИ, доказана их роль в ходе заболевания, оценены биохимические маркеры усугубления лактазной недостаточности у детей. Патогенез РВИ дополнен изучением активности лактазы путем молекулярно-генетических исследований и метаболических процессов в просвете кишечника.

Изучено аллельный полиморфизм гена лактазы С> Т в позиции 13910 и проанализирована клиника РВИ в зависимости от носительства различных комбинаций аллельных вариантов полиморфизма. Установлено, что у больных РВИ генотип С/С-13910 наблюдали в 1,39 раз чаще, чем у здоровых детей. Клиническое течение РВИ у детей с генотипом С/С-13910, характеризовался выраженным интоксикационным синдромом, среди детей с генотипом С/Т-13910 отмечался наиболее длительный диарейный синдром. Течение РВИ у больных с генотипом Т/Т-13910 характеризовался минимальной клинической симптоматикой, соответствующей легкому течению заболевания. У детей с генотипом С/С-13910 риск развития тяжелых форм инфекции в 1,1 раза выше, чем у детей гетерозигот С/Т-13910, зато у детей с генотипом Т/Т-13910 шансы развития легкого течения РВИ 1,4 раза выше по сравнению с детьми носителями генотипа С/С-13910.

Доказано клинико-лабораторную эффективность применения комбинированной схемы терапии *Saccharomyces boulardii* в сочетании с БЛС в комплексном лечении больных РВИ.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, дети, лактазная недостаточность, микробные метаболиты, лечение.

### ABSTRACT

**Naumenko O.M. Pathogenetic mechanisms of rotavirus infection in children, new approaches to treatment. – The manuscript.**



The dissertation for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences on the specialty 14.01.13 - Infectious Diseases. - Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2017.

The dissertation is devoted to improving pathogenetic treatment of rotavirus infection (RVI) in children based on the study of metabolic, dysbiotic processes in the intestinal lumen and genetic factors. It is based on a comprehensive survey by the clinical peculiarities of RVI according to Vezikari score, that is based on the age of patients and the severity of infection. In clinical features of the disease, regardless of age, predominated the moderate severity ( $44,8\% \pm 2,3\%$ ), according Vezikari score –  $9,12 \pm 0,22$  points, with the appearance of gastroenteritis in  $64,2\% \pm 4,1\%$  of children. Children up to 1 y. o. in severe cases of disease in  $41,7\%$  was marked with the gradual development of disease symptoms of gastroenterocolitis ( $48,8\%$ ) and intoxication and dehydration II degree in  $25\%$  of patients. Disease is characterized by acute onset of disease ( $80,4\%$ ), basic clinical severity of the disease since the first day ( $90\%$ ) lack of signs of dehydration in  $71,7\%$  of patients, severe degree RVI was admitted in 1,8 times less compared with children under the age of 2 years.

The study of active microbial metabolites - volatile fatty acids (butyric, valeric and propionic acid) in children with RVI, had proved their role in disease, had assessed biochemical markers deepening lactase insufficiency in children. In patients with early disease onset RVI had a significant inhibition of intestinal microflora, which was characterized as probable decrease total concentration SCFA ( $0,048 \pm 0,008$  mg / ml) compared with healthy children ( $0,803 \pm 0,34$  mg / ml) at  $p < 0,01$ , and the concentrations of certain acids, butyric acid ( $0,017 \pm 0,005$  mg / ml), propionic ( $0,0267 \pm 0,006$  mg / ml) and valeric acid ( $0,041 \pm 0,007$  mg / ml) compared with healthy children ( $p < 0,01$ ), which constitutes a violation of metabolic processes at colonocytis.

Pathogenesis RVI was supplemented by study activity of lactase and molecular genetic studies and metabolic processes in the intestinal lumen.

We had studied allelic polymorphism lactase gene C> T in position 13910 and had analyzed the clinical course RVI depending on different combinations of carrier of allele polymorphism for these options. It was found that in patients with RVI genotype C / C-13910 were observed in 1,39 times more likely than in healthy children. The clinical course of RVI in children with genotype C/C-13910, intoxication syndrome was characterized by fever over  $2,61 \pm 0,22$  days, compared with children with genotype T / T 13910 ( $1,66 \pm 0,39$  days at  $p < 0,05$ ) and severe vomiting. Among children with genotype C / T-13910 is marked the longest diarrheal syndrome –  $4,04 \pm 0,24$  days, compared with children with genotype C / C-13910 ( $3,45 \pm 0,25$  days) and T / T 13910 ( $2,66 \pm 0,48$  days at  $p < 0,05$ ). The course RVI in patients with genotype T / T-13910 is characterized by minimal clinical symptoms, corresponding to mild disease. Children with genotype C / C-13910 have risk of severe forms of infection in 1,1 times higher than in children heterozygotes C / T-13910, where as children with genotype T / T-13910 chance of developing mild RVI 1,4 times higher compared to children carriers of genotype C / C-13910.

We had proved clinical and laboratory efficacy of the combination treatment of *Saccharomyces boulardii* with the Lactose-Free Formula. This combination reduced significantly the duration of vomiting ( $1,44 \pm 0,11$  to  $1,83 \pm 0,18$  days in children of the

control group, with  $p < 0,001$ ) in treatment of patients with RVI, twice as fast to normal stool consistency ( $2,79 \pm 0,12$  to  $4,5 \pm 0,166$  days, at  $p < 0,05$ ). It was observed rapid elimination of the pathogen from the body, that allow to reduce duration of hospitalization average in 1,14 days.

**Key words:** rotavirus infection, children lactase insufficiency, microbial metabolites, treatment.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЛС	- безлактозна суміш
ВОДКЛ	- Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
ВОКДІЛ	- Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня
ГКІ	- гострі кишкові інфекції
ГРХ	- газово-рідинна хроматографія
ІФА	- імуноферментний аналіз
ІХА	- імунохроматографічний аналіз
ЛЖК	- леткі жирні кислоти
ЛН	- лактазна недостатність
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
РВІ	- ротавірусна інфекція
ШКТ	- шлунково- кишковий тракт
LCT	- ген лактази

---

Підписано до друку 27.12.2016 р. Замовл. №984.  
Формат 60х90 1/16 Ум.друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.