

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

На правах рукопису

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

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
завідувач кафедри
дитячих інфекційних хвороб
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
Незгода Ірина Іванівна

ВІННИЦЯ 2017

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	14
1.1. Роль генетичних факторів у патогенезі ротавірусної інфекції у дітей.....	14
1.2. Особливості перебігу та умови розвитку різних форм ротавірусної інфекції у дітей на сучасному етапі.....	23
1.3. Сучасні підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей.....	28
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	33
2.1. Матеріали досліджень.....	33
2.2. Клінічна характеристика хворих.....	35
2.3. Методи дослідження та їх обґрунтування.....	40
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ	49
3.1. Характеристика перебігу ротавірусної інфекції у дітей, залежно від ступеня важкості за шкалою Vezikari.....	49
3.1.1. Особливості клінічного перебігу ротавірусної інфекції.....	49
3.1.2. Лабораторні показники та концентрація ротавірусних антигенів у дітей з різним ступенем важкості РВІ.....	65
3.2. Характеристика перебігу ротавірусної інфекції у дітей, залежно від віку	

хворих дітей за шкалою Vezikari	73
3.2.1. Особливості клінічного перебігу ротавірусної інфекції у дітей різного віку.....	73
3.2.2. Лабораторні показники та концентрація ротавірусних антигенів у дітей різного віку з РВІ	81
3.3 Зміни загального рівня мікробних метаболітів та концентрацій окремих летких жирних кислот у дітей з РВІ.....	89
РОЗДІЛ 4	
ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ LCT-13910 У ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ.....	102
4.1. Розподіл генотипів поліморфізму гену LCT-13910 у дітей з ротавірусною інфекцією	102
4.2. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей в залежності від встановленого варіанту алельного поліморфізму гену LCT-139.....	111
4.3. Лабораторні показники та концентрація ротавірусних антигенів у хворих РВІ з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT.....	128
РОЗДІЛ 5	
УДОСКОНАЛЕННЯ СХЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ З ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ SACCHAROMYCES BOULARDII В КОМБІНАЦІЇ З БЕЗЛАКТОЗНОЮ СУМІШШЮ (БЛС).....	140
5.1. Ефективність застосування схеми лікування препаратом Saccharomyces boulardii та БЛС у комплексному лікуванні хворих на ротавірусну інфекцію за клінічними та лабораторними даними	140
5.2. Динаміка рівня основних мікробних метаболітів - летких жирних кислот у дітей при застосуванні схеми лікування препаратом Saccharomyces boulardii та БЛС.....	145
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	157
ВИСНОВКИ	173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	175

	4
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	176
ДОДАТОК А.....	197
ДОДАТОК Б.....	201
ДОДАТОК В.....	202

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЛС	- безлактозна суміш
ВДШ	- верхні дихальні шляхи
ВОДКЛ	- Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня
ВОКДІЛ	- Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня
ГКІ	- гострі кишкові інфекції
ГРВІ	- гострі респіраторні вірусні інфекції
ГРХ	- газово-рідинна хроматографія
ЗДА	- залізодефіцитна анемія
ІФА	- імуноферментний аналіз
ІХА	- імунохроматографічний аналіз
ЛЖК	- леткі жирні кислоти
ЛН	- лактазна недостатність
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
РВІ	- ротавірусна інфекція
РНК	- рибонуклеїнова кислота
ШКТ	- шлунково- кишковий тракт
LCT	- ген лактази
WHO (BOOЗ)	- Всесвітня організація охорони здоров'я

ВСТУП

Актуальність проблеми. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією із важливих проблем охорони здоров'я, не зважаючи на досягнуті успіхи у вдосконаленні діагностики та лікувальної тактики [36, 46, 104].

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 обумовлюють 50-80 % ГКІ у дітей [1, 90]. Серед вірус-асоційованих діарей у дітей по частоті превалює ротавірусна інфекція (РВІ), так, за даними ВООЗ у світі щорічно реєструється до 180 млн. діарейних захворювань ротавірусної етіології. Особливу небезпеку РВІ створює для дітей раннього віку. РВІ є найбільш розповсюдженою причиною тяжкої дегідратуючої діареї. У країнах, що розвиваються, ротавіруси викликають більше ніж 850000 випадків смерті дітей щорічно [101, 104, 157].

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 % [32]. 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 склала 14,4 випадків на 100 тис. населення, що обумовлено покращенням методів діагностики даної хвороби та безупинним зростанням захворюваності на РВІ. 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 при РВІ у дітей. Відомо, що активність даного ферменту генетично-детермінована, і у частини дітей крім набутої гіполактазії, реєструється й вроджена недостатність лактази. Тому, залишається актуальним вивчення питання щодо ролі генетично-детермінованої активності лактази в розвитку та маніфестації клінічних проявів РВІ у дітей.

Останнім часом все більше науковців звертає увагу на розвиток дисбіотичних порушень при РВІ, адже лактазна недостатність сприяє збільшенню нерозщепленої лактози, яка є субстратом для симбіотичного травлення мікрофлорою кишечника [54, 162]. 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 просвіті кишечника [66]. До тепер не дана комплексна оцінка метаболічних порушень при РВІ, не уточнена роль окремих мікробних метаболітів і не розроблені шляхи корекції при метаболічних порушеннях, що виникають на фоні захворювання, тому детекція ЛЖК є пріоритетним напрямом вивчення метаболічних процесів в просвіті кишечника при РВІ у дітей.

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 РВІ, які б дозволили нівелювати

основні клінічні прояви інфекції, прискорити процес одужання та зменшити тривалість перебування хворих в стаціонарі.

Вищенаведені міркування визначили вибір теми дисертації, її мету, завдання.

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» №8115v004044 роки виконання 2014-2019.

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

Для досягнення мети потрібно було вирішити такі **завдання:**

1. З'ясувати клінічні прояви РВІ з використанням міжнародної шкали *Vežikari* 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 експресію 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 кореляційні взаємозв'язки між основними симптомами РВІ, концентрацією ротавірусного антигену у випорожненнях та показниками метаболічної активності кишкової мікрофлори.
6. Оцінити ефективність застосування удосконаленої схеми лікування із використанням безлактозного харчування 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, лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження при РВІ, метаболічна активність мікрофлори при РВІ, лікування.

Методи дослідження: клінічні та клініко-лабораторні, бактеріологічні дослідження, імунохроматографічний аналіз (ІХА), імуноферментний аналіз (ІФА) з якісним та кількісним визначенням антигенів рота-, норо-, астро-, аденовірусів та *Clostridium difficile* у випорожненнях, визначення рівня та спектру мікробних метаболітів – летких жирних кислот у випорожненнях методом газово-рідинної хроматографії (ГРХ), встановлення різних алельних комбінацій поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) за допомогою молекулярно-генетичних методів дослідження. Статистична обробка результатів дослідження виконувалась за допомогою пакетів прикладних програм IBM SPSS Statistics v20 та “Microsoft Excel”.

Наукова новизна. Вперше проведено комплексне дослідження РВІ на сучасному етапі, яке включало вивчення клінічних проявів захворювання з використанням міжнародної шкали Vezikari в залежності від ступеня важкості та віку хворих дітей, вивчена етіологічна структура асоційованих форм РВІ, встановлена роль таких асоціантів, як: норо-, 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 – леткі жирні кислоти, методом ГРХ, оцінена та доповнена роль окремих жирних 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, тобто вперше при РВІ діагностовано первинну лактазну недостатність у дітей шляхом аналізу генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT). Описані клінічні прояви РВІ в залежності від генетично-детермінованої активності ферменту 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. Вперше розраховано шанси розвитку важких форм РВІ в залежності від комбінації алельних генів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази. Встановлено, що у дітей-гомозигот С/С-13910 ризик розвитку важких форм інфекції в 1,1 рази вищий ніж у гетерозигот С/Т-13910.

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 РВІ у дітей.

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

Розроблено і запропоновано новий спосіб діагностики лактазної недостатності, який дає змогу прогнозувати перебіг РВІ у дітей за допомогою

вивчення генотипу гену лактази, за що отримано патент на корисну модель (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 дітей з РВІ.

Запропонований метод ГРХ випорожнень дасть змогу оцінити метаболічні процеси в кишечнику шляхом аналізу вмісту активних метаболітів нормальної мікрофлори. Таким чином, стане можливою діагностика дисбіотичних порушень в кишечнику на ранньому етапі їх розвитку, що дуже актуально в педіатричній практиці. На основі проведених досліджень отримано патент на корисну модель (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 схеми лікування комбінацією *Saccharomyces boulardii* та безлактозного харчування у комплексному лікуванні хворих на РВІ дозволили вдосконалити патогенетичну терапію захворювання. Застосування запропонованої схеми лікування сприяло скороченню тривалості захворювання та діарейного синдрому і швидкій елімінації збудника, а також дало можливість зменшити тривалість проведення інфузійної терапії.

Впровадження. 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 напрямок 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 імені 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 моноавторська, 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.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Роль генетичних факторів у патогенезі ротавірусної інфекції у дітей

Патогенез РВІ складний і не до кінця вивчений, особливо метаболічні та біохімічні процеси, що відбуваються в кишечнику та призводять до розвитку дисахаридазної недостатності у дітей.

Збудником РВІ є ротавірус, що належить до родини Reoviridae роду Rotavirus, який поєднує велику кількість подібних за морфологією та антигенною будовою вірусів, що спричиняють важкі діареї [26]. Розкриття геному ротавірусу дозволило виявити, що його РНК складається з 2 ниток і має 11 сегментів, які кодують 6 структурних (VP1- VP4, VP6 та VP7) і не структурних білків (NSP1-NSP5) [72]. Вважається, що VP4 і VP7 сприяють вірусній адсорбції і проникнення в епітеліальні клітини. Білки VP3 та VP7 беруть участь у транскрипції вірусної РНК і відновленні пошкодженої вірусної структури. VP1,VP2 – білки входять до складу ядра та асоціюються з вірулентністю вірусу [1].

Щодо розвитку діарейного синдрому при РВІ, до сьогодні домінувало уявлення про те, що РВІ супроводжується втратою значної частини зрілих ентероцитів тонкого кишечнику. Однак, в останні роки дана гіпотеза була спростована безліччю робіт різних дослідників [133, 134]. З'ясувалось, що морфологічні ознаки пошкодження епітелію тонкого кишечнику при РВІ практично відсутні, проте, можливий розвиток ішемії ворсинок внаслідок вивільнення інфікованими ентероцитами вазоактивних агентів, зокрема NO. Найважливіша роль ротавірусу та його протеїнів у розвитку виражених

функціональних порушень ентероцитів [152]. Ротавірус уражає непроліферуючі ентероцити ворсинок слизової оболонки переважно проксимальних відділів тонкого кишечника, викликаючи суттєві зміни в процесах внутрішньоклітинного метаболізму [41]. Основну роль в морфологічній перебудові епітелію і вакуолізації мікроворсинок відіграє ротавірус-асоційоване зниження активності рибосомальної протеїн S6 кінази (RPS6KB1), посилення продукції простагландину E2 і монооксиду азоту. Кіназа RPS6KB1 бере участь в переході з G1 в S фазу клітинного циклу і відноситься до факторів росту. Вважається, що саме дефіцит активності RPS6KB1 лежить в основі дозрівання ентероцитів і розвитку феномену вакуолізації, що в свою чергу приводить до зниження експресії ферментів, які локалізуються переважно на апікальній поверхні мікроворсинок, зокрема ферменту лактаза-флоризингідролаза. Підвищений рівень простагландину E2 індукує загибель ентероцитів, а посилена генерація монооксиду азоту пригнічує їх ріст і міграцію [100, 135].

Через активацію фосфоліпази (PLC) відбувається підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, що призводить до деполяризації, обумовлюючи збільшення проникності плазматичної мембрани, пошкодження епітеліоцитів і їх відторгнення від ворсинок [81, 118, 152, 163]. Одночасно збільшується швидкість регенерації клітин кишечника, досягаючи 18 годин при нормі 120-150 годин. При такій швидкості регенерації клітини кишечника не встигають диференціюватись і, в найбільш функціонально напружених відділах ворсинок (бокових поверхнях і верхівці), з'являються незрілі клітини, з низьким вмістом ферментів, в першу чергу лактази, що призводить до вторинної дисахаридазної недостатності [121]. Накопичення нерозщеплених вуглеводів супроводжується підвищенням осмотичного тиску в товстій кишці, порушенням реабсорбції води і електролітів, що в свою чергу викликає діарейний синдром [5, 10].

В останні роки доведено, що саме білок NSP4 ротавірусу є специфічним ентеротоксином, здатним викликати секреторну діарею і

запускати механізми розвитку дисахаридазної недостатності. Причому, дисахаридазна недостатність обумовлена не загибеллю зрілих ентероцитів, а блокадою функціонування SGLT1 (strong inhibition of both Na (+) – d-glucose) залежного симпорту Na⁺-d-глюкози, що веде до зменшення всмоктування дисахаридів і реабсорбції води з кишечника [134, 158]. NSP4 обумовлює порушення щільних контактів клітин, що супроводжується збільшенням парацелюлярної проникності і посиленням відтоку води з міжклітинного простору в люмен кишечника [146]. Також показано, що саме протеїн NSP4 викликає дефіцит ферменту лактази-флоризингідролази, за рахунок пригнічення активності його вивільнення з ентероцитів, при цьому виникає вторинна лактазна недостатність (ЛН) [93]. Ступінь цієї ЛН може варіювати від мінімальної до найбільш вираженої, це обумовлено генетично детермінованою активністю лактази, адже є відсоток дітей, в яких діагностується первинна ЛН [175]. Крім того, РВІ Сасо-2 клітин інгібує функціональну активність і апікальну експресію сахарази-ізомальтази, тому можна вважати, що РВІ сприяє розвитку не тільки мальабсорбції, але й мальдигестії [24].

Таким чином, виділяють декілька фаз патогенезу ротавірусної діареї: ентеротоксигенну, а саме кишкову секрецію, стимульовану дією неструктурного пептиду NSP4 (ентеротоксину); ентеронейрогенну - в результаті ішемії ворсинок і активації нервової системи кишечника, продукції вазоактивного агента (NO) з каскадом судинних порушень, які ведуть до продукції простагландинів та осмотичну – вторинну мальабсорбцію в результаті дії NSP4 [24, 146, 163].

Ротавіруси модулюють експресію мРНК великої кількості генів та протеїнів, що обумовлює особливості функціонування інфікованих ентероцитів. Mariela A. Cuadras та співав. показали, що під час ротавірусної інфекції в ентероцитах відбувається достовірна зміна транскрипції 508 генів, серед них гену LCT [103]. За синтез лактази відповідальний ген LCT (MIM 603202), у людини представлений однією копією, яка локалізується в

довгому плечі другої хромосоми 2 (q21.3) [120]. Ген LCT складається із 17 екзонів, кодує мРНК, яка копіює 6274 нуклеотиди, і препропротеїн, що складається з 1927 амінокислотних залишків [87]. Звільнений в результаті протеолізу попередник лактази, під час транспортування в цитоплазмі піддається серії О- та N-глікозилювань, після чого і утворюється активний фермент – лактаза [87, 138]. При дефіциті даного ферменту розвивається ЛН.

Лактазна недостатність — вроджений чи набутий стан, що характеризується непереносимістю молока через відсутність або знижену активність ферменту лактази [4, 11]. Найбільш часто використовується класифікація, що поділяє ЛН на первинну та вторинну [11].

Первинна ЛН — вроджене зниження активності лактази при морфологічно незміненому ентероциті: вроджена (генетично обумовлена); транзиторна (ЛН недоношених і незрілих новонароджених); ЛН дорослого типу (конституційна ЛН) [59].

Вторинна ЛН виникає у зв'язку з ураженням ентероциту при інфекційному захворюванні (кишкова інфекція, особливо ротавірусної природи, кандидоз), запальних процесах в кишечнику, дефіциті трофічних факторів, атрофічних змінах [35, 65]. Діагностика ЛН базується на оцінці анамнестичних даних, результатах навантажувальних проб, даних копрограми. Одним з найбільш сучасних і інформативних методів діагностики цього захворювання є генетичне дослідження [91].

Проблема ЛН найбільш актуальна для дітей раннього віку, тому що саме в даний віковий період, молоко та молочні продукти складають основну частку в раціоні дитини [49].

Темпи зниження активності лактази генетично детерміновані і чітко залежать від етнічної приналежності [35, 49]. Так, в Швеції, Данії ЛН складає 3 %, в Швейцарії — 16 %, в Англії — 20–30 %, в європейській частині Росії — 16–18 %, тоді як в країнах Південно-Східної Азії до 80–100 % [65, 92]. У західних слов'ян теж виявлені розбіжності в дефіциті лактази: у чехів ЛН становить 12,5 %, у поляків – 37,5 %, серед литовців та естонців ЛН має

місце у 32 % та 23 % відповідно. Цікавим є той факт, що дефіцит лактази серед українців (5,8 %) зустрічається в 2,2–2,8 разів рідше, ніж в росіян, і в 2,2 рази рідше, ніж у білорусів, хоча всі ці народи належать до єдиної східної групи слов'ян [49, 65, 78, 92].

Первинна гіполактазія і, відповідно, здатність утилізувати лактозу повністю корелює з поліморфізмом С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT). Ділянка поліморфізму гена розташована вище точки початку транскрипції, тобто в регуляторній області гена лактази. Генотип С/С-13910 відповідає практично повній відсутності лактази. Генотип С/Т-13910 асоціюється зі зниженим рівнем лактази, але достатнім для нормальної дигестії. Генотип Т/Т-13190 свідчить про високу активність даного ферменту [73]. Подальші дослідження встановили, що рівень транскрипції гену лактази контролюється розташованим поруч *cis*-регуляторним елементом МСМ6 (minichromosome maintenance complex component 6). Незабаром були виявлені два основних варіанти поліморфізму енхансера МСМ6, які повністю асоціювалися з біохімічно верифікованою непереносимістю лактози [166]. Один з них являє собою заміну цитозину на тимідин в положенні -13910, приблизно за 14 kb від локусу LCT, що сприяє збереженню продукції лактази протягом життя. Точний молекулярний механізм збереження лактазної активності невідомий. Припускають, що даний поліморфізм сприяє зв'язуванню чинників, які підсилюють транскрипцію гену лактази, з регуляторною зоною 13000 до 14030 пар основ перед LCT. Другий поліморфізм картирований на 8 kb ближче до теломерної ділянки хромосоми - в положенні 22018; він характеризується заміною гуаніну на аденін і, меншою мірою, асоціюється з толерантністю до лактози у дорослих [166, 171]. Продемонстровано, що у дорослих з генотипом Т-13910/А-22018 рівень транскрипції лактазної мРНК на порядок вище, ніж в осіб з генотипом С-13910/Г-22018. Гетерозиготний варіант С/Т-13910 Г/А-22018 характеризується проміжним значенням лактазної активності у дорослих, що дозволяє припустити у них підвищений ризик втрати лактазної активності при захворюваннях кишечника або інших

провокуючих чинниках [166]. Оскільки поліморфізм С/Т-13910 продемонстрував більш виражену кореляцію з ЛН у дорослих в порівнянні з G/A-22018, у клінічній практиці його визначення використовують частіше. У дорослих пацієнтів з генотипом Т/Т-13910 активність лактази в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з генотипом С/С-13910 [32, 73, 171].

Таким чином, проблема розвитку ЛН у дітей раннього віку є ключовою ланкою патогенезу РВІ та потребує подальшого, поглибленого вивчення. В Україні роботи такого плану практично не проводились, саме це визначає актуальність та необхідність досконалого вивчення даної ланки патогенезу РВІ.

Надмірне надходження лактози при РВІ, внаслідок дефіциту ферменту лактази, в товсту кишку приводить до кількісної та якісної зміни складу мікрофлорі підвищенню осмотичного тиску в просвіті товстої кишки з розвитком клінічних проявів ЛН [32, 66]. Накопичення нерозщепленої лактози в просвіті кишечника супроводжується розвитком метаболічного дисбалансу з утворенням великої кількості органічних кислот [32, 92], що приводить до зниження рН інтестинального вмісту та посиленню перистальтики [166]. Встановлено, що ЛН у дітей супроводжується порушенням всіх етапів і рівнів травлення: порожнинного, пристінкового, внутрішньоклітинного [27].

У людини, як відомо, домінує ендогенне травлення, пов'язане в першу чергу з функціонуванням власних ферментів [3]. Однак здійснюється і симбіотичне травлення, але не в шлунку, де кисле середовище, оптимальне для активності гідролітичних ферментів, а в товстій кишці, переважно в висхідному її відділі [3, 41, 86]. Високій ефективності симбіотичного травлення сприяє наявність поперечних складок (гаустр), за рахунок яких утворюються кишені, де затримуються субстрати мікрофлори [14, 43].

Вся мікрофлора нижніх відділів ШКТ представлена облігатними і факультативними анаеробами, для яких отримання енергії пов'язано з неповним окисленням органічних сполук, кінцевим результатом якого є леткі

жирні кислоти [3, 41, 84].

Леткі жирні кислоти – це монокарбонові кислоти з ланцюгом до 8 молекул вуглецю. В англomовній літературі їх називають «short chain fatty acids» (SCFA). До них належать оцтова кислота (C2), пропіонова кислота (C3), масляна (C4), ізомасляна (iC4), валер'янова кислота (C5), ізовалер'янова (iC5), капронова (C6), та ізокапронова кислота (iC6). ЛЖК - основний продукт мікробної ферментації вуглеводів. Виробляються ЛЖК, головним чином, анаеробними бактеріями (бактероїдами, біфідо-, фузо- і еубактеріями, пептострептококами, пептококами, клостридіями ін.) [9, 53, 84]. Нерозгалужені ЛЖК - оцтова, пропіонова і масляна - утворюються при анаеробному бродінні вуглеводів, тоді як метаболізація білків веде до утворення розгалужених кислот – ізомасляної (із валіну) та ізовалеріанової (із лейцину) [34, 52, 83]. З фекаліями екскретується тільки 2–4 % ЛЖК, частина кислот утилізується епітеліоцитами кишечника, як енергетичний субстрат, основна частка кислот всмоктується із нижнього відділу тонкого та з товстого кишечника і потрапляє в порталну вену, де концентрація ЛЖК максимальна (до 800 ммоль/л) [41, 60]. Як вказує в своїй роботі Н.В. Белобородова, досягнувши печінки, значна частина ЛЖК утилізується в пероксисомах гепатоцитів [9]. Разом з тим ЛЖК можуть вільно екскретуватись нирками [34, 53, 169].

За даними О.А. Кондакової і співавт. (2005), Н.І. Урсової (2006), С. В. Бельмер (2007), Л.Н. Мазанкової (2008), продукти метаболізму кислотоутворюючих бактерій беруть участь в регуляції біоценозу і морфофункціонального стану слизової оболонки товстої кишки. Автори вказують на деякі найбільш важливі функції ЛЖК:

- Енергозабезпечення епітелію (ЛЖК, особливо масляна кислота, є основними джерелами трофіки колоноцитів, забезпечуючи їх енергією на 70 % [170];

- Регуляція проліферації і диференціації епітелію шляхом підвищення мітотичної активності ентероцитів крипт і швидкості їх міграції по ворсинках

[162] ;

- Регуляція моторної активності кишечника (закислення і осмолярність кишкового вмісту стимулює перистальтику) [154];
- Підтримка анаеробіозу (абсорбція ЛЖК через слизову оболонку кишечника супроводжується зв'язуванням кисню) [128, 154];
- Антибактеріальний ефект (в кислому середовищі антагонізм біфідо-і лактобактерій посилюється), противірусний захист (пригнічують реплікацію герпесу, цитомегаловірусу та кишкових вірусів, зокрема ротавірусу) [128, 149];
- Регуляція йонного обміну та підтримка водно-електролітного балансу (всмоктування масляної кислоти сприяє збільшенню абсорбції Na^+ , секреції K^+ і бікарбонатів в просвіт кишки) [167].

ЛЖК значною мірою забезпечують енергетичні потреби клітин епітелію товстої кишки (до 95 % в дистальних відділах кишки): бутират (масляна кислота) є основним нутрієнтом епітеліоцитів товстої кишки і забезпечує їх киснем більше, ніж глюкоза і глютамін через мікроциркуляторне русло [127]. При цьому з бутирату утворюється основна частина CO_2 , який є важливим регулятором абсорбції натрію на мембранному рівні. В проксимальних відділах товстої кишки останній процес є ЛЖК-залежним, а в дистальних відділах абсорбція натрію регулюється альдостероном [41, 51, 84]. Зменшуючи ефективний осмотичний тиск кишкового вмісту, підвищуючи всмоктування води та електролітів, ЛЖК сприяють збереженню рідини в просвіті кишечника. ЛЖК (в основному масляна та валеріанова кислоти) відносяться до важливих факторів росту і диференціювання колоноцитів: пригнічують проліферацію і стимулюють диференціювання. Численні дослідження показали, що масляна кислота може запобігати появі і розвитку ракової пухлини товстого кишечника. Бутират (масляна кислота) володіє протизапальними властивостями, більше того, зменшує кількість Toll-подібних рецепторів епітелію, активація яких являється пусковим механізмом запальних процесів різних органів ШКТ [2,

6, 44, 54, 63]. ЛЖК впливають на гастроінтестинальну моторику. Встановлено, що низькі концентрації ЛЖК мають стимулюючий вплив на гладком'язові клітини кишечника через холінергічний рефлекс, а високі концентрації інгібують моторику товстої кишки [41,63].

На думку О.А. Кондакової, А.М. Затевалова (2005), Л.Н. Мазанкової (2008), М. Д. Ардатської (2000) всі ефекти нормальних та ізоформ летких жирних кислот концентраційнозалежні, і порушення їх синтезу може викликати негативний вплив на організм [3, 54, 68].

Вивчення ролі ЛЖК при різних фізіологічних і патофізіологічних станах присвячені дослідження багатьох зарубіжних вчених, але в нашій країні таких досліджень дуже мало. Дані роботи вказують на можливість використовувати ЛЖК в якості біохімічних маркерів для діагностики цілого ряду захворювань [2, 70]. Так, М.Д. Ардатская (2000) вивчала роль ЛЖК при різних патологіях ШКТ [3], хронічних неспецифічних захворювань легень. Дослідження Н.В. Белобородової, В.А. Курчавова (2003) свідчать про значну роль ЛЖК при анаеробній і грибковій інфекції у дітей [9], Л.Н. Мазанкової (2005) - при вторинній лактазній недостатності у дітей раннього віку [54]. Роботи Л.Д. Куницевиц (2006) вказують на зміни ЛЖК при інфекційних уrogenітальних захворюваннях у жінок, а В.Ф. Баликиназі співавт. (2007) – при вірусному гепатиті А у дітей. Н.Н. Дудина (2007) визначає рівень бактеріальних метаболітів при різній вираженості діарейного синдрому при сальмонельозі, А.В. Можаяв (2007) - при гострих захворюваннях респіраторного тракту у дітей. Дослідження Л.Н. Мазанковой (2004, 2005), О.А. Кондаковой, А.М. Затевалова (2005), Н.О. Ильиной (2006), СВ. Бельмер (2007) вказують на те, що при різних патофізіологічних станах ШКТ процес утворення, всмоктування і утилізації ЛЖК порушується, тому загальна концентрація і особливо, співвідношення окремих ЛЖК в фекаліях змінюються [62, 63, 68]. Відповідно, різнонаправлені відхилення від фізіологічної норми рівнів і спектрів цих метаболітів можуть слугувати біохімічними маркерами структурних і функціональних порушень

кишкового мікробіоценозу [6, 52].

Застосування для цієї цілі методу ГРХ дозволяє в режимі реального часу по рівнях і спектрах ЛЖК отримати інформацію про гіперколонізацію, або пригнічення нормальної мікрофлори кишечника, включаючи анаеробні і пристінкові популяції, інфраструктуру мікробіоценозу (співвідношення анаеробних і аеробних популяцій), структуру і метаболічну активність анаеробних популяцій, переважаючий тип бродіння, енергозабезпеченість епітеліоцитів, порушення вуглеводного обміну [41].

Метод детекції мікроорганізмів по жирно-кислотним маркерам відповідає генетичному, оскільки склад жирних кислот детермінований в ДНК і відтворюється шляхом реплікації ділянки геному транспортною РНК із подальшим синтезом кислот в мітохондріях [50, 62].

Таким чином, даний метод лабораторної діагностики стану мікробіоценозу на сьогоднішній день являється необхідним доповненням до копрологічного і мікробіологічного методів для всебічної діагностики патофізіологічних станів кишечника [41]. Визначення метаболічної активності кишкової мікрофлори по рівнях та спектрах ЛЖК в гострий період кишкових інфекцій у дітей, в тому числі при РВІ, має важливе діагностичне значення для виявлення ступеню мікроекологічних порушень в кишечнику та контролю ефективності терапії.

1.2 Особливості перебігу та умови розвитку різних асоційованих форм ротавірусної інфекції у дітей на сучасному етапі

Клінічний перебіг ротавірусної моноінфекції вивчався рядом вітчизняних та зарубіжних дослідників: Забігайло Ю.Ю (2015), Сміян О.І (2013), Боднарюк О.В (2012), Тарасенко Н.В., Усачова О.В. (2013). Встановлені топічні форми захворювання, виділені та описані провідні синдроми, а також виявлені клінічні особливості даної інфекції [13, 32, 77, 79]. Але, як вважають Подколзин А.Т. (2012), Кирсанова Т.А. (2008), Elfving

К., Andersson M. (2014) сучасною особливістю перебігу РВІ у дітей, є поєднання її з іншими інфекціями по типу конфекції та суперінфекції [38, 71, 153].

На сучасному етапі у зв'язку з успіхами у вивченні етіології інфекційних діарей, відкриттям нових збудників і удосконаленням їх діагностики, проблема змішаних кишкових інфекцій на думку Bhavnani D. (2012), Liu J. (2014) залишається досить актуальною [106, 164]. Як в вітчизняній, так і в зарубіжній літературі мають місце дані, що свідчать про одночасне виявлення в фекаліях 2 і більше збудників ГКІ. При цьому частота виявлення змішаних форм ГКІ, на думку різних авторів, коливається від 7,3 % до 40 % [71, 114, 147]. Розбіжності в частоті виявлення змішаних форм патології пов'язані з відсутністю чітких критеріїв постановки діагнозу змішаної інфекції, а також визначення етіологічної ролі кожного із виділених збудників в генезі захворювання [18, 96]. За даними Л. Н. Мазанкової (2007), клінічними особливостями змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій, питома вага яких в структурі розшифрованих ГКІ складає 7,4 % являється наявність симптомокомплексів, що характерні обом суміжним інфекціям [55]. І.В Дзюблик, Є.Є. Шунько (2004) показали, що у дітей з РВІ при лабораторному обстеженні у 15-25 % випадків можуть виявлятися патогенні та умовно патогенні бактерії: шигели, сальмонели, стафілококи, ешерихії, протей, клебсієла та інші [74]. Рядом авторів (Незгода І.І., Боднарюк О.В., 2013, Кирсанова Т.А., 2012) встановлено, що при ротавірусному моно-ураженні ШКТ зустрічалися всі топічні форми: гастроентеритична – 26,7%, ентеритична – 23,3%, ентероколітична – 23,3%, гастроентероколітична – 26,7 %, що трохи суперечить результатам робіт 15-20-річної давнини (Дроздов С.Г. із співавт., 1989; Буркінська А.Г. зі співавт., 1995) й, імовірно, пояснюється особливостями ротавірусної інфекції на сучасному етапі, про що вказують Parashar U.D. із співавт. (2012); Шостакович-Корецька Л.Р. із співавт. (2007). В той же час, згідно досліджень Кирсанової Т.А. для ротавірусно-бактеріальної кишкової інфекції домінуючими є

гастроентеритичний – 35,9 % та гастроентероколітичний – 40,6 % варіанти ураження ШКТ [13, 38, 40, 157]. У половини (50,0 %) хворих на ротавірусну моно-інфекцію виявляються патологічні домішки у випорожненнях, що не було характерним для цієї інфекції у минулому (Bishop R.F., 1983; Грачева Н.М., 1998) та підтверджує думку багатьох вітчизняних та зарубіжних вчених про зміни клінічної картини ротавірусних уражень ШКТ [37, 40]. Дослідження, проведені Х.Ш. Мехтієвим (2010), продемонстрували, що у 85,7% випадків РВІ спостерігались асоціації з представниками умовно-патогенної мікрофлори. Найчастіше зустрічались *S. aureus* (54,2 %), гриби роду *Candida* (41,6 %) та *Proteus* (33,3 %) [61]. Белан Ю.Б., Полянська Н.А (2008) з'ясували, що при бактеріальній мікст-РВІ захворювання починалось гостро і протікало частіше в середньо-важкій і важкій формі (88,3 і 11,7 % пацієнтів відповідно) з розвитком ексикозу 1–2 ступеня. Температурна реакція відмічалась з перших днів захворювання у 98,3 % пацієнтів, досягала фебрильних цифр і трималась протягом 3–5 днів. Частота випорожнень коливалась від 3–4 разів на добу у 9,3 % до 10–15 разів у 24,7 % хворих. Випорожнення були водянистими, містили патологічні домішки (слиз, «зелень», прожилки крові). Нормалізація консистенції випорожнень при мікст-інфекції реєструвалась на 7–10-ту добу від початку захворювання. В загальному аналізі крові відмічався помірний лейкоцитоз з нейтрофіліозом. В копроцитограмі у 30 % хворих було виявлено помірну кількість лейкоцитів [8]. Жидков Е.М. (2008) у своїй роботі також вивчав особливості РВІ та показав, що у переважної більшості дітей, хворих моно і мікст-РВІ, незалежно від форми захворювання починалось гостро. При мікст-ротавірусній інфекції у більшості дітей відмічалось ураження товстого кишечника, у $59,6 \pm 3,5$ % дітей були присутні ознаки гастроентероколіту, в $12,8 \pm 2,4$ % випадків виявлялись симптоми ентероколіту, однак гастроентероколіт при моно-ротавірусній інфекції виявлялись рідше ($p < 0,001$). В середньому діти з мікст-ротавірусною інфекцією знаходились в стаціонарі протягом $7,7 \pm 0,5$ днів, що статистично значиміше, ніж при моно-

інфекції $5,4 \pm 0,2$ днів ($p < 0,05$) [30].

Завдяки впровадженню сучасних методів обстеження таких як ІХА, ІФА, ПЛР стало можливим встановити асоціантів не лише бактеріальної, а й вірусної природи. Так, в 2010 році ротавірусні мікст-інфекції виявлялись у 18,8 % випадків, а вже в 2011 році становили 26,6 % випадків [55]. Серед мікст-інфекцій вірусного походження найчастіше зустрічаються асоціації з норовірусами. Віруси *Norwalk* (норовіруси) I та II генотипів, що належать до сімейства каліцивірусів, в економічно розвинутих країнах є причиною 30 % вірусних діарей і займають друге місце по частоті виявлення після ротавіруса. Так, у Фінляндії, при обстеженні дітей у віці від 2 міс до 2 років з кишковою дисфункцією, норовіруси були виявлені у 20 % дітей. За даними різних авторів, в структурі захворюваності на ГКІ у дітей до 15 років, на долю норовірусної інфекції припадає від 6 до 17 % випадків [97, 143]. Рівень захворюваності на норовірусну інфекцію залежить від економічного розвитку країни та соціальних факторів. Наприклад, у США в групі дітей перших 5 років життя антитіла до норовірусів були виявлені менше ніж у 20% обстежених, а в групі дітей старшого віку у 65 % випадків. Для порівняння, у жителів Еквадора та Бангладеш противірусні антитіла виявлялись вже у 75-100 % обстежених дітей, віком до 5 років [95, 140-142]. В Росії, за результатами епідеміологічних досліджень, стало відомо, що норовіруси стали етіологічним чинником ГКІ у 6,4 % [67].

Іншим асоціантом при ротавірусній інфекції можуть виступати астровіруси. За даними різних авторів, захворюваність на астровірусну інфекцію коливається від 4 до 15 % [148, 178] В індустріально розвинутих країнах частота виявлення астровірусів у фекаліях хворих ГКІ в середньому складає 2-3 %. Так, групою вчених, що вивчали протягом 4 років епідеміологію астровірусної інфекції у дітей молодшого віку, які були госпіталізовані з приводу ГКІ в Мельбурні, встановлена етіологічна роль астровірусів в 1,4 – 4,4 % випадків. Так, згідно даних іспанських вчених, на долю астровірусів припадає 4,9 %, а за даними американських та

французьких дослідників, 6,8 - 6,3 % відповідно. В Японії при аналізі етіологічної структури ГКІ у дітей, було встановлено, що частка астровірусної інфекції складає близько 10 %, в країнах, що розвиваються даний відсоток вищий: у Чілі – 20 %, Мексиці - близько 26 %. В Росії даний показник складає 1,3 – 2,2 % [57, 105, 139]. За даними А. Vittucci, D. Valentini (2014) як самостійна інфекція в структурі ГКІ, астровірусна діарея становить 7,5 % випадків [176]. Тикунов А.Ю. (2008) дослідивши 1007 зразків випорожнень дітей, переважно раннього віку, ідентифікував астровіруси у 81 пробі (8,2 %), причому зазначив, що у майже 30 % випадків дана інфекція перебігала в асоціації з ротавірусом, при цьому клінічно дана асоціація проявлялась у вигляді стійкої діареї та пролонгованого виділення ротавірусу з фекаліями [80].

Згідно даних літератури, гостру інфекційну діарею можуть викликати кишкові *аденовіруси*, що відносяться до 40 і 41 серотипів, які входять в групу F. В ході досліджень, що проводились в Європі, Азії, Австралії, було доведено, що кишкові аденовіруси можуть викликати від 2 до 22 % випадків ГКІ, однак у більшості випадків частота їх виявлення у фекаліях хворих не перевищує 3 – 5 %. Незважаючи на здатність аденовірусів до епідемічного поширення, сезонність розвитку захворювання не доведена. Як правило, кишкові аденовіруси стають причиною захворюваності дітей раннього віку, а також можуть мати нозокоміальне поширення, викликаючи спалахи захворювання у стаціонарах [42, 119, 136].

В останні роки зростає роль *Clostridium difficile* в якості асоціанта при РВІ у дітей, проте мало досліджень, особливо в нашій країні, присвячено даному збуднику. *Clostridium difficile* - суворо анаеробна, грампозитивна бацила. Вегетативні форми *Clostridium difficile* мають здатність продукувати екзотоксини, ентеротоксин (токсин А) і цитотоксин (токсин В). Встановлено, що токсин А, стимулюючи гуанілатциклазу, підвищує секрецію рідини в просвіт кишечника і сприяє розвитку діареї. Токсин В володіє вираженою цитопатогенною дією. Припускають, що інгібуючи процеси синтезу білка в

ентеро- і колоноцитах, токсин В порушує функції їх клітинних мембран. Це приводить до втрати калію та розвитку електролітних порушень. Відомо, що при різних ГКІ, при РВІ зокрема порушується баланс в мікробній екосистемі кишечника, значне пригнічення при цьому анаеробної частини нормальної мікрофлори кишечника супроводжується виникненням сприятливих умов для розмноження *Clostridium difficile* і переходу її в токсинутворюючу форму [56, 101, 124, 144]. Вивченням ролі *Clostridium difficile* в якості асоціанта в структурі РВІ у дітей, займалась група італійських вчених на чолі з D. Valentini (2013). Їх дослідження показали, що близько у 63 % дітей з РВІ був виявлений даний збудник, що свідчить про значну його поширеність та необхідність подальшого вивчення [176]. В Україні дослідження такого плану не проводились, що також доводить актуальність цієї проблеми.

Отже, особливістю перебігу РВІ у дітей, на сьогодні, є її поєднання з іншими збудниками бактеріальної, вірусної природи та *Clostridium difficile*, що потребує ретельного вивчення та розробки ефективного лікування.

1.3 Сучасні підходи до лікування ротовірусної інфекції у дітей

Основними напрямками лікування РВІ на сучасному етапі є: поповнення дефіциту рідини, ентеросорбція, пробіотична, імунотропна терапія та дієтичне харчування [13, 29, 32, 104]. На сьогодні не існує етіотропного лікування РВІ (Dennehy P.H., 2013). Лікування РВ гастроентериту патогенетичне та симптоматичне (Васильєв Б.Я. і співав., 2000).

Лікувальне харчування є дуже важливим компонентом комплексної терапії у дітей, хворих на РВІ. Об'єм і склад харчування визначається віком дитини, важкістю захворювання та видом вигодовування. Загальні принципи харчування при РВІ не відрізняються від основних постулатів при ГКІ іншої етіології, хоча мають свої особливості [22, 23, 48]. Згідно даних С.В. Халіуллінової (2010) у 85 % дітей з РВІ спостерігається розвиток лактазної

недостатності [89]. Беручи до уваги важливу роль вторинної лактазної недостатності в патогенезі РВІ, новим підходом в лікуванні дітей являється застосування низько- та безлактозних сумішей для харчування, а також дотація лактази. Рядом авторів підтверджено, що застосування низько- та безлактозних продуктів харчування у дітей, що знаходяться на штучному та змішаному вигодовуванні, покращує перебіг даного захворювання та пришвидшує клінічне одужання [53, 59, 88, 164]. Що стосується дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні пріоритетним напрямком є дотація ферменту лактаза-флоризингідролаза [111]. М. Montalto (2006), Шадрін О.Г. зі співав. (2011), довели, що використання препаратів, які містять даний фермент веде до більш швидкого одужання і покращує загальний стан дитини [91, 137].

Основними напрямками патогенетичного лікування є: поповнення дефіциту рідини, ентеросорбція, пробіотична та імунотропна терапія.

Пероральна регідратація являється фізіологічною медикаментозною терапією, адже було доведено тісну взаємодію транспортних механізмів натрію і глюкози в ентероцитах. Йони Na^+ більш ефективно всмоктуються з просвіту кишечника транспортером SGLT1 в присутності глюкози. Транспортер SGLT1 характеризується наявністю поверхневого ворітного протеїну, що зв'язує глюкозу на вході в транспортну систему, і двох паралельних взаємодіючих каналів – для йонів Na^+ і глюкози. При зв'язуванні глюкози з ворітним протеїном активується натрієвий канал і йони Na^+ транслюкуються через мембрану в інтрацелюлярний простір. Цей потужний механізм забезпечує всмоктування половини добової кількості води з тонкої кишки. Розчини, що призначаються для оральної регідратації містять оптимальне співвідношення йонів Na^+ і глюкози, що забезпечує максимальний рівень всмоктування Na^+ і води в кишечнику [1,126]. Призначення гіпоосмолярних розчинів, на думку Хаєртинова Х.С., Анохіна В.А., (2010), при осмотичній діареї дозволяє знизити гіперосмолярність хімусу та зупинити діарею [88]. Останнім часом рекомендують поєднувати

оральну регідрацію з препаратами цинку. В систематичному мета аналізі M. Lazzerinіта L. Ronfani (2008) показали, що поєднане призначення оральної регідрації і препаратів цинку дітям віком від 6 місяців до 5 років сприяє достовірному зменшенню тривалості захворювання на 12,3-15,8 годин [1, 131]. Низька ефективність оральної регідрації протягом доби за рекомендацією ВООЗ (2014), є показом для призначення парентерального введення глюкозо-сольових розчинів. Поповнення дефіциту рідини проводиться з урахуванням втрат рідини та типу ексикозу [179, 48].

Іншою важливою складовою лікування РВІ є призначення ентеросорбентів (смекта, полісорб, атоксіл, ентеросгель, біле вугілля та ін.) Сорбенти зв'язують і виводять з ШКТ збудників, антигени, а також продукти їх метаболізму [20, 46]. Вони не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту, повністю виводяться через 24-48 годин, не пригнічують нормальну флору кишечника [1, 21]. Захаренко С.М. з співав. (2012) у своїх дослідженнях рекомендують при РВІ використовувати ентеросорбенти з групи активованого вугілля, враховуючи їх високу сорбційну активність щодо ротавірусів і патогенних бактерій в ШКТ. Призначена терапія сприяє швидкій елімінації вірусу з організму, нормалізації температури тіла і характеру випорожнень, зникненню симптомів інтоксикації [33]. Токмалаєв А.К. зі співавт. (2011), пропонують препарат «Смекта» в комбінації з оральною регідрацією, як стартову терапію РВІ у дітей раннього віку [82]. При дослідженні *in vitro* було виявлено вплив препарату на механізм репродукції вірусу, а також здатність зв'язувати і виводити з кишечника нерозщеплені вуглеводи [1, 110].

На основі результатів багатьох рандомізованих, плацебо-контрольованих, порівняльних досліджень визнана ефективність призначення пробіотичної терапії для лікування РВІ у дітей [29, 151]. Встановлено, що пробіотична терапія достовірно сприяє процесу одужання дітей з РВІ [52, 123]. На думку Stefano Guandalini (2011), при лікуванні РВІ найбільш ефективними є препарати, що містять у своєму складі *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) і *Saccharomyces boulardii* [122]. При РВІ разом з

Lactobacillus GG можливе призначення і *Bifidobacterium lactis* (spp. B94 №118529) [116, 107, 125, 129, 145]. Giuseppe Grandi (2010) продемонстрував, що клінічна ефективність лікування дітей з РВІ препаратами, що містять *Saccharomyces boulardii*, значно перевищує ефективність використання інших пробіотичних препаратів [1, 156, 173]. Дослідження Урсової Н.І. (2008) показали, що *Saccharomyces boulardii* має пряму дію на слизову оболонку тонкої кишки, на її трофічні та ферментативні резерви [84]. Згідно сучасних уявлень, ці мікроорганізми мають прямий мікробний антагонізм по відношенню до патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів і грибів, які порушують мікробіоценоз кишечника в результаті звільнення сперміну і спермідину. Крім антимікробної дії препарат має і інші важливі властивості, які дозволяють використовувати його саме при ротавірусних діареях. Це підвищення ферментативної активності за рахунок підвищення активності дисахаридаз тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази), адже як відомо, вторинна лактазна недостатність є важливою ланкою патогенезу РВІ. Крім того, дані мікроорганізми сприяють підвищенню неспецифічного імунного захисту в результаті збільшення продукції sIgA, зменшують запальні процеси в ШКТ за рахунок стимуляції Т-клітинного імунітету, інгібування мітоген-активууючого протеїну (MAP), зменшення секреції інтерлейкіну 8 (IL-8), а також фактора некрозу пухлини (TNF α) [56, 98, 177]

S. boulardii продукують два білки, масою 120 і 54 кДа. Сериновапротеаза, масою 54 кДа, інгібує енетротоксичну і цитотоксичну активність *C. difficile*, яка, як відомо, може виступати асоціантом при РВІ у дітей, за допомогою протеолізу токсину А та його рецептора. Pothoulakis С. зі співав. (2003) продемонстрували на моделі *in vivo*, що білок масою 54 кДа пригнічує секрецію води і електролітів шляхом зниження утворення цАМФ в ентероцитах [160]. Білок масою 120 кДа безпосередньо діє на ентероцити і активує шляхи передачі сигналів, що беруть участь в регуляції секреції. У свиней з дисбіозом ШКТ внаслідок прийому антибіотиків, *S. boulardii*

відновлює нормальний рівень коротколанцюгових жирних кислот (ЛЖК) товстого кишечника [94]. Подібний ефект був показаний у пацієнтів на парентеральному харчуванні. ЛЖК являються важливими метаболітами, що продукуються анаеробною мікрофлорою, і відповідають за всмоктування води і електролітів в товстому кишечнику [112]. Антисекреторний ефект *S. boulardii* може бути пов'язаний зі здатністю регулювати метаболізм оксиду азоту шляхом інгібування індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) [109, 99, 174]. Дослідженням ефективності препаратів займалися як зарубіжні, так і вітчизняні вчені, зокрема Незгода І.І., Боднарюк О.В (2013), довели ефективність використання *S. boulardii* при РВІ у дітей [13].

Таким чином, *S. boulardii* завдяки своїм фізіологічним ефектам впливає практично на всі фази патогенезу РВІ і тому, може виправдано призначатись для патогенетичного лікування даної інфекції, однак беручи до уваги основну ланку патогенезу – лактазну недостатність, існує нагальна потреба до пошуку нових оптимізованих схем лікування даної інфекції.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріали досліджень

Робота виконана на кафедрі дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, впродовж 2012–2016 рр. на базі Вінницької дитячої обласної інфекційної лікарні (головний лікар – Бровінська Л.М.), ДУ «Вінницький обласний лабораторний центр Держсанепідемслужби України» (завідувач вірусологічної лабораторії – Князева В.І.), бактеріологічної лабораторії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (головний лікар – Паненко В.В.), ДП «Вінницький науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації» (завідувач хроматографічної лабораторії – Вознюк І.П.), ДУ «Інституту спадкової патології АМН України», м. Львів (директор інституту – Гнатейко О.З., завідувач лабораторії – Макух Г.В.).

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Найвний позитивний висновок комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №6 від 25 травня 2016 р.)

Відповідно до завдань дослідження, під спостереженням знаходились 134 дитини (75 хлопчиків та 59 дівчаток) віком від 3 місяців до 4 років (середній вік – $20,55 \pm 1,23$ міс) з діагнозом ротавірусної інфекції. Спостереження за дітьми проводилось в умовах реанімаційного та

інфекційно-боксового відділеннях лікарні. Для верифікації діагнозу застосовувалась класифікація гострих кишкових інфекцій, яка рекомендована для використання в клінічній практиці [Наказ МОЗ України від 09.07.2004 року № 354 «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-, норо-, астро-, аденовірусів, *Clostridium difficile* тох А/В та *Clostridium difficile* GDH за допомогою методу ІФА, проводились бактеріологічні дослідження для виявлення асоційованих форм ротавірусної інфекції.

У 31 хворого на РВІ визначено оптичну щільність ротавірусного антигену у випорожненнях на початку захворювання (1-3 доба) та в динаміці (на 5-7 добу) при застосуванні різних схем лікування.

А також у 31 хворого на РВІ вивчено метаболічну активність мікрофлори за рівнем та спектрами кишкових метаболітів – летких жирних кислот (валеріанової, капронової та масляної) за допомогою методу ГРХ випорожнень. Дані дослідження проводили у копрофільтратах на 1-3 добу хвороби та в динаміці захворювання (через 7-10 діб).

Для порівняння аналогічним методом було встановлено метаболічну активність мікрофлори у 33 здорових дітей (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Загальний рівень та концентрація окремих ЛЖК у копрофільтратах здорових дітей (мг/мл)

Показник	Значення у здорових дітей (n=33)
Загальний рівень ЛЖК	0,803±0,34
Масляна кислота (С4)	0,69±0,33
Пропіонова кислота(С3)	0,640±0,02
Валеріанова кислота (С5)	0,048±0,003

У 103 хворих на ротавірусну інфекцію проведено молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму С>Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), подальшого рестрикційного аналізу (ПДРФ) та встановлено частоти генотипів гену LCT, що асоціюються з лактазною недостатністю. Контрольну групу склали 33 дитини, що не хворіли інфекційними діареями, яким аналогічним методом встановлено частоти генотипів гену LCT (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Частотний розподіл генотипів гена LCT у здорових дітей

Поліморфізм гена LCT 13910 С>Т	Здорові діти, (n = 33)	
	абс	%
Генотип С/С	11	33,3
Генотип С/Т	9	27,3
Генотип Т/Т	13	39,4
Алель С	46,9%	
Алель Т	51,25%	

2.2 Клінічна характеристика хворих

По віку хворі були розподілені наступним чином: діти першого року життя становили 38,8 % (52 дитини), віком від 1 до 2 років –26,9 % (36 дітей), вікова група від 2 до 4 років була представлена 46 дітьми, що становило 34,3 %, отже, серед обстежених дітей переважали діти першого року життя.

Серед хворих на РВІ дітей, хлопчики склали 55,9 %, дівчатка - 44,1 % (75 та 59 відповідно).

Проаналізувавши статевий поліморфізм дітей різних вікових груп, встановили, що у всіх вікових групах переважали особи чоловічої статі (табл. 2.3).

Розподіл хворих в залежності від віку та статі

Вік	Хлопчики (n=75)		Дівчатка (n=59)		Всього: (n=134)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 міс. - 12 міс.	31	41,3	21	35,6	52	38,8%
Від 1 до 2 років	20	26,7	16	27,1	36	26,9%,
Від 3 до 5 років	24	32,0	22	37,3	46	34,3%
Всього:n=134	75	55,9	59	44,1	134	100

Жителі м. Вінниці склали переважну кількість досліджуваних дітей - 103 дитини (76,87 %), жителі Вінницької області лише 23,14 % (31 хворий).

Як видно з рисунку 2.1, більшість дітей були госпіталізовані в стаціонар в ранні терміни захворювання: 67,2 % (90 дітей) – в перші дві доби хвороби, 23,1 % (31 хворий) – на 3-5 добу хвороби та лише 13 хворих, що склало 9,7 %, були госпіталізовані пізніше 5 доби від початку захворювання.

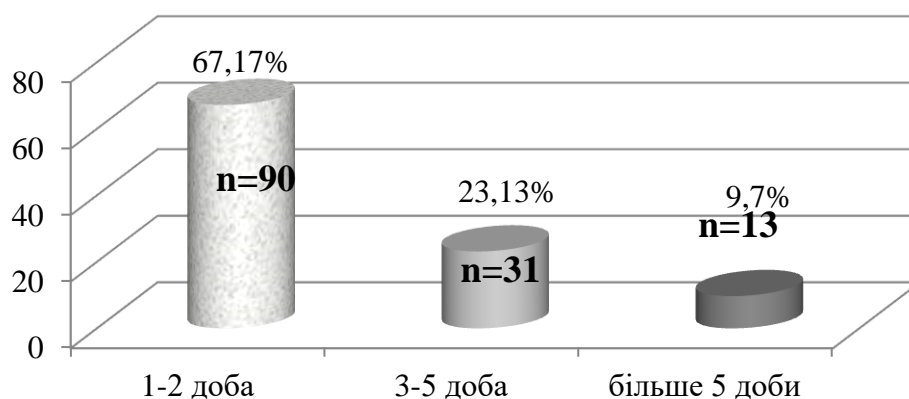


Рис. 2.1. Розподіл дітей з РВІ за термінами поступлення в стаціонар.

Більша частина хворих була доставлена в стаціонар машинами «швидкої допомоги» – 69 хворих (51,49 %), 13 дітей (9,7 %) були направлені дільничим лікарем, решта дітей звернулась за стаціонарною медичною допомогою самостійно – 52 дітей, що склало 38,81 %.

Оцінка важкості захворювання проводилась на висоті клінічних проявів по діагностично-бальним критеріям міжнародної шкали Т. Veizikari [159]. Дана шкала передбачає присвоєння певної кількості балів за кожен симптом РВІ, а за сумою балів встановлюється важкість інфекції. Так, якщо сума балів менше 7, це легкий перебіг даної інфекції, 8-10 балів – середній ступінь, а про важкий ступінь свідчить сума більше 11 балів. Згідно даної шкали, легкий ступінь РВІ було зафіксовано у 41 дітей (30,6 %), середній ступінь був наявним у 60 хворих (44,8 %), а у 33 дітей (24,6 %) РВІ перебігала у тяжкій форм (рис.2.2).

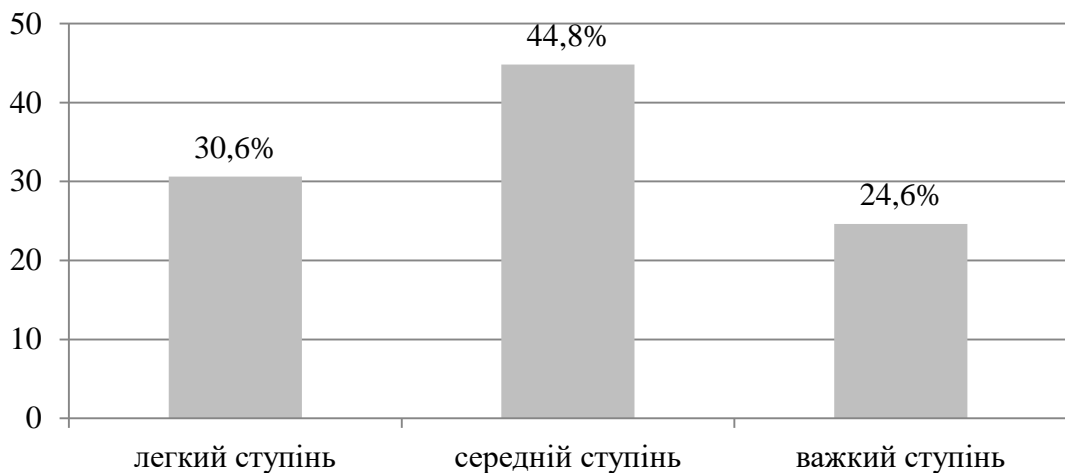


Рис. 2.2. Розподіл дітей з РВІ за ступенем важкості.

Отже, переважна більшість дітей (44,8 %) мала середній ступінь важкості захворювання. Крім того, у 1\3 обстежених дітей спостерігались тяжкі форми РВІ (див. рис.2.2).

Легкий ступінь РВІ був діагностований 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 дітей (19,5 %). 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 % (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на РВІ в залежності від важкості захворювання та віку

Вікова група	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 міс. - 12 міс.	15	36,6	25	41,7	12	36,4
Від 1 до 2 років	8	19,5	19	21,7	9	27,3
Від 2 до 4 років	18	43,9	16	26,7	12	36,4

Проаналізувавши зв'язок між віком пацієнтів та важкістю РВІ, встановили, що серед дітей першого року життя найбільша кількість хворих мали середній ступінь важкості захворювання, а 1/3 з них – важкий. У дітей віком 1-2 роки РВІ перебігала здебільшого теж з середнім ступенем важкості. А серед дітей більш старшої вікової групи (2-4 років) було відмічено найвищий відсоток легкого ступеню РВІ (див. табл. 2.4).

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

РВІ у дітей перебігала у вигляді моно-інфекції у 82 обстежених дітей (61,2 %), а у 52 хворих обстежених (38,8 %) виявляли асоційовані форми. Двохкомпонентні асоціації реєструвались у 46 хворих (34,3 %), у 6 дітей (4,5 %) зафіксували трьохкомпонентні асоціації. Крім ротавірусів із кишечника виділялись умовно-патогенні мікроорганізми, *Clostridium difficile*, інші віруси: норо-, астро-, аденовіруси. У 43 дітей (32,1%) відмічали вірусно-

бактеріальні асоціації, вірусно-вірусні асоціації відмічали лише у 5 хворих (3,7 %), поєднання ротавірусу з *Clostridium difficile* спостерігали у 8 дітей, що складало майже 6%. Серед умовно-патогенної флори виділялись: *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 %) (рис.2.3).

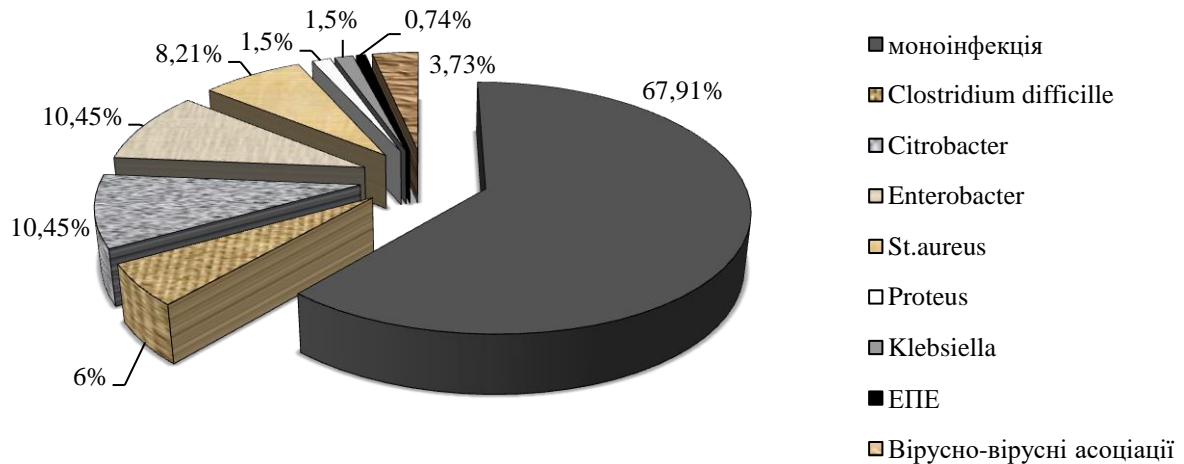


Рис. 2.3. Розподіл хворих на РВІ в залежності від моно- та асоційованих форм захворювання.

При зборі анамнестичних даних велика увага приділялась вивченню преморбідного фону хворих, виявленню факторів ризику, що впливають на реактивність дитячого організму та в значній мірі визначають подальший прогноз захворювання.

Аналіз отриманих даних показав, що ранній онтогенез у досліджуваних дітей часто супроводжувався впливом негативних преморбідних чинників. Так, 24 дитини (17,9 %) були народжені шляхом кесарського розтину, 6 дітей (4,5 %) народились недоношеними, що, як відомо, є предикторами розвитку дисбіотичних порушень основних біотопів дитини.

Більшість дітей були народжені від матерів з несприятливим, ускладненим перебігом вагітності, в результаті чого плід розвивався в умовах хронічної гіпоксії, що негативно впливає на обмін речовин та становлення

його основних ферментних систем. Так, велика кількість дітей – 63 дитини (47,0 %) народжені від матерів з гестозами першої та другої половини вагітності (ранній токсикоз вагітної, преєклампсія легкого та середнього ступенів), майже половина матерів (52 жінки – 38,8 %) мали загрозу переривання вагітності на різних гестаційних термінах. 26 дітей (19,4 %) народжені від матерів, що мали екстрагенітальну патологію під час вагітності, серед якої частіше всього спостерігались артеріальна гіпертензія (8 жінок – 5,9 %), захворювання нирок (6 жінок – 4,5 %) та інфекційна патологія (5 жінок – 3,7 %).

При з'ясуванні анамнезу життя у 65 хворих дітей (48,5 %) виявлено ряд супутніх захворювань (рис.2.4).

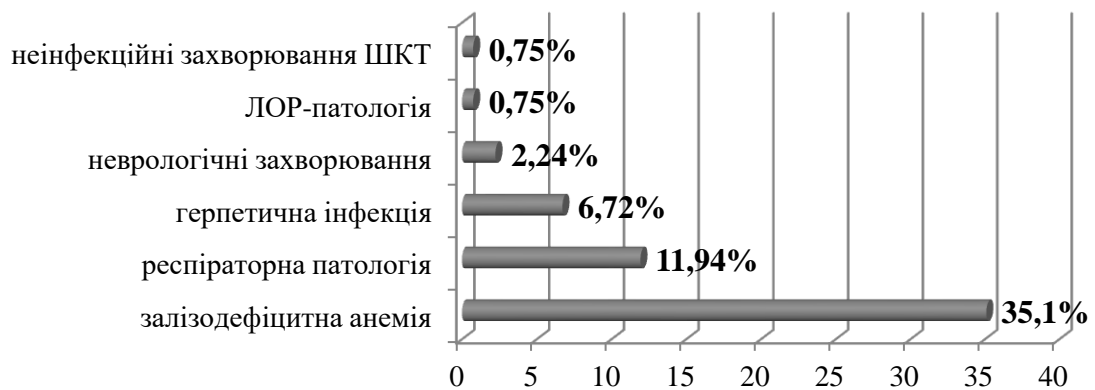


Рис. 2.4. Супутня патологія у хворих на РВІ.

Найчастіше в якості супутньої патології виступали залізодефіцитна анемія (ЗДА) I-II ступенів, яка реєструвалась у 47 дітей (35,1 %). Патологія респіраторного тракту у 16 дітей (11,9 %), серед них у 9 хворих (6,7 %) трахеобронхіт, у 5 дітей (3,7 %) гострий бронхіт, а у 2 дітей (1,5 %) гостра негоспітальна пневмонія. У 3 дітей (2,2 %) неврологічна патологія (перинатальне враження ЦНС, судомний синдром). У 9 хворих (6,7 %) зафіксували герпетичну інфекцію, у 2 дітей (1,5 %) Herpes simplex 1 типу, у 6 обстежених дітей (4,5 %) EBV, причому у половини з них (2,2 %) EBV поєднувався з HHV 6 типу, CMV-інфекція виявлена у 1 дитини (0,7 %).

Алергологічний анамнез був обтяженим у 13 досліджуваних дітей, що складало 9,7 %.

Важливим моментом, що впливає на перебіг РВІ, є характер вигодовування, адже грудне молоко містить в своєму складі необхідні складові для нормальної роботи ШКТ. Варто відмітити, що серед обстежених дітей на природному вигодовуванні перебувало 74 дитини (55,2 %), штучно вигодовувалось більше третини обстежених дітей – 44 дитини (32,8 %), решта хворих отримували змішане вигодовування – 16 дітей (11,2 %).

2.3 Методи дослідження та їх обґрунтування

Клінічні та загальноприйняті параклінічні методи досліджень

Відбір хворих здійснювали методом суцільної вибірки по мірі надходження в стаціонар. Оскільки у основної групи хворих при поступленні не було вказівок на етіологію захворювання, велику увагу приділяли анамнестичним даним та клінічним симптомам, що давали змогу встановити тип діареї. Обстеження хворого включало детальне вивчення анамнезу життя, зокрема з'ясування особливостей перебігу раннього неонатального періоду, характеру вигодовування, психомоторного розвитку дитини, наявності супутніх хвороб та патологічних станів. Також враховані фонові хвороби та патологічні стани, що могли негативно вплинути на преморбідну реактивність. Крім того, особливу увагу звертали на вивчення сімейного анамнезу, зокрема про непереносимість молока у членів родини, погіршення стану при введенні в раціон дитини молочних продуктів (поява рідкого водянистого стільця, пінистого, з кислим запахом).

На кожну дитину, що перебувала під спостереженням була заведена спеціально розроблена нами карта, в якій відображені основні анамнестичні дані, характерні особливості стану здоров'я батьків, їх вік, перебігу вагітності у матері, періоду новонародженості та першого року життя дитини, характер вигодовування, перенесені захворювання, динаміка

розвитку клінічних симптомів, результати лабораторних досліджень (Додаток А). Динамічне спостереження за хворим здійснювали впродовж всього періоду перебування в стаціонарі. Щоденно оцінювали стан хворого та самопочуття. Звертали увагу на психоемоційний статус (сон, активність, настрої, реакцію на огляд лікарем та ін.), апетит, стан шкірних покривів, наявність та вираженість ознак зневоднення. Особливе значення приділяли стану ШКТ (наявності метеоризму, бурчання, больового синдрому, блювання). Візуально визначали характер випорожнень та реєстрували всі порції випорожнень.

Критеріями для встановлення діагнозу «Ротавірусна інфекція» були скарги хворого, дані анамнезу, клінічного обстеження, виявлення антигенів ротавірусу в копрофільтратах скринінговим ІХА методом з підтвердженням результату методом ІФА. У всіх 100 % хворих, які знаходились під спостереженням, підтвердили етіологічну значимість ротавірусу.

Оцінка ступеню важкості захворювання проводилась нами на висоті клінічних проявів по діагностично-бальним критеріям міжнародної шкали T. Vezikari [157]. Дана шкала передбачає присвоєння певної кількості балів за кожний окремий 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, а про важкий ступінь свідчить сума більше 11 балів (Додаток Б).

Спостереження доповнювали загальноприйнятими клінічними методами дослідження, які проводили всім хворим при поступленні в стаціонар та за показами в динаміці захворювання. Це: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрологічне дослідження, дослідження калу на яйця гельмінтів та найпростіших. За показами хворим призначали біохімічне дослідження крові з визначенням концентрації основних електролітів в сироватці крові (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}), сечовини, креатиніну, загального білку та цукру крові. Вміст електролітів сироватки крові досліджували на аналізаторі електролітів ЭЦ – 59 авто в клініко-біохімічній лабораторії ВОКДІЛ.

Мікробіологічні методи обстеження

Всім хворим проводили бактеріологічне дослідженням випорожнень при поступленні до стаціонару з метою виявлення патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів, як асоціантів ротавірусної інфекції, на базі бактеріологічної лабораторії ВОДКЛ та вивчалась їх чутливість до антибіотиків. Ідентифікація виділених культур та вивчення їх властивостей проводились за загально прийнятою методикою.

Визначення антигенів ротавірусу, норовірусу, астровірусу, аденовірусу, *Clostridium difficile* tox A/B та *Clostridium difficile* GDH

Виявлення РВ проводили при допомозі ІХА для експрес діагностики РВІ. Тест-системи були надані медичною компанією «Фармаско» (виробництво ACON Laboratories, USA). Контроль здійснювався за допомогою ІФА (RIDASCREEN Rotavirus, R-Biopharm, Німеччина, Реєстраційне посвідчення ФС № 2005/348 від 03.03.2005р.) на базі вірусологічної лабораторії ДУ «Вінницький обласний лабораторний центр Держсанепідемслужби України». З одного і того ж зразка випорожнень за допомогою імуноферментного аналізу проводилась індикація рота-, норо-, астро-, аденовірусів, *Clostridium difficile* tox A/B та *Clostridium difficile* GDH за допомогою тест-систем фірми R-Biopharm, (Німеччина) для виявлення асоційованих форм ротавірусної інфекції. Забір матеріалу проводили в перші дві доби після госпіталізації, але не пізніше 5-ої доби захворювання та в динаміці захворювання на 5-7 добу хвороби.

Методика проведення ІФА

Забір матеріалу (зразки випорожнень) проводили в перші дві доби після госпіталізації, але не пізніше 5-ої доби захворювання. Матеріал після забору заморожували при -20° та направляли в лабораторію, ретельно дотримуючись всіх правил зберігання та транспортування.

Для визначення антигенів ротавірусу в фекаліях застосували метод ІФА з набором реагентів RIDASCREEN Rotavirus, R-Biopharm, з використанням принципу «сендвіч-методу». На поверхню лунок мікропланшетів адсорбовані

моноклональні антитіла докапсидного білку (VP6) ротавірусів, який являється групоспецифічним антигеном для усіх відомих патогенних ротавірусів. В лунку вносили аліквоту тестуючої суспензії калу та інкубували одночасно з іншими моноклональними антитілами до ротавірусу, коньюгованими з пероксидазою хрона. В результаті інкубації утворюється сендвіч-комплекс, в якому антигени ротавірусу знаходяться між твердою фазою лунок і антитілами, коньюгованими з ферментом. Незв'язані мічені ферментом антитіла в подальшому видаляли промивкою. В лунки вносили субстрат. Якщо тест позитивний, фермент, зв'язаний з лунками, перетворює безкольоровий субстрат в синій колір. Додавання стоп-реагенту змінює забарвлення з синього кольору на жовтий. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості антигену ротавірусу, наявного у зразку. Оптичну щільність розчинів в лунках вимірювали при довжині хвилі 450 нм.

Визначення антигенів коро-, астро-, аденовірусів та *C.difficile* проводили аналогічним методом з використанням відповідних тест-систем ELISA RIDASCREEN R-Biopharm.

Метод газово-рідинної хроматографії випорожнень

Для визначення інтенсивності метаболічних процесів у просвіті кишечника вивчались активні метаболіти кишкової мікрофлори – леткі жирні кислоти за допомогою методу ГРХ випорожнень. Метод заснований на розділенні речовин в потоці газоносія на гетерогенізованих поверхнях адсорбційних колонок завдяки різним швидкостям адсорбційно-десорбційних процесів.

Дослідження проводились на базі ДП «Вінницький науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації». Спосіб здійснювали таким чином: у хворого забирали зразок фекалій у одноразову стерильну пробірку. Наважку фекалій вагою більше 0,1 г. поміщали у пробірку з конічним дном, доливали 1 % розчин фосфорної кислоти у співвідношенні 1:4, закривали щільною пробкою і перемішували шляхом струшування протягом 10 хвилин. Після цього зразки поміщали у

холодильник ($t +4^{\circ}\text{C}$) на 12 годин, перемішуючи зразки шляхом струшування кожні 6 годин. Через 12 годин зразки центрифугували 10 хвилин при 6000 об./хв. та фільтрували за допомогою фільтрувального паперу до отримання прозорого розчину. Отриманий копрофільтрат заморожували і з дотриманням правил холодового ланцюга доставляли до лабораторії. 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. 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). Режим роботи хроматографа ізотермічний, з температурою термостата $200-220^{\circ}\text{C}$, температурою випаровувача і детектора 250°C . Швидкість газу-носія азоту – 30, водню – 50 і повітря 500 мл\хв. Чутливість приладу – $3,2 \cdot 10^{-3}$. Час хроматографування близько 8 хв. Оцінку результатів дослідження проводили у відповідності до норм показників вмісту окремих жирних кислот у зразках фекалій. Підвищення або зниження абсолютного вмісту кислот свідчить про підвищення або зниження чисельності і активності мікроорганізмів кишечника та порушення метаболічних процесів в просвіті кишечника.

Молекулярно-генетичні дослідження

Молекулярно-генетичне дослідження виконували на базі ДУ «Інституту спадкової патології АМН України», м. Львів, встановлювали генотипи за поліморфізмом С>Т в позиції 13910 гена лактази у досліджуваної групи дітей.

У хворого на 1-3 добу захворювання проводили забір 5 мл венозної крові у пробірку з EDTA та заморожували при -20° до проведення дослідження. Для встановлення генотипів за поліморфізмом С>Т в позиції 13910 гена лактази проводили виділення та очищення ДНК з лейкоцитів венозної крові методом висолювання для подальших молекулярно-

генетичних досліджень. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод ПЛР, який проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технология», Росія). Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів, температурою відпалу та складом реакційного буферу. Реакцію проводили при загальних об'ємах суміші 15 мкл. Для приготування суміші для ПЛР вносили в еппендорфівську пробірку наступні компоненти у вказаному порядку: дейонізована вода, 10-кратний ксиленціаноловий реакційний буфер з 50 mM $MgCl_2$ виробництва фірми «Ампли-Сенс» – 3мкл, суміш dNTP виробництва фірми НВО «СибЭнзим» (Росія) по 2,5 mM кожного, олігонуклеотидні праймери – по 10 pM/мкл кожного, термостабільну Taq-полімераза виробництва фірми «Ампли-Сенс» (Росія) – 0,12 мкл. Добре перемішували, додавали одну краплю мінерального масла і 1 мкл розчину ДНК матриці (0,1-0,5 мкг). ПЛР проводили в наступному режимі:

- денатурація 2 хв. при 94°C;
- 40 циклів з наступними кроками:
 - денатурація ДНК 40сек. при 94°C;
 - відпал праймерів 40сек. при 55°C;
 - відпал праймерів 20сек. при 60°C;
 - елонгація 40 сек. при 72°C;
- кінцева елонгація 2 хв. при 72°C.

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). Продукти рестрикційного аналізу візуалізували шляхом проведення електрофорезу в 2% агарозному гелі, який містив бромистий етидій та сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ЕСХ-15.М». Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього

детектували розміри отриманих фрагментів. В результаті ПЛР реакції синтезуються фрагменти величиною 201 п.н. та 177 п.н. Результати сканування гелів знімали цифровою камерою «GelImager» через червоний світлофільтр на ультрафіолетовому транслюмінаторі при довжині хвилі 256 нм. Електрофореграму молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу LCT – 13910C>T гена LCT наведено на рисунку 2.5.

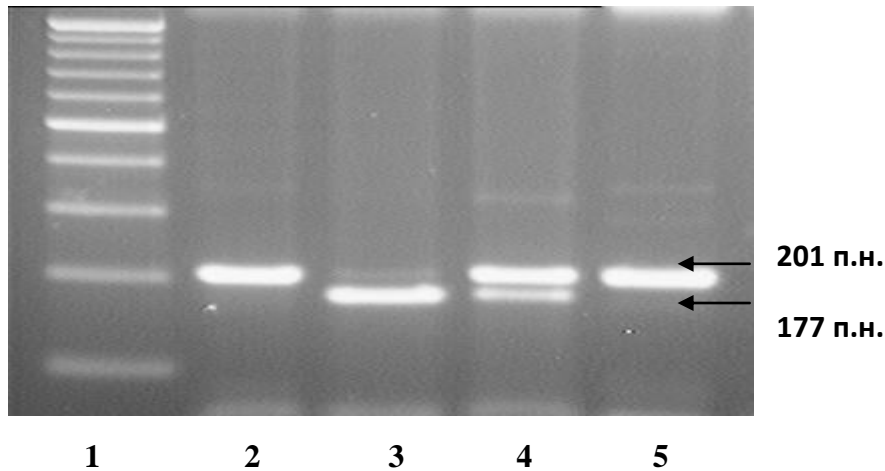


Рис.2.5. Електрофореграма детекції поліморфного локусу LCT – 13910C>T гена LCT (2% агарозний гель).

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

Методи статистичної обробки матеріалу

За результатами дослідження в пакеті електронних таблиць MS Excel 2010 була сформована база даних, на основі якої за допомогою програм IBM SPSS Statistics версія 12 (20) (ліцензійний номер № 9593869) проводили статистичний аналіз. 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. Статистично значимим 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).

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З
РОТАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

3.1 Характеристика перебігу РВІ, залежно від ступеня важкості за шкалою Vezikari

3.1.1 Особливості клінічного перебігу ротавірусної інфекції

Під спостереженням знаходилось 134 дитини з РВІ у віці від 3 місяців до 4 років, серед яких у 41 хворого (30,6 %) визначали легкий ступінь захворювання, у 60 дітей (44,8 %) відмічали середній ступінь РВІ та у 33 хворих (24,6 %) – важкий ступінь захворювання.

По рівню ураження ШКТ обстежені хворі розподілились таким чином: ентерит мав місце у 5 хворих (3,7 %), гатроентерит реєструвався у 86 хворих, що склало 64,2 %, а гастроентероколіт відмічали у 43 пацієнтів – 32,1 %. Отже, у більшості випадків захворювання протікало у вигляді гастроентериту. Слід зазначити, що залучення у процес товстого кишечника з розвитком гастроенероколіту у дітей спостерігали в 2 рази рідше, ніж ураження лише верхніх відділів ШКТ (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл хворих з РВІ за ступенем важкості та рівнем ураження шлунково-кишкового тракту

Рівень враження ШКТ Ступінь важкості	Ентерит		Гастро-ентерит		Гастро-ентероколіт		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
Легкий ступінь (n=41)	-	-	27	65,9	14	34,1	-	-	>0,05

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
Середній ступінь (n=60)	3	5	39	65	18	30	<0,05	>0,05	<0,05
Важкий ступінь (n=33)	2	6,1	20	60,6	11	33,3	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P_{1-2} – статистично значима різниця показників між ентеритом та гастроентеритом;
2. P_{1-3} – різниця показників між ентеритом та гастроентероколітом;
3. P_{2-3} – різниця показників між гастроентеритом та гастроентероколітом.

Проаналізувавши топіку враження ШКТ в залежності від ступеня важкості РВІ, з'ясували, що при легкому ступеню не спостерігались хворі з ізольованим враженням тонкого кишечника, тобто, ентеритом, в інфекційний процес були залучені, крім тонкого кишечника, як шлунок, так і товстий кишечник: гастроентерит мав місце у переважної кількості дітей – 27 хворих (65,85 %), а гастроентероколіт відмічався у 14 дітей (34,15 %). При середньому ступені РВІ достовірно частіше зустрічався гастроентерит (39 дітей – 65 %) в порівнянні з ентеритом, що відмічали у 3 хворих (5 %) $p < 0,05$ та гастроентероколітом, який був діагностований у 18 пацієнтів – 30 % ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась і при важкому ступені захворювання.

На ступінь важкості клінічних проявів РВІ впливає своєчасність звернення за медичною допомогою.

Серед обстежених 89 дітей (66,4 %) госпіталізовані в стаціонар в перші дві доби від початку хвороби, на 3-5 добу захворювання звернулась за медичною допомогою 31 дитина (23,1 %), і тільки 14 хворих (10,4 %) – госпіталізовані пізніше 5 доби.

При різних ступенях важкості РВІ діти поступали до стаціонару одразу після появи перших симптомів РВІ (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих з РВІ за терміном госпіталізації

Термін госпіталізації	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс	%	абс	%	абс	%			
1-2 доба	29	70,7	40	66,7	20	60,6	>0,05	>0,05	>0,05
≥ 3доби	12	29,3	20	33,2	13	39,4	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – статистично значима різниця показників між легким та середнім ступенем РВІ;
2. P₁₋₃ – різниця показників між легким та важким ступенем РВІ;
3. P₂₋₃ – різниця показників між середнім та важким ступенем РВІ.

В перші дні хвороби за медичною допомогою звернулась найбільша кількість дітей з легким ступенем інфекції – 29 хворих (70,7 %), а найменший відсоток ранньої госпіталізації – 20 дітей (60,6 %) був зафіксований у дітей з важким перебігом інфекції. З наростанням важкості інфекції, збільшувався відсоток дітей, що поступали в стаціонар в більш пізні терміни хвороби (див. табл. 3.2). Отже, пізня госпіталізація є фактором ризику більш важкого перебігу РВІ.

Серед госпіталізованих дітей 103 дитини (76,9 %) були мешканцями міста та 31 хворий (23,1 %) – села. Серед дітей з легким ступенем РВІ жителі сільської місцевості становили 24,4 %, з середнім – 21,6 %, а з важким – 21,2 %, тобто, питома вага хворих з сільської місцевості практично не відрізнялась у пацієнтів з різною важкістю хвороби в порівнянні з мешканцями міста.

На важкість будь якого захворювання впливає преморбідний фон організму, адже зниження імунологічної резистентності закономірно сприяє більш важкому перебігу хвороби. Серед дітей з РВІ обтяжений преморбідний фон мали 62 обстежених, що склало 46,3 % .

Вивчивши частку дітей з обтяженим преморбідним фоном при різних ступенях важкості РВІ, дійшли висновку, що найменша кількість дітей, що мали обтяжений преморбідний фон була зафіксована серед хворих з легким ступенем важкості – 26,8 %, значно вищі відсотки мали діти з середнім та важким ступенем даної інфекції 55 % та 45,5 % відповідно ($p < 0,05$ – різниця достовірна між легким та середнім ступенями важкості). Тобто, обтяжений преморбідний фон створює передумови для розвитку більш тяжких форм РВІ у дітей (рис.3.1).

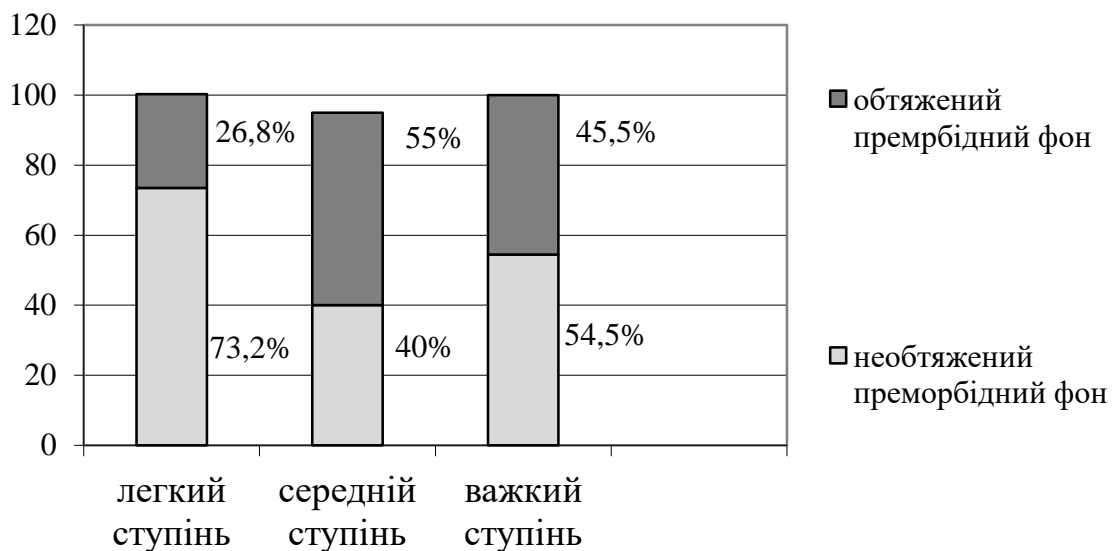


Рис. 3.1. Частка дітей з обтяженим преморбідним фоном з різними ступенями важкості РВІ.

Серед захворювань та патологічних станів, що обтяжували преморбідний фон дітей, домінували: залізодефіцитна анемія I-II ст. - у 35,1 % хворих, алергія – у 9,7 %, рахіт та білково-енергетична недостатність по 0,7% обстежених відповідно.

Вивчивши загальну структуру преморбідного фону хворих, ми проаналізували його в залежності від ступеню важкості РВІ. Так, при різних ступенях важкості хвороби найчастіше відмічали ЗДА, найвищий її відсоток був зафіксований у дітей з середнім ступенем важкості – 45 % (27 хворих), а найменший серед дітей з легким ступенем РВІ – 26,8 % (11 дітей). 7,3 % дітей з легким ступенем РВІ (3 дитини) мали в анамнезі алергію, при середньому ступені їх кількість була більшою і становила 13,3 % (8 хворих), а серед дітей з важким ступенем РВІ алергію мали 6,1 % – 2 дітей. Рахіт, та БЕН з однаковою частотою реєструвалась серед дітей з легким та середнім ступенем важкості РВІ та не зустрічалась при важкому перебігу даної інфекції (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл хворих з РВІ за основними патологіями, що обтяжували преморбідний фон

Важкість Патологія	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс	%	абс	%	абс	%			
ЗДА	11	26,8	27	45	9	27,3	>0,05	>0,05	>0,05
Алергія	3	7,3	8	13,3	2	6,1	>0,05	>0,05	>0,05
Рахіт,	1	2,4	-	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
БЕН	-	-	1	1,7	-	-	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між легким та середнім ступенем РВІ;
2. P₁₋₃ – різниця показників між легким та важким ступенем РВІ;
3. P₂₋₃ – різниця показників між середнім та важким ступенем РВІ.

Важливим чинником у перебігу будь якого захворювання є наявність супутньої патології з боку інших органів та систем, що може ускладнювати

перебіг основного захворювання. Так, серед обстежених дітей реєструвалась супутня патологія дихальної системи, ЛОР-органів, соматичні захворювання ШКТ, герпетична інфекція та інші.

Найвищий відсоток супутньої патології реєструвався серед дітей з середнім ступенем важкості РВІ – 56,7 % (34 хворих), а найнижчий у дітей з легким перебігом захворювання – 41,5 % (17 обстежених) (рис. 3.2.). При легкому ступені РВІ в якості супутньої патології відмічали захворювання органів дихання у 5 дітей – 12,2 %, та герпетичну інфекцію, яка була зареєстрована у 3 дітей даної групи (7,3 %).

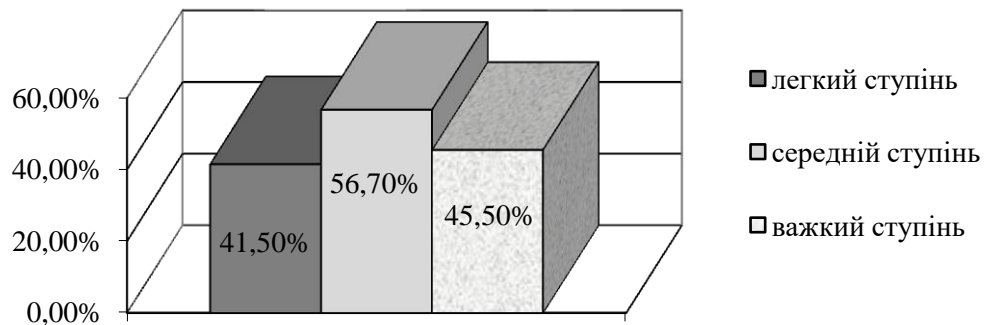


Рис. 3.2. Питома вага дітей з супутньою патологією при різній важкості РВІ.

Серед дітей з середнім ступенем важкості РВІ, реєстрували респіраторну патологію у 6 хворих, що склало 10 %, неврологічні захворювання та герпетична інфекція мали місце у 5 % дітей даної групи (по 3 дитини відповідно), а у 1 дитини (1,6 %) була наявна патологія ЛОР-органів. Що стосується дітей з важким перебігом захворювання, то серед них 15,5 % дітей (5 хворих) мали хвороби дихальної системи, до речі, це найбільший відсоток в порівнянні з іншими групами досліджуваних дітей, герпетичну інфекцію було зафіксовано у 3 дітей (9,1 %), а одна дитина (3,03 %) страждала патологією ШКТ.

У дітей одним з визначальних факторів в перебігу основного

захворювання є акушерський анамнез, тому в процесі наукового дослідження ми вивчили особливості акушерського анамнезу у дітей з різною важкістю РВІ. Основними несприятливими показниками онтогенезу вважалися: патологія вагітності, наявність екстрагенітальної патології у матері, передчасні пологи (недоношеність) та кесарський розтин (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл хворих з РВІ за несприятливими показниками онтогенезу

Патологія	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс	%	абс	%	абс	%			
патологія вагітності	13	31,7	29	48,3	17	51,5	>0,05	>0,05	>0,05
екстрагенітальна патологія матері	7	17,1	14	23,3	5	15,1	>0,05	>0,05	>0,05
недоношеність	3	7,3	2	3,3	1	3,03	>0,05	>0,05	>0,05
кесарський розтин	10	24,4	9	15	5	15,1	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – статистично значима різниця показників між легким та середнім ступенем РВІ;
2. P₁₋₃ – різниця показників між легким та важким ступенем РВІ;
3. P₂₋₃ – різниця показників між середнім та важким ступенем РВІ.

Як видно з таблиці, діти з різною важкістю РВІ мали несприятливий онтогенез. Так, серед дітей з важким ступенем РВІ – 51,5 % (17 хворих) були народжені від матерів з патологією вагітності, для порівняння при легкому ступені – таких дітей було лише 1/3 (див.табл. 3.4.). Найвищий відсоток екстрагенітальної патології матері під час вагітності мали діти з середнім ступенем важкості РВІ – 23,3 % (14 хворих).

Важливість природного вигодовування у профілактиці інфекційних захворювань є без сумніву доведеним фактом, також доведено, що воно впливає і на перебіг інфекцій, адже містить певний набір унікальних факторів захисту дитячого організму. Серед обстежених дітей на природному вигодовуванні перебували 74 дитини (55,2 %), штучно вигодовувались більше третини обстежених дітей – 44 дитини (32,8 %), решта хворих отримували змішане вигодовування – 16 дітей (11,2 %).

Природне вигодовування отримували лише близько половини дітей з різними ступенями важкості РВ інфекції (56,1 %, 53,4 % та 57,6 % відповідно при легкому, середньому та важкому ступені інфекції), натомість штучно вигодовувались 36,6 % дітей з легким ступенем хвороби, 33,3 % з середнім, та 27,3 % дітей, що мали важкий ступінь РВІ (рис.3.3.). Змішане вигодовування також мало місце при усіх ступенях важкості інфекції, причому з наростанням важкості збільшувався відсоток дітей на змішаному вигодовуванні. Так, при легкому ступені таких дітей було 7,3% (3 хворих), при середньому вже 13,3% (8 дітей), а максимальну кількість дітей, що отримували змішане вигодовування, зафіксували серед дітей з важким ступенем РВІ – 15,1% (5 пацієнтів).

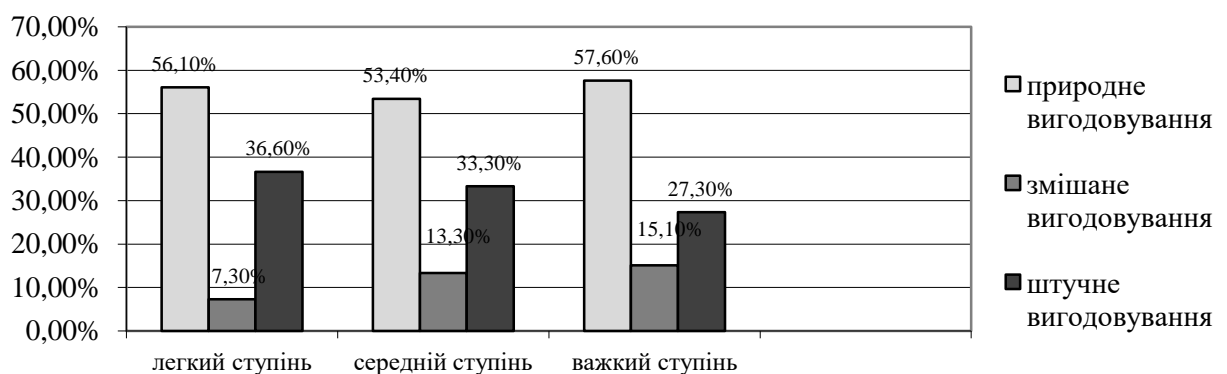


Рис. 3.3. Розподіл хворих на РВІ, залежно від ступеня важкості та характеру вигодовування.

Перебіг РВІ відрізнявся мозаїчністю клінічної симптоматики і

супроводжувався ознаками інтоксикаційного синдрому, катарального синдрому та ураженням шлунково-кишкового тракту.

Інтоксикаційний синдром включав в себе гіпертермію, зниження апетиту, загальну слабкість, тощо. Катаральний синдром характеризувався розвитком рино-фарингіту, фарингіту, трахеїту та трахеобронхіту. Ураження ШКТ проявлялось в основному блюванням, метеоризмом та діарейним синдромом.

У 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 статистично значиміше, ніж при важкому ступені ($p < 0,05$), де гострий початок відмічали лише у 21 дітей – 63,6 %. Поступовий початок маніфестації клінічних симптомів при легкому ступені важкості відмічався у 5 хворих (12,2 %), при середньому ступені у 19 дітей (31,7 %), а найвищий відсоток поступового початку захворювання був у дітей з важким ступенем інфекції – 36,4 % (12 хворих). Отже, поступовий початок клінічних симптомів захворювання асоціюється з розвитком більш важких форм РВІ у дітей.

Найбільш характерними проявами РВІ були блювота, температура та водяниста діарея. Вказані симптоми зустрічались практично у всіх хворих дітей та виникали вже на першу добу захворювання. Першим симптомом захворювання у більшості обстежених дітей із різною важкістю РВІ було підвищення температури тіла, яка була найвищою у дітей з легким ступенем хвороби, адже, як відомо, гіпертермія є неспецифічною захисною реакцією організму і свідчить про нормальну роботу імунної системи. Так, при легкому ступені інфекції температура, як перший симптом хвороби, відмічалась у 63,4 % обстежених, для порівняння у дітей з важким ступенем РВІ даний відсоток був в 1,7 разів нижчим (табл. 3.5).

**Частота основних клінічних симптомів початкового періоду РВІ у дітей,
залежно від ступеня важкості (1-3 день хвороби)**

Симптоми	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс	%	абс	%			
Початок захворювання									
гострий	36	87,8	41	68,3	21	63,6	<0,05	<0,05	>0,05
поступовий	5	12,2	19	31,7	12	36,4	>0,05	>0,05	>0,05
Перший симптом захворювання									
температура	26	63,4	29	48,3	12	36,3	>0,05	>0,05	>0,05
блювання	9	22	16	26,7	16	48,5	>0,05	>0,05	>0,05
діарея	6	14,6	15	25	5	15,2	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між легким та середнім ступенем РВІ;
2. P₁₋₃ – різниця показників між легким та важким ступенем РВІ;
3. P₂₋₃ – різниця показників між середнім та важким ступенем РВІ.

Блювання, як початковий симптом хвороби, частіше відмічався у дітей з середнім та важким ступенем РВІ (26,7 % та 48,5 % відповідно). Варто відмітити, що саме блювання було першим клінічним симптомом у дітей з важким перебігом інфекції (див. табл. 3.5). У 1/4 дітей з середнім ступенем важкості хвороби маніфестним симптомом була діарея, а найменший відсоток дітей з початковими розладами випорожнень становили діти з легким ступенем хвороби (14,6 %).

Отже, легкий ступінь РВІ у дітей характеризувався гострим початком, коли першим симптомом захворювання здебільшого була температурна реакція, рідше відмічалось блювання, а найрідше в якості першого клінічного симптому була діарея.

Для середнього ступеня важкості даної інфекції був характерний більш поступовий початок хвороби, в першу добу захворювання частіше відмічали гіпертермію, а блювання та діарея, як перший симптом РВІ, зустрічались практично з однаковою частотою 36,7 % та 25 % відповідно.

Важкий ступінь інфекції в 1/3 дітей мав поступовий розвиток, а найпершим симптомом було блювання, гіпертермія мала місце лише в третини хворих.

Оцінивши початковий період РВІ, ми провели порівняльний аналіз провідних клінічних симптомів інфекції та їх тривалість при різному ступені важкості хвороби за шкалою Vezikari (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Основні клінічні симптоми РВІ у дітей залежно від ступеня важкості за шкалою Vezikari

Критерій	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Гіпертермія:						
35,8-37,2°C – 1 б	37	90,2	44	73,3	11	33,3
37,3-38,5°C – 2 б	4	9,8	6	10	7	21,2
38,5°C і вище – 3 б	-	-	10	16,7	15	45,5
Тривалість блювання						
відсутнє	-	-	4	6,7	1	3,03
1 день – 1 б	38	92,7*	34	56,7	7	21,2
2 дні – 2 б	3	7,3	17	28,3	17	51,2
3 дні – 3 б	-	-	5	8,3	8	24,2

Продовж. табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7
Максимальна кількість епізодів блювання						
0-1 – 1 б	39	95,1	41	68,3*	9	27,3
2-4 – 2 б	2	4,9	13	21,7	9	27,3
5 і більше – 3 б	-	-	2	3,3	14	42,4
Тривалість діареї						
1-4 дні -1 б	41	100*	47	78,3	11	33,3
5 днів – 2 б	-	-	11	18,3	10	30,3
6 і більше – 3 б	-	-	2	3,3	12	36,4
Максимальна кількість випорожнень на добу:						
1-3 -1 б	27	65,8*	13	21,7	1	3,03
4-5 – 2 б	14	34,1	19	31,7	4	12,1
6 і більше – 3 б	-	-	28	46,7	28	84,8**
Ексикоз:						
Немає – 1 б	41	100	44	73,3*	12	36,4
1-5% – 2 б	-	-	15	25	20	60,6
5% і більше – 3 б	-	-	1	1,7	1	3,03

Примітка. * - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників в межах окремого ступеню важкості РВІ.

Характерною ознакою як початкового періоду, так і періоду розпалу (на 2-5 добу) захворювання є температурна реакція. У переважної більшості хворих при легкому ступені інфекції спостерігали температуру тіла від $35,8^{\circ}\text{C}$ до $37,2^{\circ}\text{C}$, близько 10 % дітей даної групи мали лихоманку в межах $37,3-38,5^{\circ}\text{C}$, а температуру вище $38,5^{\circ}\text{C}$ не було зафіксовано у жодної дитини з легким ступенем РВІ.

При середньому ступені важкості хвороби у більшості хворих також

відмічали невисоку температуру тіла, але, на відміну від легкого ступеня, у даній групі дітей мала місце фебрильна лихоманка – 16,7 % дітей (10 хворих).

Важкий ступінь РВІ характеризувався більш значним відсотком дітей з високою температурною реакцією, температура тіла в межах 37,3-38,5°C була зафіксована у 21,2 % обстежених, а фебрильна лихоманка (38,5°C і вище) мала місце майже у половини хворих з важким перебігом РВІ – 45,5 % (див.табл.3.6.), тобто з наростанням важкості РВІ зростав відсоток дітей з фебрильною лихоманкою.

Одним із основних симптомів захворювання є блювання. Цей симптом був присутній у 96,3 % хворих (129 дітей) і лише в 5 обстежених дітей (3,7 %) блювання не відмічалось, отже, даний симптом по праву може вважатись одним з кардинальних проявів РВІ. При легкому ступені захворювання блювання було нетривалим, реєструвалось переважно впродовж першої доби хвороби у 92,7 % дітей, блювання протягом 2 діб відмічалось статистично значимо рідше ($p < 0,05$) в порівнянні з одноденним блюванням при легкому ступені інфекції, а тривале блювання в даній групі дітей взагалі не фіксувалось. При середньому ступені РВІ блювання було відсутнім у 4 дітей (6,7 %), як і при легкому ступені, найвищий відсоток дітей даної групи – 56,7 % мали блювання впродовж першої доби хвороби, але при середньому ступені РВІ блювання тривало і у більш пізні терміни хвороби: на 2 та 3 день від початку захворювання (28,3 % та 8,3 % відповідно). При важкому ступені інфекції 51,2 % дітей мали блювання впродовж 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, і становив – 24,2 % (див.табл.3.6.), а одноденне блювання мало місце лише у 7 дітей (21,2 %).

Блювання при РВІ може бути одно- або багаторазовим. У дітей з легким ступенем інфекції в 95,1 % дітей відмічалось одноразове блювання. При середньому ступені важкості захворювання однократне блювання

реєструвалось у 68,3 % хворих, при чому воно спостерігалось достовірно частіше ніж багаторазове ($p < 0,05$). Щодо важкого ступеню РВІ, то варто відмітити, що у значного відсотка хворих – 42,4 % відмічалось багаторазове (5 і більше разів на добу) блювання, та саме при важкому ступені інфекції був зафіксований найнижчий відсоток дітей з одноразовим блюванням (27,3 %). Отже, чим важчий перебіг РВІ, тим більша кількість епізодів блювання на добу.

Ураження ШКТ при РВІ характеризувалось рядом симптомів: болем в животі, бурчанням, здуттям живота, болючістю при пальпації, а також наявністю діарейного синдрому.

Діарейний синдром спостерігався у всіх хворих з РВІ. Близько 95 % дітей мали водянисті, пінисті світло-жовтого кольору випорожнення, що характерно для РВІ. Проаналізувавши тривалість діареї в залежності від ступеню важкості, виявили, що 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 лише у 78,3 % дітей, у 11 хворих (18,3 %) діарея тривала близько 5 діб, а у 3,3 % дітей (2 хворих) рідкі випорожнення мали місце на 6 добу і довше від початку хвороби. При важкому ступені захворювання найвищий відсоток становили діти з тривалим діарейним синдромом – 36,4 % обстежених, крім того, при даному ступені важкості лише 1/3 дітей мали нетривалу діарею – 1-4 доби з початку захворювання (див. табл.3.6.), таким чином, важкий ступінь РВІ характеризувався значно тривалішим діарейним синдромом в порівнянні з іншими ступенями важкості захворювання.

Важливим показником РВІ є кратність випорожнень протягом доби. Так, при легкому ступені інфекції достовірно частіше відмічали 1-3 випорожнення на добу – 65,8 % (27 хворих), ніж 4-5 випорожнень на добу – 34,1 % (14 дітей) ($p < 0,05$). При середньому ступені лише 21,7 % (13 хворих) 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 46,7 % – 28

хворих. У дітей з важким ступенем РВІ достовірно частіше відмічались багатократні випорожнення (6 і більше на добу) – 84,8 % (28 дітей), ніж 4-5 випорожнень на добу, відсоток яких складав 12,1 % (4 хворих) ($p < 0,01$), мінімальна кількість випорожнень 1-3 рази на добу відмічались лише 3,03 % дітей з важким ступенем РВІ (див. табл.3.6).

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

Вивчивши основні клінічні відмінності різних ступенів важкості РВІ за шкалою Vezikari, ми проаналізували тривалість основних симптомів даної інфекції в залежності від ступеня важкості (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Середня тривалість основних симптомів в залежності від ступеня важкості ($M \pm m$, дні)

Симптом РВІ	Легкий ступінь (n=41)	Середній ступінь (n=60)	Важкий ступінь (n=33)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
блювання	1,29±0,18	1,47±0,14	2,3±0,2	>0,05	<0,01	<0,01
діарея	3,024±0,23	3,41±0,19	4,8±0,27	>0,05	<0,01	<0,01
гіпертермія	1,78±0,21	2,48±0,20	3,24±0,28	<0,05	<0,01	<0,05
катаральні явища	1,2±0,16	2,03±0,2	1,9±0,18	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P_{1-2} – різниця показників між легким та середнім ступенем РВІ;
2. P_{1-3} – різниця показників між легким та важким ступенем РВІ;
3. P_{2-3} – різниця показників між середнім та важким ступенем РВІ.

Блювання, як один з основних симптомів РВІ, при легкому ступені захворювання відмічалось протягом $1,29 \pm 0,18$ діб, при середньому ступені – $1,47 \pm 0,14$ діб, а при важкому ступені РВІ воно тривало достовірно довше – $2,3 \pm 0,2$ доби, в порівнянні з легким та середнім ступенями ($p < 0,01$). Крім того, ми виявили прямий кореляційний зв'язок між ступенем важкості РВІ та тривалістю блювання ($r = 0,32$ $p < 0,01$), тобто зі збільшенням тривалості блювання наростає і важкість інфекції.

Що стосується тривалості діарейного синдрому, то з наростанням важкості інфекції він тривав довше. Так, при легкому ступені діарея спостерігалась протягом $3,024 \pm 0,23$ діб, при середньому ступені – тривала $3,41 \pm 0,19$ доби, а при важкому – $4,8 \pm 0,27$, причому 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 з подовженням тривалості діареї наростає важкість захворювання.

Гіпертермія найдовше утримувалась у дітей з важким перебігом РВІ – $3,24 \pm 0,28$ діб, причому тривалість температурної реакції при важкому ступені була достовірно вищою ніж при легкому ступені, де становила $1,78 \pm 0,21$ доби ($p < 0,05$) та середньому, при якому утримувалась $2,48 \pm 0,20$ доби ($p < 0,01$). Тривалість температури також прямо корелює з ступенем важкості РВІ ($r = 0,35$ $p < 0,01$).

Катаральні явища при РВІ реєструвались не у всіх хворих і при усіх ступенях важкості хвороби тривали недовго (див.табл.3.7).

Отже, проаналізувавши основні клінічні симптоми та їх тривалість при РВІ, дійшли висновку, що при легкому ступені даної інфекції у дітей не спостерігалось фебрильної лихоманки, блювання було здебільшого одноразовим та відмічалось лише на початку хвороби. Діарейний синдром при легкому ступені був найкоротшим, з невеликою кількістю епізодів випорожнень на добу. Крім того, при легкому ступені РВІ не відмічали

розвитку ексикозу.

При середньому ступені важкості РВІ відмічали більш виражену та тривалу температурною реакцією. Блювання спостерігалось в різні терміни хвороби, але в переважної кількості дітей було одноразовим. Нормалізація консистенції випорожнень наступала приблизно на 5 добу з початку захворювання. Близько половини дітей при середньому ступені інфекції мали рясні випорожнення (більше 6 на добу). Ексикоз I-II ступеня мав місце близько у 1/4 дітей даної групи.

Важкий ступінь захворювання асоціювався з розвитком фебрильної лихоманки, яка тривала близько 3 діб. У 2/3 обстежених дітей даної групи мало місце блювання в пізні терміни хвороби (пізніше 3 доби). Діарейний синдром був яскравим, з багаторазовими випорожненнями протягом доби та повільною нормалізацією консистенції випорожнень, тому ексикоз I-II ст. розвивався у переважної кількості дітей з важким ступенем РВІ.

3.1.2 Лабораторні показники та показники концентрації ротавірусних антигенів у дітей з різним ступенем важкості РВІ

Оцінивши клінічні особливості РВІ у дітей з різними ступенями важкості хвороби та проаналізувавши тривалість основних симптомів інфекції, ми дослідили відмінності у лабораторних показниках загального аналізу крові та копроцитограми у обстежених дітей.

Вивчивши основні показники гемограми, встановили, що середній рівень гемоглобіну у дітей при різній важкості РВІ коливався в межах 110-113 г/л, причому найнижчий вміст гемоглобіну спостерігався у дітей з середнім ступенем важкості РВІ.

Кількість лейкоцитів при усіх ступенях важкості не перевищували вікову норму, але виявлялись деякі відмінності у лейкоцитарній формулі. У дітей з різною важкістю хвороби відмічали підвищений вміст паличкоядерних нейтрофілів, причому максимальний їх вміст – $10,7 \pm 1,2$ % мав місце у дітей з важким ступенем РВІ, а різниця була достовірною у порівнянні з середнім

ступенем інфекції ($p < 0,05$), при якому вони становили $7,4 \pm 0,7$ %. Рівень сегментоядерних нейтрофілів при легкому ступені важкості хвороби складав $47,0 \pm 2,8$ %, при середньому ступені – $43,7 \pm 2,7$ %, а найвищим він був у дітей з важким ступенем РВІ і становив $49,3 \pm 3,04$ %. Що стосується лімфоцитів, то найвищий рівень даних клітин відмічали у дітей з середнім ступенем інфекції – $40,4 \pm 2,7$ %, а найменше лімфоцитів відмічалось в периферичній крові дітей з важким перебігом інфекції – $33,7 \pm 3,3$ % (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Показники периферичної крові у хворих на РВІ з різними ступенями важкості

показник	Легкий ступінь (n=41)	Середній ступінь (n=60)	Важкий ступінь (n=33)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Гемоглобін, г/л	113,6±1,8	110±1,8	113,8±2,1	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,5±0,5	8,1±0,4	7,8±0,61	>0,05	>0,05	>0,05
Формула крові (%)						
<i>Еозинофіли</i>	0,5±0,1	0,6±0,3	0,7±0,2	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Паличкоядерні нейтрофіли</i>	9,6±1,1	7,4±0,7	10,7±1,2	>0,05	>0,05	<0,05
<i>Сегментоядерні нейтрофіли</i>	47,0±2,8	43,7±2,7	49,3±3,0	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Лімфоцити</i>	37,7±3,01	40,4±2,7	33,7±3,3	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Моноцити</i>	4,2±0,41	6,1±1,1	4,7±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	8,1±0,71	8,7±1,02	8,6±1,1	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між легким та середнім ступенем РВІ;
2. P₁₋₃ – різниця показників між легким та важким ступенем РВІ;
3. P₂₋₃ – різниця показників між середнім та важким ступенем РВІ.

Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), як неспецифічний показник запального процесу, у дітей з різною важкістю РВІ знаходився в межах вікової норми.

Проаналізувавши отримані нами результати, ми встановили, що гемограма при РВІ на сучасному етапі має певні особливості, а саме: з наростанням важкості РВІ достовірно збільшується відсоток незрілих форм лейкоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, тобто має місце зсув лейкоцитарної формули вліво. Це можна пояснити високим відсотком мікст-варіантів РВІ, коли з кишечника одночасно виділяється вірус та бактерія.

З'ясувавши особливості гемограми у дітей з РВІ, ми проаналізували зміни копроцитограми при різній важкості інфекції. Аналіз копроцитограми показав, що діти з різними ступенями важкості мали наявність чітко вираженого синдрому мальабсорбції. Нейтральний жир був присутнім у випорожненнях усіх груп дітей, найвищий відсоток – 87,9 % (29 хворих) був відмічений у дітей з важким ступенем РВІ, найменший у дітей з легким ступенем – 70,7 % (29 дітей). Амілорея також була найсуттєвішою у дітей з важким ступенем захворювання, вміст крохмалу у випорожненнях дітей з важкою РВІ перевищував аналогічний показник у дітей з легким та середнім ступенем інфекції близько в 1,5 рази. Такі показники копроцитограми, як слиз та лейкоцити є ознакою запального процесу слизової оболонки кишечника. При РВІ у значного відсотка дітей різних груп був присутній слиз у випорожненнях. Максимальний відсоток слизу спостерігався у дітей з важким ступенем захворювання, прослідковувалась тенденція до збільшення кількості слизу у випорожненнях при наростанні важкості інфекції.

Підвищений рівень лейкоцитів спостерігали у 17,1 % дітей з легким ступенем важкості РВІ, у 24,9 % дітей з середнім ступенем інфекції, а максимальний відсоток – 30,3 % зафіксовано серед дітей з важким ступенем хвороби. Так, навіть при легкому ступеню РВІ в копрограмі виявлялись запальні зміни у вигляді підвищеного вмісту лейкоцитів та слизу, що може бути пов'язано зі змішаною етіологією захворювання (табл. 3.9).

**Показники копроцитограми у хворих на РВІ з різними ступенями
важкості**

Показник	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс	%	абс	%	абс	%			
Нейтральний жир	29	70,7	49	81,7	29	87,9	>0,05	>0,05	>0,05
Крохмал	15	36,6	21	35	18	54,5	>0,05	>0,05	>0,05
Клітковина	22	53,6	28	46,7	21	63,6	>0,05	>0,05	>0,05
Слиз	35	85,4	53	88,3	31	93,9	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити									
0-10 в п/з	34	82,9	45	75	23	69,7	>0,05	>0,05	>0,05
10-20 в п/з	2	4,9	8	13,3	8	24,2	>0,05	>0,05	>0,05
більш 20 в п/з	5	12,2	7	11,6	2	6,1	>0,05	>0,05	>0,05
Еритроцити	-	-	2	3,3	1	3,03	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між легким та середнім ступенем РВІ;
2. P₁₋₃ – різниця показників між легким та важким ступенем РВІ;
3. P₂₋₃ – різниця показників між середнім та важким ступенем РВІ.

Гемоколіт мав місце у дітей з середнім та важким ступенем інфекції та не спостерігався у дітей з легким ступенем РВІ.

Отже, аналіз показників копроцитограми в залежності від ступеню важкості РВІ показав:

- Найбільш виражений синдром мальабсорбції за показниками стеато- та амілореї мали діти з важким перебігом РВІ;

- Наявність запальних змін в копроцитограмі дітей з різним ступенем важкості інфекції свідчить про наявність поєднаної (вірусно-бактеріальної)

етіології захворювання.

Всім хворим проводилось визначення антигенів вірусу методом ІФА. Концентрація ротавірусного антигену в одиницях оптичної щільності (од.опт.щ.) прямопропорційна кількості вірусу у фекаліях, тобто за допомогою даного методу можна напівкількісно оцінити кількість вірусів в кожній пробі випорожнень.

Як видно з даних, наведених на рисунку 3.4., концентрація антигенів ротавірусу в калі була практично однакова у хворих з легким, середнім та важким ступенями захворювання та склала $3,12 \pm 0,2$, $2,88 \pm 0,1$ та $2,53 \pm 0,21$ (од.опт.щ.) відповідно ($p > 0,05$).

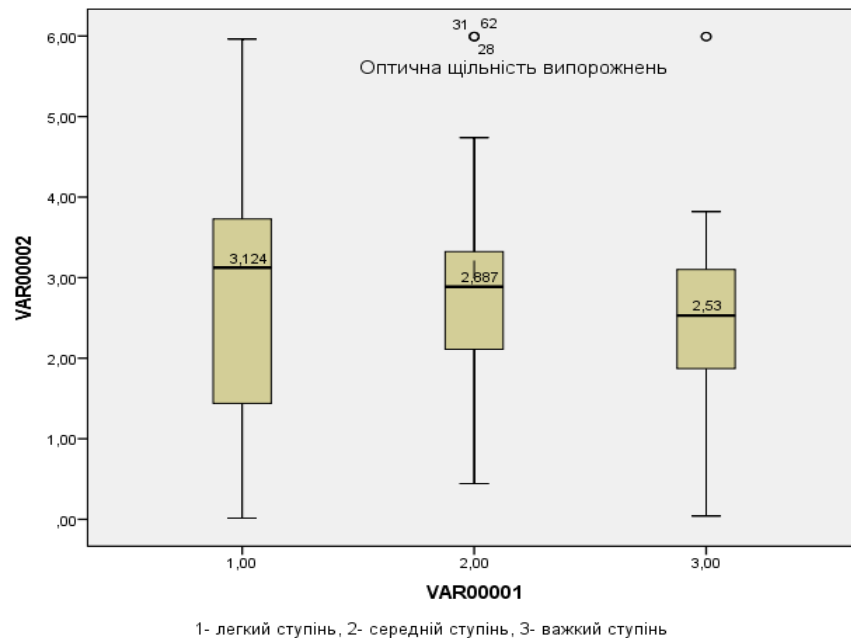


Рис. 3.4. Концентрація антигенів ротавірусу в калі у дітей з РВІ, залежно відступеня важкості захворювання на перший день госпіталізації (в од.опт.щ.).

Високий рівень концентрації ротавірусного антигену навіть при легкому ступені інфекції можна пояснити тим, що велика кількість даних дітей поступали в стаціонар в перші 2 доби після початку захворювання, коли відмічається максимальне виділення ротавірусу з випорожнень, натомість при важкому ступені РВІ спостерігали дещо нижчі показники

кількості ротавірусного антигену, що можна пояснити пізньою госпіталізацією хворих, адже з кожним днем захворювання кількість вірусів, що виділяється з кишечника зменшується.

Щоб прослідкувати динаміку виділення ротавірусу з фекалій обстежений 31 хворий та проведено повторне дослідження калу на ротавірус методом ІФА на 5-6 добу захворювання (рис. 3.5). Як видно з рис. 3.5, при РВІ виділення вірусу продовжувалось і на 5-6 добу від початку захворювань, але кількість вірусу у випорожненнях достовірно зменшувалась при усіх ступенях важкості.

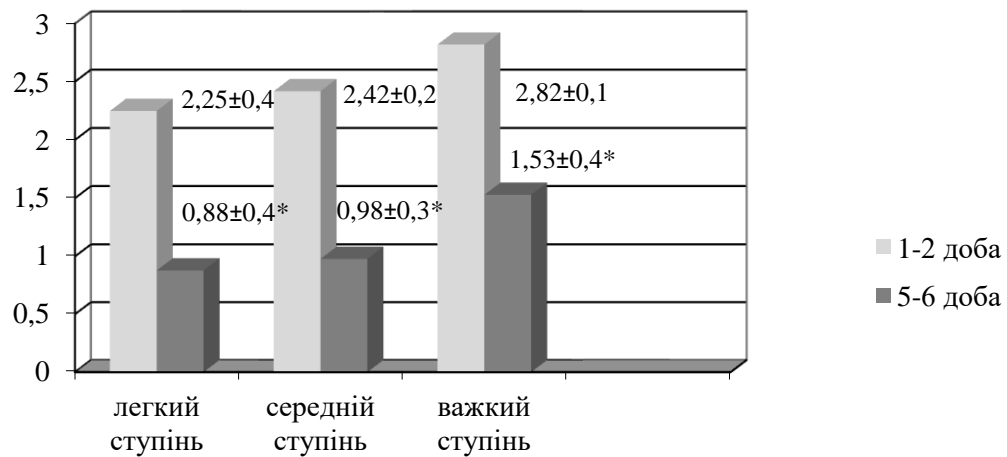


Рис. 3.5. Концентрація ротавірусних антигенів у випорожненнях хворих з різними ступенями важкості на початку хвороби та на 5-6 добу РВІ.

Примітка. * - $p < 0,05$ – статистично значима різниця показників при різних ступенях важкості РВІ.

Найменшу кількість ротавірусного антигену на 5-6 добу відмічали у дітей з легким ступенем інфекції – $0,88 \pm 0,4$ (од.опт.щ.), при середньому ступені важкості РВІ вона становила – $0,98 \pm 0,3$ (од.опт.щ.), а при важкому ступені інфекції кількість вірусу у фекаліях була найвищою – $1,53 \pm 0,4$ (од.опт.щ.), отже, при наростанні важкості хвороби продовжується термін елімінації ротавірусу з кишечника.

Крім цього, ми порахували тривалість стаціонарного лікування у дітей з різною важкістю РВІ. При легкому ступені вона становила $4,8 \pm 0,2$ діб, при середньому ступені важкості – $5,5 \pm 0,2$ діб, а при важкому ступені $5,8 \pm 0,3$ діб, тобто, при важкому ступені РВІ тривалість стаціонарного лікування достовірно збільшувалась в порівнянні з легким ступенем інфекції ($p < 0,05$).

Таким чином, вивчивши клініко-лабораторні особливості перебігу РВІ та залежність від ступеня важкості, встановили:

- РВІ у дітей перебігала у вигляді гастроентериту та мала переважно середній ступінь важкості;

- суттєвий вплив на розвиток захворювання та важкість стану мали фактори ризику, серед яких найбільш значущими були обтяжений преморбідний фон, наявність супутньої патології та характер вигодовування;

- клінічна картина характеризувалась мозаїчністю симптоматики, але основними симптомами захворювання були блювання, температура та діарея;

- катаральний синдром був виражений неяскраво, тривав недовго та характеризувався незначним враженням ВДШ;

- ступінь важкості захворювання не залежав від кількості збудника в калі на початку захворювання, в той час як елімінація ротавірусу у дітей з легким та середнім ступенем важкості хвороби відбувалась швидше, ніж при важкому ступені;

- РВІ мала клініко-лабораторні особливості перебігу, залежно від ступеня важкості захворювання.

Легкий ступінь РВІ характеризувався гострим початком хвороби з появи температури та блювання. Інфекція перебігала у вигляді гастроентериту. В період розпалу хвороби мала місце субфебрильна температура тіла. Блювання відмічалось переважно в першу добу захворювання та було одноразовим. Випорожнення водянисті, інколи з домішками прозорого слизу в невеликій кількості, не перевищували 4-5 разів за добу, нормалізація консистенції випорожнень відбувалась переважно до 4 доби від початку хвороби. Захворювання перебігало без ознак ексикозу.

Запальні зміни в гемограмі були невираженими і проявлялись підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів. Копрологічні дані характеризувались порушенням функції травлення у вигляді стеатореї та амилореї з відсутністю ознак запалення. В перші дні хвороби відмічалась висока концентрація вірусного антигену (в од.опт.щ.), яка вже на 5-6 добу достовірно зменшувалась, тобто наступала елімінація вірусу з організму. Тривалість захворювання у більшості хворих складала 2-5 діб, в середньому $4,8 \pm 0,2$ діб.

Середній ступінь важкості РВІ також характеризувався переважно гострим початком захворювання, у 1/4 частини дітей першим симптомом була діарея. У переважної кількості дітей РВІ перебігала у вигляді гастроентериту, а у третини дітей спостерігали гастроентероколіт. Температурна реакція була нетривалою, коливалась в межах $37,2^{\circ}\text{C}$ - $38,5^{\circ}\text{C}$. Блювання також було нетривалим, максимальна кратність блювання становила 1-2 епізоди на добу. Діарея водяниста, стілець неперетравлений жовтого кольору з частотою 5-6 разів на добу. Нормалізація консистенції випорожнень наставала на 4-5 добу від початку захворювання. Ексикоз I-II ступеня мав місце близько у 1/4 дітей даної групи. Відмічались зміни в гемограмі у вигляді збільшення паличкоядерних нейтрофілів при нормальному рівні лейкоцитів. В копрограмі спостерігались ознаки синдрому мальабсорбції.

На 5-6 добу відмічали зменшення концентрації вірусу в кишечнику на $\frac{1}{2}$ від початкового рівня. Перебіг захворювання гострий, тривалість захворювання становила $5,5 \pm 0,2$ діб.

Важкий ступінь РВІ характеризувався більш поступовим початком захворювання. У значної кількості хворих першим симптомом хвороби було блювання. Захворювання перебігало у вигляді гастроентероколіту. Період розпалу хвороби характеризувався фебрильною температурою, багатократною блювотою, яка тривала близько 3 днів, та діареєю. Випорожнення в великій кількості, водянисті, пінисті, з великою кількістю слизу, їх частота більше 6 разів на добу. Близько половини хворих (47,6 %)

мали також прояви катарального синдрому у вигляді нежитю, сухого кашлю та гіперемії зіву. Симптоми ексикозу були виражені яскраво. При важкому ступені діти були в'ялі, відмовлялись від їжі та води, мали виражені порушення гемодинаміки, які також обтяжували перебіг захворювання. При важкому ступені РВІ гематологічні зміни мінімальні та характеризувались лише підвищенням кількості паличкоядерних нейтрофілів вище норми. Копроцитограма характеризувалась порушенням травлення у вигляді стеатореї, амілореї та помірним запальним процесом у вигляді наявності слизу та підвищенням рівня лейкоцитів. Зменшення концентрації ротавірусного антигену у випорожненнях відбувалось повільно.

3.2 Характеристика перебігу РВІ, залежно від віку дітей за шкалою Vezikari

3.2.1 Особливості клінічного перебігу ротавірусної інфекції у дітей різного віку

Вивчивши особливості перебігу РВІ у дітей, залежно від ступеня важкості, ми з'ясували особливості перебігу цієї інфекції у дітей різних вікових груп. Оскільки клінічні прояви мали ряд відмінностей, залежно від віку дітей, всі хворі були розподілені на три групи.

До першої групи ввійшли 52 дитини (38,8 %) першого року життя, до другої – 36 дітей (26,9 %) від 1 до 2 років, третю групу склали 46 дітей (34,3 %) від 2 до 4 років.

У дітей всіх вікових груп найчастіше РВІ перебігала у вигляді середнього ступеня важкості.

Важкий ступінь захворювання реєструвався у дітей всіх вікових груп, причому у дітей молодше 2 років він зустрічався в 1,8 разів частіше, ніж у дітей віком від 2 до 4 років (табл.3.10).

Розподіл хворих на РВІ, залежно від віку та ступеня важкості

Вік	Легкий ступінь (n=41)		Середній ступінь (n=60)		Важкий ступінь (n=33)		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3 міс – 1 рік	15	28,8	25	48,1	12	23,1	52	38,8
Від 1 до 2р.	8	22,2	19	52,8	9	25	36	26,9
Від 2 до 4р.	18	39,1	16	34,8	12	26,1	46	34,3
Всього	41	30,6	60	44,8	33	24,6	134	100

Коли в патологічний процес втягувались нижні відділи ШКТ, тобто мав місце гастроентероколіт, то майже половину зареєстрованих випадків становили діти першого року життя – 21 хворий (48,84 %), що може бути пов'язано зі зниженою функціональною активністю нормальної мікрофлори. Зі збільшенням віку дитини, частка даної топічної форми зменшувалась.

РВІ у дітей різного віку перебігала з певною топікою враження ШКТ. Так, ентерит однаково часто реєструвався у дітей першого року життя та у дітей до 2 років (40 %), натомість з віком частота даної топічної форми зменшувалась у дітей віком від 2 до 4 років вона складала вдвічі менший відсоток.

Гастроентерит зустрічався у всіх вікових групах, найбільшу питому вагу даної форми мали діти віком 2-4 роки – 35 дітей, що становило 40,7 %. Отже, у дітей першого року життя серед топічних форм переважав гастроентероколіт (48,8 %), у віковій групі від 1 до 2 років на першому місці реєструвався ентерит (40 % дітей), а діти старшої вікової групи (віком від 2 до 4 років) мали найбільшу питому вагу гастроентериту – 40,7% (табл. 3.11).

**Розподіл хворих на РВІ залежно від віку та рівня враження
шлунково-кишкового тракту**

Вікова група	ентерит		гастро-ентерит		гастро-ентероколіт		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс	%	абс	%	абс	%			
Від 3 міс до 12 міс.(n=52)	2	40	29	33,7	21	48,8	>0,05	>0,05	>0,05
від 1 до 2р. (n=36)	2	40	22	25,6	12	27,9	>0,05	>0,05	>0,05
від 2 до 4р. (n=46)	1	20	35	40,7	10	23,3	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між ентеритом та гастроентеритом;
2. P₁₋₃ – різниця показників між ентеритом та гастроентероколітом;
3. P₂₋₃ – різниця показників між гастроентеритом та гастроентероколітом.

Клінічний перебіг РВІ у хворих різних вікових груп мав свої особливості.

У всіх вікових групах дітей початок РВІ був переважно гострий, але у 1/3 хворих віком до 1 року частіше, ніж в інших вікових групах, спостерігався поступовий розвиток захворювання.

У дітей усіх вікових груп захворювання частіше розпочиналось із підйому температури, рідше – блювання. Слід зазначити, що вже до кінця першої доби хвороби більшість дітей мали всі основні симптоми захворювання, але у дітей першого року життя частіше (21,2 %), ніж у старших дітей (17,4 %), спостерігали діарею, як перший симптом захворювання (табл.3.12).

**Частота основних клінічних симптомів початкового періоду РВІ,
залежно від віку хворих дітей**

Симптоми	Вік						P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	з 3 міс до 12 міс. (n=52)		від 1 до 2 р. (n=36)		від 2 до 4 р. (n=46)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Початок захворювання									
гострий	36	69,2	25	69,4	37	80,4	>0,05	>0,05	>0,05
поступовий	16	30,8	11	30,6	9	19,6	>0,05	>0,05	>0,05
Перший симптом захворювання									
температура	23	44,2	18	50	26	56,2	>0,05	>0,05	>0,05
блювання	18	34,6	11	30,6	12	26,1	>0,05	>0,05	>0,05
діарея	11	21,2	7	19,4	8	17,4	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між віковою групою від 3 міс – до 1 року та від 1 до 2 років;
2. P₁₋₃ – різниця показників між віковою групою в від 3 міс – до 1 року та від 2 до 4 років;
3. P₂₋₃ – різниця показників між віковою групою від 1 до 2 років та від 2 до 4 років.

З'ясувавши особливості клінічної маніфестації РВІ у дітей різного віку, ми поставили собі за мету, проаналізувати клінічний перебіг інфекції в залежності від віку з використанням шкали Vezikari (табл. 3.13). Діти першого року життя заслуговують найбільшої уваги, адже перенесена у такому віці РВІ, за даними літератури, може негативно вплинути на подальше становлення ферментних систем ШКТ та нанести непоправної шкоди мікробній екосистемі кишечника [79]

**Клінічна симптоматика РВІ у різних вікових групах дітей за шкалою
Vezikari**

Критерій	Вікова група		з 3 міс до 12 міс. (n=52)		від 1 до 2 р. (n=36)		від 2 до 4 р. (n=46)	
	абс	%	абс	%	абс	%		
1	2	3	4	5	6	7		
Гіпертермія:								
35,8-37,2°C – 1 б	40	76,9**	24	66,7**	28	60,9*		
37,3-38,5°C – 2 б	5	9,62	5	13,9	7	15,2		
38,5 °C і >– 3 б	7	13,5	7	19,4	11	23,9		
Тривалість блювання								
відсутнє	2	3,85	2	5,6	1	2,2		
1 день – 1 б	32	61,5*	19	52,8	28	60,9*		
2 дні – 2 б	15	28,8	12	33,3	10	21,7		
3 дні – 3 б	3	5,77	3	8,3	7	15,2		
Максимальна кількість епізодів блювання								
відсутнє	2	3,85	2	5,6	1	2,2		
0-1 – 1 б	40	76,9**	19	52,8	30	65,2*		
2-4 – 2 б	7	13,5	8	22,2	9	19,6		
5 і більше – 3 б	3	5,8	7	19,4	6	13		
Тривалість діареї								
1-4 дні -1 б	36	69,3	27	75*	36	78,3*		
5 днів – 2 б	11	21,2	6	16,7	4	8,7		
6 і більше днів – 3 б	5	9,62*	3	8,3	6	13		
Максимальна кількість випорожнень на добу:								
1-3 -1 б	13	25	11	30,6	17	37		
4-5 – 2 б	9	17,3	15	41,7	13	28,3		
6 і більше – 3 б	30	57,7*	10	27,8	16	34,8		

1	2	3	4	5	6	7
Ексикоз:						
Немає – 1 б	39	75**	25	69,4**	33	71,7*
1-5% – 2 б	13	25	9	25	13	28,3
5% і більше – 3 б	0	0	2	5,6	0	0

Примітки:

1. * $p < 0,05$ – різниця достовірна між клінічними проявами у віковій групі дітей;
2. ** $p < 0,01$ – різниця достовірна між клінічними проявами у віковій групі дітей.

В клінічній картині РВІ у дітей віком від 3 місяців до 1 року ми спостерігали температурну реакцію, блювання та діарею, тобто мали місце всі кардинальні симптоми РВІ. Гіпертермія, як захисна реакція організму була присутньою у 100 % дітей даної вікової групи. У переважної більшості – 40 хворих (76,9 %) температура тіла не перевищувала 37,2°C, лихоманка в межах 37,3-38,5°C була зареєстрована лише у 5 дітей (9,62 %), а гіпертермія вище 38,5°C мала місце у 7 хворих першого року життя, що складало 13,5 %. Отже, достовірно частіше у дітей віком до 1 року ми відмічали субфебрильну температуру тіла в порівнянні з іншими видами лихоманки ($p < 0,01$). Блювання, як один з провідних симптомів РВІ було відсутнім лише у 2 дітей наймолодшої вікової групи (3,85 %). Щодо тривалості блювання, то достовірно частіше у даній віковій групі реєструвались діти, які блювали протягом 1 дня (61,5 %), в порівнянні з двох- та трьохденним блюванням ($p < 0,05$). Блювання при РВІ може бути одно- або багаторазовим, так у дітей першого року життя ми спостерігали здебільшого одноразове блювання – 76,9 %, причому з достовірною різницею в порівнянні з двома і більше епізодами на добу ($p < 0,05$). Діарейний синдром у дітей віком до 1 року проявлявся збільшенням частоти випорожнень та зміною їх консистенції. У переважної кількості дітей діарея спостерігалась впродовж перших чотирьох днів з початку захворювання (36

дітей – 69,3 %), 5-6 днів діарейний синдром утримувався у 11 дітей, що складало 21,2 %, та лише у 5 дітей першого року життя (9,62 %) діарея тривала 6 та більше днів. Але, не зважаючи на відносно нетривалий діарейний синдром, у даній віковій групі хворих достовірно частіше відмічалась висока кратність випорожнень ($p < 0,05$) на добу, адже 30 дітей даної вікової групи (57,7 %) мали 6 і більше епізодів дефекації на добу. Ексикоз як один з провідних критеріїв важкості інфекції був відсутнім у основної маси дітей віком до 1 року, спостерігався він лише у $\frac{1}{4}$ дітей даної вікової групи, причому втрата маси тіла не перевищувала 5 %.

Діти віком 1-2 роки складали значний відсоток у групі досліджуваних пацієнтів. Як і у дітей до року, в даній віковій групі також спостерігалась невисока температурна реакція: температуру тіла 35,8-37,2°C мала переважна більшість обстежених – 24 дитини (66,7 %). Блювання у дітей даної групи здебільшого відмічалось в перший день захворювання 19 хворих – 52,8 %, дві доби блювання мало місце у 12 пацієнтів (33,3 %), а у 3 хворих (8,3 %) блювання спостерігалось протягом 3 і більше діб. У половини хворих (19 дітей – 52,8 %) відмічався один епізод блювання на добу, діти, які мали 3 і більше епізодів блювання на добу складали 19,4% (7 хворих). 75 % обстежених дітей віком 1-2 роки мали діарейний синдром впродовж перших 3-4 днів з початку хвороби і лише у 3 хворих – 8,3 % він продовжувався більше 6 днів. Максимальна кількість випорожнень на добу в даній віковій категорії була наступною: 1-3 епізоди дефекації на добу мали 11 дітей – 30,6 %, 4-5 епізодів – 15 дітей, що складало 41,7 %, а 6 і більше епізодів випорожнень мали 10 дітей 27,8 %. Ексикоз був відсутнім у 25 хворих (69,4 %), зневоднення I ступеня спостерігали у 9 дітей (25 %), а у 2 пацієнтів – 5,6 % мав місце II ступінь ексикозу, причому втрата маси тіла більше 5 % спостерігалась лише в даній віковій групі.

Вікова група, яка включала дітей віком від 2 до 4 років мала аналогічні з попередніми віковими групами тенденції в перебігу ротавірусної інфекції щодо температури тіла та блювання (див.табл. 3.13), але відрізнялась меншою

тривалістю діарейного синдрому: у 78,8 % (36 обстежених) достовірно частіше відмічали діарею протягом перших чотирьох діб від початку захворювання ($p < 0,05$) в порівнянні з більш тривалішою нормалізацією консистенції випорожнень. У третини дітей даної вікової групи відмічалась велика кратність випорожнень (6 і більше епізодів), у інших 2/3 дітей максимальна кількість актів дефекації становила від 1 до 5 разів на добу. Стосовно ексикозу, то він був відсутнім у 71,7 % дітей віком від 2 до 4 років.

Проаналізувавши особливості перебігу РВІ в окремих вікових групах дітей, ми проаналізували тривалість основних симптомів РВІ в залежності від віку (табл.3.14).

Таблиця 3.14

**Середня тривалість основних симптомів РВІ в залежності від віку дітей
($M \pm m$, дні)**

Симптом РВІ	з 3 міс до 12 міс.(n=52)	Від 1 до 2 р. (n=36)	Від 2 до 4 р. (n=46)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
блювання	1,33±0,18	1,6±0,18	1,98±0,17	>0,05	<0,05	>0,05
діарея	3,8±0,2	2,8±0,25	3,7±0,23	<0,05	>0,05	<0,05
гіпертермія	2,35±0,21	2,5±0,26	2,5±0,23	>0,05	>0,05	>0,05
катаральні явища	1,92±0,16	2,08±0,2	1,33±0,18	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

1. P_{1-2} – різниця показників між віковою групою від 3 міс – до 1 року та від 1 до 2 років;
2. P_{1-3} – різниця показників між віковою групою в від 3 міс – до 1 року та від 2 до 4 років;
3. P_{2-3} – різниця показників між віковою групою від 1 до 2 років та від 2 до 4 років.

Як видно з таблиці 3.14, у дітей до одного року середня тривалість блювання становила 1,33±0,18 доби, у дітей віком 1-2 роки – 1,6±0,18 діб,

натомість у вікової групи дітей 2-4 років тривалість блювання була достовірно довшою $1,98 \pm 0,17$ діб ($p < 0,05$) в порівнянні з дітьми наймолодшої вікової групи.

Діарейний синдром був достовірно довшим у дітей першого року життя – $3,8 \pm 0,2$ доби в порівнянні з іншими віковими групами ($p < 0,05$).

Тривалість температурної реакції (в добах) практично не відрізнялась у всіх порівнюваних групах дітей (див.табл.3.14).

Катаральні явища у вигляді незначної закладеності носу, першіння в горлі та помірної гіперемії зіву тривали в середньому близько 2 доби, найтриваліше вони реєструвались у дітей віком від 1 до 2 років – $2,08 \pm 0,18$ діб в порівнянні з дітьми віком від 2 до 4 років ($p < 0,05$).

3.2.2 Лабораторні показники та показники концентрації ротавірусних антигенів у дітей різного віку з РВІ

Для оцінки вікових особливостей основних лабораторних показників при РВІ ми проаналізували гемограми та копроцитограми обстежених дітей.

Рівень гемоглобіну у дітей різного віку коливався в межах 90-127 г/л, найнижчий середній рівень гемоглобіну зафіксували у дітей віком від 1 до 2 років – $109,4 \pm 2,2$ г/л, що відповідає ЗДА I ступеня, найвищий у дітей старшої вікової групи – $114,6 \pm 1,5$ г/л.

РВІ у всіх вікових групах дітей перебігала на фоні нормального вмісту лейкоцитів. Зміни в лейкоцитарній формулі характеризувались збільшенням кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів в порівнянні з віковою нормою, причому зі зростанням віку дітей, спостерігали достовірно вищу ($p < 0,05$) їх кількість (див.табл 3.15). Середній вміст лімфоцитів у дітей першого року життя становив $45,06 \pm 3,01$ %, у дітей віком від 1 до 2 років – $41,1 \pm 2,82$ %, у дітей найстаршої вікової групи - $27,4 \pm 2,43$ %, причому у дітей віком від 2 до 4 років даний показник був достовірно нижчий у порівнянні з іншими віковими групами дітей ($p < 0,05$).

ШОЕ була найвищою у дітей вікової групи 2-4 роки і складала $10 \pm 1,05$

мм/год, для порівняння у дітей віком від 1 до 2 років даний показник становив $7,5 \pm 0,69$ мм/год ($p < 0,05$).

Основні показники загального аналізу крові наведені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Показники периферичної крові у хворих різного віку з РВІ

показник	Від 3 міс до 1 р. (n=52)	Від 1 до 2 р. (n=36)	Від 2 до 4 р. (n=46)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
<i>Гемоглобін, г/л</i>	111,9±1,8	109,4±2,2	114,6±1,5	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Лейкоцити, 10⁹/л</i>	8,08±0,49	7,3±0,48	8,0±0,44	>0,05	>0,05	>0,05
Формула крові (%)						
<i>Еозинофіли</i>	0,73±0,21	0,36±0,12	0,59±0,17	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Паличкоядерні нейтрофіли</i>	6,98±0,49	7,3±0,48	8,0±0,44	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Сегментоядерні нейтрофіли</i>	40,29±2,77	42,56±3,01	55,41±2,27	>0,05	<0,05	<0,05
<i>Лімфоцити</i>	45,06±3,01	41,1±2,82	27,4±2,43	>0,05	<0,05	<0,05
<i>Моноцити</i>	4,75±0,38	6,78±1,91	4,5±0,45	>0,05	>0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	7,81±1,03	7,5±0,69	10±1,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між віковою групою від 3 міс – до 1 року та від 1 до 2 років;
2. P₁₋₃ – різниця показників між віковою групою в від 3 міс – до 1 року та від 2 до 4 років;
3. P₂₋₃ – різниця показників між віковою групою від 1 до 2 років та від 2 до 4 років.

ШОЕ була найвищою у дітей вікової групи 2-4 роки і складала $10 \pm 1,05$ мм/год, для порівняння у дітей віком від 1 до 2 років даний показник

становив $7,5 \pm 0,69$ мм/год ($p < 0,05$).

Отже, гемограма дітей різного віку характеризувалась помірними запальними змінами у вигляді збільшення кількості нейтрофілів в лейкоцитарній формулі, крім того, відмічався знижений вміст лімфоцитів та незначно прискорена ШОЕ. Найбільш виразно це прослідковувалось у дітей віком від 2 до 4 років в порівнянні з більш молодшими віковими групами.

З'ясувавши дані гемограми, ми провели аналіз копрологічних даних. Аналіз показників копроциторгами дозволив виявити наявність функціональних порушень верхніх відділів ШКТ. Ці зміни характеризувались наявністю в калі у більшій частині хворих неперетравлених рештків їжі у вигляді нейтрального жиру, клітковини та крохмалю, тобто мав місце синдром мальабсорбції та мальдигестії.

Стеаторея (наявність нейтрального жиру у випорожненнях) була зафіксована у всіх обстежених дітей, але з віком її вираженість зменшувалась: так у дітей першого року життя нейтральний жир виявлено у 46 хворих (88,5 %), серед дітей 1-2 років у 30 (83,3 %), у віковій групі 2-4 роки його кількість зменшилась і склала 69,4 % (32 пацієнтів), причому різниця була статистично значимою у порівнянні з дітьми першого року життя ($p < 0,05$).

Амілорея (наявність неферментованого крохмалю) теж спостерігалась у дітей різного віку. Найбільш яскраво вона виявлялась у дітей віком 1-2 роки – 52,7 % (19 хворих), мінімальна кількість крохмалю у випорожненнях була у найменшій віковій групі – 28,8 % (15 хворих). Щодо клітковини, то найбільша її кількість була у дітей 1-2 років життя – 61,1 % (22 хворих), а от найменше її було у випорожненнях дітей першого року життя – 23 дитини (44,2 %), що скоріш за все пояснюється особливостями харчування даної групи дітей. Слиз був виявлений у дітей всіх порівнюваних груп, однак найбільший його вміст був зафіксований у дітей першого року життя – 92,3 % – 48 дітей. У переважної кількості дітей усіх вікових груп спостерігали нормальний вміст лейкоцитів у випорожненнях (табл. 3.16).

Показники копроцитограми у хворих різного віку з РВІ

показник	Від 3 міс до 1 р. (n=52)		Від 1 до 2 р. (n=36)		Від 2 до 4 р. (n=46)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс	%	абс	%	абс	%			
Нейтральний жир	46	88,5	30	83,3	32	69,4	>0,05	<0,05	>0,05
Крохмал	15	28,8	19	52,7	20	43,5	>0,05	>0,05	>0,05
Клітковина	23	44,2	22	61,1	26	56,5	>0,05	>0,05	>0,05
Слиз	48	92,3	32	88,9	39	84,8	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити									
0-10 в п/з	40	76,9	26	72,2	36	78,3	>0,05	>0,05	>0,05
10-20 в п/з	9	17,3	5	13,9	4	8,7	>0,05	>0,05	>0,05
Більш 20 в п/з	3	5,8	5	13,9	6	13	>0,05	>0,05	>0,05
Еритроцити	1	1,9	2	5,5	-	-	>0,05	-	-

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між віковою групою від 3 міс – до 1 року та від 1 до 2 років;
2. P₁₋₃ – різниця показників між віковою групою в від 3 міс – до 1 року та від 2 до 4 років;
3. P₂₋₃ – різниця показників між віковою групою від 1 до 2 років та від 2 до 4 років.

Підвищений вміст лейкоцитів в копроцитограмі (більше 10 в п/з) мав місце у 23,1 % дітей першого року життя, у 27,8 % хворих віком від 1 до 2 років та у 21,7 % дітей віком 2-4 роки, тобто запальні зміни були виражені найбільше у дітей віком 1-2 роки. Еритроцити як маркер гемоколіту були присутні в копрограмі дітей віком до 2 років, та не зустрічались у старшому віці (див. табл. 3.16).

Результати копрограми свідчили про порушення травлення жирів та вуглеводів, що відображує функціональні порушення підшлункової залози та недостатність жовчовиділення.

Вивчивши вікові особливості гемограми та копроцитограми при РВІ, ми оцінили концентрацію ротавірусного антигену (ІФА), яка характеризує кількість вірусу у випорожненнях дітей різного віку.

Так, найменша кількість ротавірусного антигену (в одиницях оптичної щільності) у випорожненнях була зафіксована у дітей першого року життя — $2,73 \pm 0,17$, у дітей віком від 1 до 2 років вона становила — $2,41 \pm 0,21$, а найвищі показники кількості антигенів були у дітей вікової групи 2-4 роки — $2,97 \pm 0,18$, причому різниця була достовірною у порівнянні з дітьми віком від 1 до 2 років ($p < 0,05$).

Зменшення концентрації ротавірусного антигену означає елімінацію вірусу з кишечника, тому ми проаналізували даний показник в динаміці на 1-2 добу та на 5-6 день хвороби у 31 дитини з РВІ (рис. 3.6).

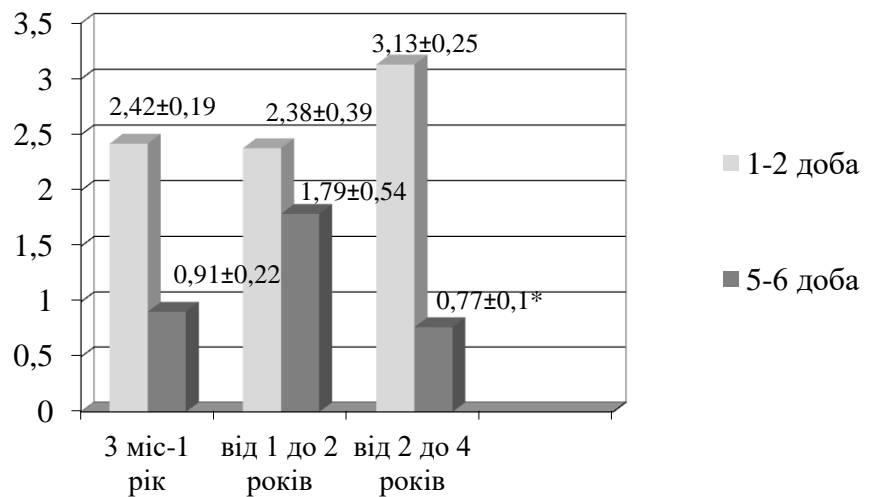


Рис. 3.6. Концентрація ротавірусного антигену у випорожненнях хворих різного віку з РВІ на початку хвороби та в динаміці на 5-6 добу.

Примітка. * — $p < 0,001$ — різниця достовірною між показниками дітей вікової групи 1-2 роки та 2-4 роки.

Як видно з рисунку 3.6, у хворих всіх вікових груп на 5-6 добу хвороби

зменшувалось виділення вірусу з випорожненнями. Так, кількість ротавірусного антигену у дітей першого року життя на 5-6 добу РВІ становила $0,91 \pm 0,22$, у дітей віком від 1 до 2 років вона складала – $1,79 \pm 0,54$, а от у старшої групи дітей становила лише $0,77 \pm 0,1$, тобто була найменшою, причому різниця була достовірною у порівнянні з дітьми віком 1-2 роки ($p < 0,001$).

Отже, з отриманих нами даних можна зробити висновок, що найшвидше елімінація ротавірусу з кишечника відбувалась у дітей віком від 2 до 4 років, у дітей більш молодших вікових груп даний процес відбувався повільніше, причому найдовше вірус виділявся з кишечника у дітей віком від 1 до 2 років.

Таким чином, вивчивши клініко-лабораторні особливості перебігу РВІ та залежність від віку хворих дітей, встановили:

Перебіг РВІ у дітей від 3 місяців до 1 року характеризувався тим, що початок захворювання здебільшого був гострий, розпочинався з підвищення температури, та вже до кінця першої доби приєднувались інші симптоми захворювання, такі як блювота та діарея. У період розпалу 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 блювота зникали вже до 3 доби захворювання, діарея тривала від 5 до 10 днів. Такі діти мали переважно середній ступінь важкості хвороби у вигляді гастроентериту, що перебігав на фоні слабковиражених ознак токсико-ексикозу. Діти цієї вікової групи переважно знаходились на грудному вигодовуванні. У невеликої кількості дітей віком до 1 року початок захворювання був поступовим. Всі симптоми хвороби наростали поступово до 3 – 5 доби. В період розпалу температура була переважно субфебрильною, блювота 1-2 разів на добу, на перший план виходив діарейний синдром з частотою випорожнень більше 10 разів на добу. 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. Такі діти

переважно мали штучне та змішане вигодовування. У дітей до року були більш виражені, ніж у дітей інших вікових груп, диспепсичні прояви. Так, типовим було бурчання в животі та його здуття, випорожнення були пінисті з домішками зелені та слизу. Тривалість діареї часто подовжувалась за рахунок розвитку синдрому мальабсорбції і була достовірно довшою, ніж у дітей старших вікових груп. Більше ніж у 50 % дітей диспепсичний синдром поєднувався з враженням ВДШ та розвитком катарального синдрому. Захворювання перебігало без суттєвих змін з боку загального аналізу крові. В копроцитограмі була виражена стеато- та амілорея, у більшості хворих наявний слиз та частіше, ніж у інших вікових групах, були ознаки помірних запальних змін у кишечнику у вигляді підвищеного рівня лейкоцитів.

Елімінація ротавірусу з кишечника була повільною.

Термін перебування в стаціонарі у дітей від 3 місяців до 1 року тривав $5,63 \pm 0,23$ доби, що дещо довше, ніж у дітей більш старшого віку.

Група дітей віком від 1 до 2 років. Для них характерний переважно середній ступінь важкості хвороби та враження ШКТ у вигляді гастроентериту. Типовим був гострий початок з розвитком основних симптомів захворювання вже до кінця першої доби. Захворювання супроводжувалось субфебрильною та фебрильною температурою, 1-2 кратним 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. Тривалість цих симптомів коротша, ніж у дітей до року. Загальний аналіз крові без суттєвих змін, що характерно для вірусної інфекції, але зі збільшенням кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів в порівнянні з віковою нормою, а також з низьким рівнем гемоглобіну в периферичній крові. Копроцитограма характеризувалась змінами з боку травлення у вигляді стеато-, амілореї, наявністю у випорожненнях слизу, ознаки запалення були найбільш виражені в даній

групі дітей. Зустрічався гемоколіт. Виділення вірусу продовжувалось на 5-6 добу хвороби. Тривалість перебування в стаціонарі склала $5,22 \pm 0,28$ доби.

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 з маніфестацією основних симптомів вже до кінця першої доби. Так, період розпалу характеризувався переважно субфебрильною температурою. блювання спостерігалось в перші дні хвороби та виникало 1-2 рази на добу. У третини дітей даної вікової групи відмічалась велика кратність випорожнень (6 і більше епізодів), у інших 2/3 дітей максимальна кількість актів дефекації становила від 1 до 5 разів 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. В загальному аналізі крові у дітей даної групи мали місце зміни у вигляді підвищеного вмісту нейтрофілів та зниженого вмісту лімфоцитів в порівнянні з віковою нормою, а також зафіксована найвища ШОЕ. В копроцитограмі зміни, характерні для синдрому мальабсорбції зберігались, але їх вираженість була меншою ніж у дітей більш раннього віку. Запальні зміни в кишечнику були не вираженими. Елімінація вірусу в даній віковій групі наступала найшвидше, а тривалість захворювання була $5,23 \pm 0,23$ доби, що менше, ніж у дітей інших вікових груп.

3.3 Зміни загального рівня мікробних метаболітів та концентрацій окремих летких жирних кислот у дітей з РВІ

При гострих кишкових інфекціях, зокрема при РВІ порушується мікробіоценоз кишечника та виникає метаболічний дисбаланс по відношенню до основних кишкових метаболітів – летких жирних кислот (ЛЖК). Встановлено, що при ГКІ порушується процес утворення, всмоктування і утилізації ЛЖК, тому загальна концентрація і співвідношення окремих жирних кислот змінюється [6, 59, 106]. Відхилення від норми рівня даних метаболітів можуть слугувати маркером порушень кишкової мікрофлори у дітей з РВІ [127].

Для визначення метаболічної активності мікрофлори та оцінки метаболічно-енергетичних процесів в просвіті кишечника були вивчені основні активні метаболіти – леткі жирні кислоти (масляна, пропіонова та валеріанова кислоти) у 31 дитини з РВІ за допомогою газово-рідинної хроматографії випорожнень, на початку захворювання (1-2 доба хвороби) та в динаміці на 5-6 день лікування. Контрольну групу склали 33 здорових дітей, порівнюваних за віком та статтю.

В процесі проведення наукового дослідження виявили зміни в концентрації основних ЛЖК у хворих на РВІ у порівнянні зі здоровими дітьми.

У дітей основної групи був знижений як загальний рівень ЛЖК, так і вміст окремих жирних кислот, тобто мало місце виснаження сумарного пулу мікробних метаболітів. У здорових дітей загальний рівень ЛЖК становив - $0,803 \pm 0,340$ мг/мл, а у дітей з РВІ - $0,048 \pm 0,008$ мг/мл ($p < 0,05$), тобто був достовірно нижчим. Таким чином, можна зробити висновок, що при РВІ знижується загальна концентрація ЛЖК у хворих, що приводить до зниження енергоживлення ентероцитів та відповідно до порушень регуляції абсорбції натрію на мембранному рівні, а, отже, сприяє тривалому діарейному синдрому при РВІ (табл. 3.17).

Загальний рівень та концентрація окремих ЛЖК у копрофільтратах здорових дітей та дітей з РВІ на 1-2 добу хвороби($M\pm m$)

ЛЖК (мг/мл)	Контрольна група (n=33)	Основна група (n=31)	p
Загальний рівень ЛЖК	0,803±0,340	0,048±0,008	<0,05
Масляна кислота (C4)	0,69±0,33	0,017±0,005	<0,05
Пропіонова кислота(C3)	0,64±0,02	0,0267±0,006	<0,001
Валеріанова кислота (C5)	0,048±0,003	0,041±0,007	>0,05

Примітка. $p<0,05$ – показник статистично значимої різниці між вмістом загального рівня ЛЖК, масляної, пропіонової та валеріанової кислот у дітей контрольної та основної групи.

Як відомо, масляна кислота (C4) являється енергосубстратом для епітеліоцитів товстої кишки, і її показники характеризують стан слизової оболонки кишечника [66, 54]. Абсолютні концентрації масляної кислоти у копрофільтратах хворих дітей на початку хвороби були значно знижені, що свідчить про порушення метаболічних процесів на рівні колоноцитів та розвиток дистрофії слизової оболонки за рахунок енергодефіциту, адже, рівень масляної кислоти у дітей в гострий період РВІ становив лише $0,017\pm 0,005$ проти $0,69\pm 0,33$ мг/мл у здорових дітей ($p<0,05$).

При оцінці рівня пропіонової кислоти (C3), продуцентами якої являються *Veilonella*, *Propionobacteriam*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* у більшості дітей відмічалось зниження останньої відносно показників даної кислоти у дітей контрольної групи: у дітей з РВІ концентрація пропіонової кислоти становила $0,0267\pm 0,006$ мг/мл, а в дітей контрольної групи –

0,640±0,02 мг/мл, тобто, у хворих дітей відмічалось різке зниження концентрації даної кислоти у випорожненнях ($p < 0,001$). Дані зміни свідчать про зміну метаболізму на рівні слизової оболонки кишечника у вигляді порушення мікроциркуляції та трофічних процесів.

Що стосується валеріанової кислоти, яку продукують *Clostridium*, *Megasphaera*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, то її концентрація у дітей з РВІ становила 0,041±0,007, а у здорових – 0,048±0,003 мг/мл, статистично значимої різниці в концентрації даної кислоти в здорових дітей та хворих на РВІ ми не відмічали (див. табл. 3.17.).

Особливості взаємозв'язків різних метаболітів в структурі ЛЖК, що відображають біохімічну активність мікрофлори кишечника були досліджені з допомогою кореляційного аналізу. При порівняльному аналізі системи кореляційних взаємозв'язків у здорових і хворих дітей встановлено, що в обох групах вміст загального рівня ЛЖК в копрофільтратах позитивно взаємозв'язаний з абсолютною концентрацією масляної кислоти ($r=0,917$ $p < 0,01$ і $r=0,503$ $p < 0,01$, відповідно для здорових і хворих дітей). Але тільки у дітей з РВІ виявлений прямий кореляційний зв'язок між загальним вмістом ЛЖК та абсолютною концентрацією пропіонової кислоти ($r=0,654$ $p < 0,01$), у здорових дітей такий кореляційний зв'язок був відсутнім. Тобто, при РВІ збільшується роль пропіонової кислоти у формуванні сумарного пулу ЛЖК за рахунок збільшення активності її продуцентів *Veilonella*, *Propionobacteriam*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, які, як відомо, є облигатними представниками анаеробної мікрофлори, що формує приєпітеліальний (глибокий) шар біоплівки кишечника. Таким чином, при РВІ шари біоплівки, обернені до просвіту кишечника пошкоджуються, натомість відмічається проліферація приєпітеліального шару, що свідчить про дисбаланс кишкової мікрофлори на тлі РВІ у дітей.

В процесі лікування (на 5-6 добу) ми повторно визначили вміст метаболітів та кореляційні зв'язки між основним метаболітами у дітей з РВІ (табл. 3.18).

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

Показник (мг/мл)	Контрольна група (n=33)	Основна група на 1- 2 добу хвороби (n=31)	Основна група на 5- 6 добу хвороби (n=31)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Загальний рівень ЛЖК	0,803± 0,34	0,048± 0,008	0,082± 0,0064	<0,01	<0,01	<0,05
Масляна кислота (С4)	0,69± 0,33	0,017± 0,005	0,032± 0,0042	<0,05	>0,05	<0,05
Пропіонова кислота(С3)	0,640± 0,02	0,0267± 0,006	0,039± 0,0047	<0,001	<0,001	>0,05
Валеріанова кислота (С5)	0,048± 0,003	0,041± 0,007	0,011± 0,0027	>0,05	<0,01	<0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей контрольної та основної групи на 1-2 добу хвороби;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей контрольної та основної групи на 5-6 добу хвороби;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей основної групи на 1-2 добу та 5-6 добу хвороби.

З'ясувалось, що концентрація ЛЖК в кишечнику при РВІ на 5 добу лікування достовірно збільшилась і становила – 0,082±0,0064 мг/мл, (p<0,05), що є гарною прогностичною ознакою відновлення нормальних метаболічних процесів в кишечнику, але даний показник все ж таки був достовірно нижчим ніж у здорових дітей, тобто до 5-6 доби при РВІ метаболічні процеси в просвіті кишечника почали відновлюватись, але не в повному обсязі.

Концентрація масляної кислоти до 5-6 доби підвищувалась незначно і становила $0,032 \pm 0,0047$ мг/мл, причому різниця в її концентрації на початку хвороби та в динаміці захворювання була достовірною ($p < 0,05$). Однак, показник масляної кислоти на 5-6 добу РВІ був нижчим ніж у контрольної групи дітей, де складав – $0,690 \pm 0,33$ мг/мл.

Таким чином, в динаміці хвороби при РВІ рівень основного метаболіту кишкової мікрофлори – масляної кислоти, на долю якої припадає 60-70 % енергозабезпечення колоноцитів, залишався значно нижчим ніж у здорових дітей. Це свідчить про повільне відновлення метаболічних процесів у кишечнику, а також про тривалий енергодефіцит колоноцитів, що в свою чергу сприяє уповільненню репарації слизової оболонки кишечника. Крім того, повільне наростання концентрації масляної кислоти в динаміці хвороби означає дефіцит мікроорганізмів-продуцентів, до яких належать: *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Megasphaera*, *Clostridium*, *Peptococcus*, які відносяться до облигатної анаеробної флори кишечника.

Вміст пропіонової кислоти в динаміці захворювання, в порівнянні з її концентрацією на початку хвороби, зріс і становив – $0,039 \pm 0,0047$ мг/мл, однак не досягав рівня здорових дітей. Отже, вміст пропіонової кислоти, яка впливає на процеси мікроциркуляції, в процесі лікування збільшувався більш інтенсивно в порівнянні з масляною кислотою.

Концентрація валеріанової кислоти на 5-6 добу хвороби достовірно зменшувалась в порівнянні з 1-2 добою РВІ і становила – $0,011 \pm 0,0027$ мг/мл ($p < 0,05$), що свідчить про поглиблення дефіциту основних субстратів та продуцентів (*Peptostreptococcus*, *Peptococcus*) даної кислоти в процесі захворювання.

Таким чином, при РВІ ми спостерігали підвищення концентрації масляної та пропіонової ЛЖК та загального рівня мікробних метаболітів на 5-6 добу хвороби. Причому жоден з показників на даний термін хвороби не досягнув рівня нормативних значень здорових дітей. Найшвидше

відновлювався вміст пропіонової кислоти, концентрація масляної кислоти наростала дуже повільно, підтримуючи енергодефіцит слизової оболонки. Що стосується валеріанової кислоти, то її концентрація з тривалістю хвороби навпаки зменшувалась, а це може вказувати на подальше поглиблення дефіциту мікроорганізмів - продуцентів на тлі РВІ.

Проаналізувавши різниці концентрацій основних ЛЖК та їх загального рівня на 5-6 добу хвороби, ми повторно вивчили кореляційні зв'язки між окремими ЛЖК.

Так, в динаміці зберігався прямий кореляційний зв'язок між загальною концентрацією основних ЛЖК та абсолютними концентраціями масляної та пропіонової кислот ($r=0,568$ $p<0,01$ $r=0,771$ $p<0,01$ відповідно). Крім того, в процесі лікування ми виявили зворотну кореляцію між абсолютною концентрацією масляної та валеріанової кислот ($r=-0,383$ $p<0,05$), тобто різке збільшення концентрації масляної кислоти уповільнює відновлення вмісту валеріанової кислоти чим створює несприятливі умови для репарації слизової оболонки кишечника та відновлення метаболічних процесів при РВІ.

В процесі наукового дослідження ми порівняли концентрацію окремих жирних кислот в залежності від ступеня важкості РВІ (Додаток В.).

Загальний рівень ЛЖК був знижений у дітей з різними ступенями важкості інфекції. Найнижчий рівень метаболітів був зафіксований при середньому ступені РВІ і становив $0,038\pm 0,008$ мг/мл, причому він був достовірно нижчим в порівнянні зі здоровими дітьми ($p<0,05$). Достовірної різниці зменшення загального пулу ЛЖК при наростанні важкості РВІ ми не встановили, що дає змогу вважати що ступінь важкості інфекції не відіграє вагомій ролі в активності мікробної мікрофлори і при РВІ пул ЖК буде зменшуватись при будь-якій важкості хвороби.

Концентрація масляної кислоти була низькою при усіх ступенях інфекції та достовірно не відрізнялась при різній важкості інфекції (див. Додаток В)

Мінімальний рівень масляної кислоти спостерігався при легкому

ступені важкості РВІ і складав $0,009\pm 0,0023$ мг/мл, з наростанням важкості інфекції зростав рівень масляної кислоти. Так при середньому ступені він становив $0,0124\pm 0,0039$, а при важкому – $0,0404\pm 0,22$ мг/мл, це може слугувати маркером наростання лактазної недостатності при РВІ.

Рівень пропіонової кислоти був найнижчим при середньому ступені захворювання і становив – $0,0204\pm 0,057$ мг/мл, причому він був достовірно нижчим в порівнянні зі здоровими дітьми – $0,64\pm 0,02$ мг/мл ($p<0,05$). Найвищий вміст даної кислоти був зафіксований у дітей з легким перебігом – $0,0385\pm 0,172$ мг/мл, однак він теж був достовірно нижчим в порівнянні з показниками контрольної групи ($p<0,05$).

Вміст валеріанової кислоти був достовірно нижчим у дітей з легким перебігом захворювання і складав $0,0027\pm 0,00028$ у порівнянні з середнім ступенем РВІ, де концентрація даної кислоти становила $0,0059\pm 0,0014$ мг/мл ($p<0,05$).

Вивчивши систему кореляційних зв'язків між різними метаболітами встановили, що у дітей з легким перебігом захворювання спостерігались прямі кореляційні зв'язки між вмістом пропіонової і масляної кислот та загальним вмістом ЛЖК ($r=0,915$ $p<0,01$ та $r=0,707$ $p<0,05$). Аналогічні закономірності прослідковувались і у дітей з середньоважким перебігом захворювання ($r=0,903$ $p<0,01$ та $r=0,618$ $p<0,05$), що свідчить про формування пулу ЛЖК у дітей з легким та середнім ступенем інфекції в основному за рахунок масляної та пропіонової кислот. А от у групі дітей з важким перебігом РВІ мав місце лише прямий кореляційний зв'язок між загальним рівнем ЛЖК та концентрацією масляної кислоти ($r=0,857$ $p<0,05$), а зв'язок з пропіоновою кислотою був відсутнім, що свідчить про зміну субстратів мікробної ферментації, тобто переважання продуцентів масляної кислоти, для яких основним субстратом являється лактоза, яка збільшується при поглибленні лактазної недостатності з наростанням ступеня важкості РВІ

Отже, дані статистичні закономірності дали можливість встановити, що з наростанням важкості РВІ змінюються кореляційні зв'язки між загальним

рівнем ЛЖК та концентраціями окремих жирних кислот.

Дослідивши загальний рівень мікробних метаболітів, зміни концентрації кислот та кореляційні зв'язки при різній важкості РВІ, ми вирішили відслідкувати аналогічні показники в залежності від віку дітей (табл.3.19).

Таблиця 3.19

Загальний рівень та концентрація окремих ЛЖК у копрофільтратах здорових дітей та дітей з РВІ різного віку на 1-2 добу хвороби($M \pm m$)

Показник (мг/мл)	Контрольна група (n=33)	Діти 1 року життя з РВІ (n=8)	Діти старші 1 року з РВІ (n=23)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Загальний рівень ЛЖК	0,803±0,34	0,045±0,0078	0,058±0,025	<0,05	<0,05	>0,05
Масляна кислота (C4)	0,69±0,33	0,019±0,0074	0,042±0,022	<0,05	>0,05	>0,05
Пропіонова кислота(C3)	0,640±0,02	0,022±0,0034	0,013±0,004	<0,05	<0,05	>0,05
Валеріанова кислота (C5)	0,048±0,003	0,0038±0,007	0,0054±0,002	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

1. P_{1-2} – різниця показників у дітей контрольної групи та дітей першого року життя з РВІ;
2. P_{1-3} – різниця показників у дітей контрольної групи та дітей, старших 1 року з РВІ;
3. P_{2-3} – різниця показників у дітей різних вікових груп.

Як видно з таблиці 3.19, загальний рівень та концентрації окремих ЛЖК у дітей різного віку відрізнялись від аналогічних показників здорових дітей. У дітей, незалежно від вікової групи, відмічалось зменшення

концентрацій ЛЖК, як сумарного пулу, так і окремих кислот.

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 – $0,058 \pm 0,025$ мг/мл, причому у всіх дітей загальний рівень ЛЖК був достовірно нижчий ніж у здорових $0,803 \pm 0,34$ мг/мл ($p < 0,05$).

Концентрація масляної кислоти у дітей першого року життя становила $0,019 \pm 0,0074$ і була достовірно нижчою ніж у контрольної групи дітей – $0,69 \pm 0,33$ мг/мл ($p < 0,05$), отже у даної вікової групи дітей мали місце більш виражені процеси енергодефіциту в товстому кишечнику.

Вміст пропіонової кислоти також був нижчим у дітей різного віку в порівнянні з контрольною групою (див.табл.3.19.), 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 $0,013 \pm 0,004$ мг/мл відповідно. Це пояснюється різними видами субстратів ферментації, що залежать від особливостей харчування дітей різних вікових груп.

Найнижчий рівень валеріанової кислоти також був зафіксований у дітей першого року життя – $0,0038 \pm 0,007$, і він статистично значимо відрізнявся від показника даної кислоти у здорових дітей $0,048 \pm 0,003$ мг/мл ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показав, що у дітей обох вікових груп наявні прямі кореляційні зв'язки між рівнем масляної та пропіонової кислоти та загальним рівнем ЛЖК. Так, у дітей першого року життя спостерігалась пряма кореляція між загальним вмістом ЛЖК, пропіоновою та масляною кислотою ($r=0,747$ $p < 0,01$ та $r=0,530$ $p < 0,01$). У дітей віком від 1 року коефіцієнти кореляції між загальним вмістом ЛЖК, пропіоновою та масляною кислотою були наступними: ($r=0,905$ $p < 0,01$ та $r=0,738$ $p < 0,05$). Отже, у дітей з РВІ масляна та пропіонова кислота є основним складовими пулу ЛЖК, і зміна їх окремих концентрацій веде до зміни сумарного рівня кислот в кишечнику.

Визначивши вікові особливості змін концентрацій ЛЖК у дітей, в

процесі наукового пошуку ми проаналізували активність мікробних метаболітів взаємності від моно- чи асоційованої форми РВІ (табл.3.20).

Таблиця 3.20

Загальний рівень та концентрація окремих ЛЖК у копрофільтратах здорових дітей та дітей з різними формами РВІ на 1-2 добу хвороби (M±m)

Показник (мг/мл)	Контрольна група (n=33)	Моно-РВІ (n=18)	Мікст-РВІ (n=13)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Загальний рівень ЛЖК	0,803± 0,34	0,048± 0,012	0,049± 0,012	<0,05	<0,05	>0,05
Масляна кислота (С4)	0,69± 0,33	0,012± 0,003	0,026± 0,127	<0,05	>0,05	>0,05
Пропіонова кислота (С3)	0,640± 0,02	0,033± 0,01	0,019± 0,003	<0,001	<0,001	>0,05
Валеріанова кислота (С5)	0,048± 0,003	0,003± 0,0006	0,0053± 0,001	<0,05	<0,01	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей контрольної групи та дітей з моно- РВІ;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей контрольної групи та дітей з мікст-РВІ;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з моно- та мікст-РВІ.

Як видно з таблиці 3.20, у дітей з мікст-інфекцією були дещо вищі показники загального рівня ЛЖК, масляної та валеріанової кислот в порівнянні з моно-інфекцією. Проте у дітей з моно-інфекцією більшою була концентрація пропіонової кислоти - 0,033±0,01 мг/мл в порівнянні з мікс-РВІ,

при якій вона складала лише $0,019 \pm 0,003$ мг/мл.

Таким чином, ми не відмітили достовірної різниці в концентрації основних мікробних метаболітів між моно- і мікст-інфекцією, що вказує на причину саме вірусної етіології у розвитку дисбалансу та виснаження пулу активних мікробних метаболітів – летких жирних кислот при РВІ у дітей. Хоча, вивчивши кореляційні зв'язки, ми все ж помітили різницю. Так при моно-РВІ відмічалась достовірна кореляція пропіонової ($r=0,976$, $p<0,01$) і масляної кислоти ($r=0,608$, $p<0,01$) з загальним рівнем метаболітів відповідно, однак при поєднаній етіології захворювання втрачався зв'язок загального рівня ЛЖК з пропіоновою кислотою, а залишався тільки з масляною кислотою ($r=0,961$ $p<0,01$), тобто при мікст-РВІ основну частку пулу ЛЖК складала саме масляна кислота, а її зниження в порівнянні з нормативними значеннями приводило до значного порушення метаболічних процесів в кишечнику хворих дітей.

Отже, при РВІ у дітей незалежно від її важкості та форми, відмічається зниження функціональної активності мікробної мікрофлори кишечника, особливо мікроорганізмів-продуцентів активних метаболітів ЛЖК, що характеризується виснаженням загального пулу метаболітів та зменшенням абсолютних концентрацій основних летких жирних кислот, які виконують важливі фізіологічні функції. Крім того, при РВІ виявляється виражений енергодефіцит ентероцитів внаслідок зменшення вмісту масляної кислоти, та порушення мікроциркуляції на рівні слизової оболонки кишечника через дефіцит пропіонової та масляної кислот, що разом приводить до порушення метаболічних процесів в кишечнику при РВІ у дітей.

У дітей як першого року життя, так і старших відмічалось збіднення загального пулу ЛЖК. Крім того, у дітей першого року життя відносні концентрації масляної та валеріанової кислот були нижчими ніж у дітей віком старших 1 року, натомість у дітей старших 1 року відносна концентрація пропіонової кислоти була нижчою ніж у дітей першого року

життя. Виявлені особливості дають змогу зрозуміти, що характер метаболічних процесів залежить від основних продуцентів ЛЖК та відповідно до характеру ферментуючих субстратів. У дітей першого року життя не завершений процес колонізації кишечника облігатною анаеробною мікрофлорою, яка, як відомо, є основним продуцентом активних метаболітів (С3-С5), тому у них більш виражений дефіцит даних сполук при РВІ. В динаміці хвороби концентрації більшості показників мікробного метаболізму збільшувались, але все ж не досягали нормального рівня, тобто мало місце повільне відновлення активності нормальної мікрофлори.

Особливості клінічної маніфестації та метаболічних порушень при ротавірусній інфекції у дітей висвітлені у таких публікаціях:

1. Сучасні підходи до діагностики ротавірусної інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Я.Бук, В.І. Князева // Здоровье ребенка. – 2014. – №3. – С.134-137.
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.
3. 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.
4. Незгода І.І. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей на сучасному етапі / І.І. Незгода, О.М. Науменко // Фармакотерапія та профілактика інфекційних та паразитарних хвороб : мат. Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. : тези доп.– Тернопіль, 2014. – С. 148-150.
5. 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. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://emch.mn/rotavirus>.

6. 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.
7. 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

РОЗДІЛ 4

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ LCT-13910 У ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

4.1 Розподіл генотипів поліморфізму гену LCT-13910 у дітей з ротавірусною інфекцією

Молекулярно-генетичне дослідження проведено 103 хворим на РВІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в реанімаційному та інфекційно-боксовому відділеннях ВОКДІЛ.

В групу обстежених дітей увійшли хворі від 3 місяців до 5 років. Середній вік ($M \pm m$) хворих становив $23,4 \pm 1,46$ міс. Нами було вивчено поліморфізм гену LCT у позиції (13910) у 103 дітей з РВІ та у 33 здорових дітей, жителів м. Вінниці та Вінницької області. У популяції досліджуваних груп траплялися три можливих варіанти генотипів: гомозиготні пацієнти за *C* алелем (*CC*), гомозиготні особи за *T* алелем (*TT*) та гетерозиготні діти з *C* та *T* алелем (*CT*).

Дослідження поліморфізму гену LCT в промоторній ділянці (13910) СТ проводили за допомогою ПЛР (рис.4.1).

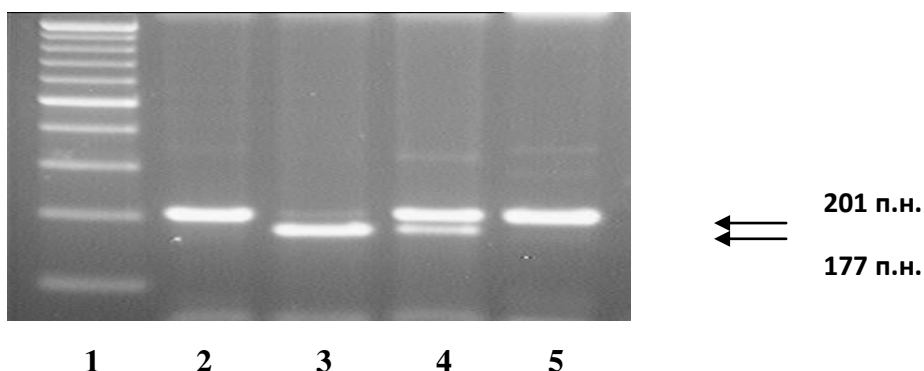


Рис.4.1. Електрофотограма детекції поліморфного локусу LCT – 13910 С>Т (2% агарозний гель).

Примітки:

1. 1– маркери молекулярної ваги (Ladder 100 bp);
2. 2, 5– генотип LCT -13910 СС;
3. 3– генотип LCT -13910 ТТ;
4. 4– генотип LCT -13910 СТ.

Генотип С/С-13910, який асоціюється з практично повною відсутністю лактази встановлено у 48 дітей основної групи, що становить 46,6 %, гетерозиготний генотип С/Т-13910, що відповідає зниженій, але достатній для дигестії, активності лактази виявлений у 43 дітей (41,7 %), причому саме гетерозиготи за поліморфізмом С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) найбільш схильні до розвитку вторинної лактазної недостатності. У 12 дітей (11,6 %) був встановлений генотип Т/Т-13910.

Гомозиготи – носії даного генотипу мають найвищу активність ферменту лактази. У контрольній групі дітей частоти генотипів виглядали наступним чином: генотип С/С-13910 був встановлений у 33,3% дітей, на долю генотипу С/Т-13910 приходилось 27,3%, і лише 39,4% дітей контрольної групи мали генотип Т/Т-13910 (табл. 4.1)

Таблиця 4.1

Частотний розподіл генотипів гена LCT в дітей, хворих на РВІ, та здорових

Генотипи	Основна група (n = 103)		Контрольна група (n = 33)		p
	абс	%	абс	%	
Генотип С/С	48	46,6	11	33,3	>0,05
Генотип С/Т	43	41,7	9	27,3	>0,05
Генотип Т/Т	12	11,6	13	39,4	>0,05
Алель С	67,45		46,98		>0,05
Алель Т	32,45*		51,25		>0,05

Примітка. * - $p < 0,05$ між показниками алелей у дітей основної групи.

Таким чином, у переважної кількості обстежених дітей мало місце

генетично детерміноване зниження активності лактази, що в свою чергу сприяє особливостям перебігу у них РВІ, причому у дітей з РВІ достовірно частіше зустрічався мінорний алель С ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими дітьми.

В процесі наукового дослідження ми проаналізували розподіл генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) у дітей з РВІ в залежності від віку. Серед дітей з генотипом С/С-13910 переважну більшість дітей становили діти віком від 2 до 4 років – 43,8 % (21 дитина), інші вікові групи були представлені практично однаковою кількістю дітей: діти першого року життя склали 29,2 % (14 дітей), хворих від 1 до 2 років було найменше – 27,1 % - 13 пацієнтів. Генотип С/Т-13910 був виявлений у 13 дітей першого року життя (30,2 %), 14 дітям віком від 1 до 2 років – 32,6% та 16 хворим від 2 до 4 років, що складало 37,2 %. Серед дітей-гомозигот Т/Т-13910 теж переважали діти віком від 2 до 4 років – 7 хворих (58,3 %), вдвічі менший відсоток – 25 % (3 хворих) становили діти від 1 до 2 років, а найменша кількість дітей в даній групі були діти першого року життя - 2 хворих (16,7 %).

Таблиця 4.2

Розподіл генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) у дітей з РВІ в залежності від віку

	С/С-13910 (n=48)		С/Т-13910 (n=43)		Т/Т-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс	%	абс	%	абс	%			
3 міс –1 рік	14	29,2	13	30,2	2	16,7	>0,05	>0,05	>0,05
Від 1 до 2р.	13	27,1	14	32,6	3	25	>0,05	>0,05	>0,05
Від 2 до 4 р.	21	43,8	16	37,2	7	58,3	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та С/Т-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та Т/Т-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/Т та Т/Т-13910.

Щодо гендерних особливостей, то не було відмічено жодних статистичних закономірностей по зустрічаємості генотипів в залежності від статі. У хлопчиків та дівчаток досліджувані генотипи зустрічались в однаковій мірі (див. табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Розподіл генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) у дітей з РВІ в залежності від статі

Стать	C/C-13910 (n=48)		C/T-13910 (n=43)		T/T-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
хлопчики	27	56,3	24	55,8	5	41,7	>0,05	>0,05	>0,05
дівчатка	21	43,8	19	44,2	7	58,3	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та C/T-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та T/T-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/T та T/T-13910.

Більш часта поява певних алелей гена, тісно пов'язані з ареалом досліджуваної популяції, тому для оцінки частоти різних варіантів алельного поліморфізму гену LCT досліджувані діти були розподілені за місцем проживання (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Розподіл дітей із РВІ з різними варіантами алельного поліморфізму LCT за місцем проживання

Місце проживання	C/C-13910 (n=48)		C/T-13910 (n=43)		T/T-13910 (n=12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
місто	30	62,5	35	81,4	9	75
село	18	37,5	8	18,6	3	25
p	>0,05		<0,05		>0,05	

Примітка. $P < 0,05$ статистично значима різниця між місцем проживання у дітей з генотипом С/Т-13910.

Гомозиготний поліморфізм С/С-13910 був встановлений у 62,5 % дітей м. Вінниця (30 хворих), та у 37,5 % пацієнтів з сільської місцевості Вінницької області (18 дітей). Гетерозиготи С/Т-13910 достовірно частіше зустрічались серед міських жителів, ніж серед жителів села 81,4 % та 18,6 % відповідно ($p < 0,05$). Генотип Т/Т-13910 був встановлений у 9 жителів Вінниці (75 %) та лише у 3 дітей, що проживають у сільській місцевості (25 %) (див.табл. 4.4.).

Проаналізувавши розподіл генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT) у дітей з РВІ в залежності від віку, статі, місця проживання, ми вивчили особливості раннього онтогенезу та преморбідний фон досліджуваних дітей (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Розподіл дітей із РВІ з різними варіантами алельного поліморфізму LCT за несприятливими показниками онтогенезу

Показник \ Генотип	С/С-13910 (n=48)		С/Т-13910 (n=43)		Т/Т-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
патологія вагітності	28	58,3	18	41,9	8	66,7	>0,05	>0,05	>0,05
екстрагенітальна патологія матері	11	22,9	7	16,3	4	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
недоношеність	2	4,2	2	4,7	2	16,7	>0,05	>0,05	>0,05
кесарський розтин	11	22,9	8	18,6	5	41,7	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та С/Т-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та Т/Т-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/Т та Т/Т-13910.

Як з'ясувалось, у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT), мали місце фактори несприятливого онтогенезу, найчастіше у всіх порівнюваних групах спостерігалась патологія вагітності та екстрагенітальна патологія матері під час вагітності. Найбільше досліджуваних дітей, що народились шляхом кесарського розтину були носіями генотипу С/С-13910 – 11 хворих (22,9 %). Недоношеність зустрічалась з однаковою частотою у всіх порівнюваних групах дітей.

Крім несприятливого онтогенезу, у дітей відмічали патологічні стани, що обтяжують преморбідний фон дитини, серед них домінували ЗДА, алергія, рахіт та БЕН (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Розподіл дітей із РВІ з різними варіантами алельного поліморфізму LCT за основними патологіями, що обтяжували преморбідний фон

Генотип \ Патологія	С/С-13910 (n=48)		С/Т-13910 (n=43)		Т/Т-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
ЗДА	18	37,5	15	34,9	4	33,3	>0,05	>0,05	>0,05
Алергія	6	12,5	3	7,0	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
Рахіт, БЕН	-	-	2	4,6	1	8,3	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та С/Т-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та Т/Т-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/Т та Т/Т-13910.

Як видно з таблиці 4.6, серед дітей з генотипом С/С-13910 відмічався найвищий відсоток ЗДА – 37,5 % (18 хворих), у пацієнтів, яким встановлено генотип С/Т-13910 ЗДА фіксувалась у дещо меншого відсотка – 34,9 % (15 дітей), а найнижчий відсоток анемії мав місце у дітей з генотипом Т/Т-13910

- 33,3 % (4 дитини). Алергія була наявна у 6 дітей – 12,5 %, які мали генотип С/С-13910, у дітей з генотипом С/Т алергію мали 3 хворих, що склало 7,0 %, тобто реєструвалась в 1,8 рази рідше ніж при генотипі С/С-13910. Що стосується дітей носіїв генотипу Т/Т-13910, який відповідає за високу активність лактази, то серед них алергії в анамнезі не фіксували.

Отже, гіполактазія є чинником підвищення проникності слизової оболонки кишечника для харчових алергенів, що провокує розвиток сенсibilізації організму та розвиток алергічних реакцій в подальшому.

Зважаючи на те, що основну масу дітей, включених в наше дослідження складала діти раннього віку, основну частку в раціоні яких становлять молоко та молочні продукти, ми проаналізували на якому виді вигодовування знаходились наші хворі на першому році життя (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Характер вигодовування у дітей, хворих на РВІ з різними варіантами алейного поліморфізму LCT

Вигодовування	С/С-13910 (n=48)		С/Т-13910 (n=43)		Т/Т-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Природне вигодовування	25	52,1	17	35,4	10	83,3	>0,05	>0,05	<0,05
Штучне вигодовування	15	31,3	20	46,5	1	16,7	>0,05	>0,05	>0,05
Змішане вигодовування	8	16,6	6	14	-	-	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та С/Т-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та Т/Т-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом С/Т та Т/Т-13910.

Як видно з таблиці 4.7, найбільшу кількість дітей на природному вигодовуванні становили діти з генотипом Т/Т-13910 –83,3 %, найменшу – пацієнти гетерозиготи по даному поліморфізму С/Т-13910 – лише 35,4 %, причому різниця була достовірною ($p < 0,05$).

Штучне вигодовування мало місце у всіх порівнюваних групах дітей. Найвищий відсоток – 46,5 % був зафіксований у дітей з генотипом С/Т-13910, серед дітей, що мають генотип С/С-13910 штучне вигодовування отримували 31,3 % хворих, а от у групі дітей з генотипом Т/Т-13910 лише 16,7 % обстежених дітей (1 дитина). Змішане вигодовування отримувало 16,6 % дітей з генотипом С/С-13910 та 14 % дітей носіїв генотипу С/Т-13910, а от серед гомозигот Т/Т-13910 змішане вигодовування не відмічалось.

Отже, у групі дітей з генотипом Т/Т-13910, що відповідає за високу активність лактази, виявлявся найвищий відсоток дітей, що отримували грудне вигодовування.

За допомогою клініко-генеалогічного методу проаналізовано сімейний анамнез щодо непереносимості молока та молочних продуктів. Непереносимістю молока вважали відразу до нього або інших молочних продуктів, погіршення самопочуття після вживання молока та появу характерного рідкого пінистого стільця з кислим запахом у членів родини пацієнта.

З'ясовано, що у близько 37 % обстежених дітей (38 хворих) мав місце обтяжений сімейний анамнез.

Проаналізувавши розподіл генотипів дітей з обтяженим генеалогічним анамнезом, виявили, що у переважної кількості дітей 23 дитини (22,3 %) був встановлений генотип С/С-13910 гена лактази, який асоціюється з первинною гіполактазією. Натомість у дітей з високою активністю ферменту лактази, що відповідає генотипу Т/Т-13910, лише у 1 дитини (0,97 %) обтяжений сімейний анамнез (рис. 4.2.).

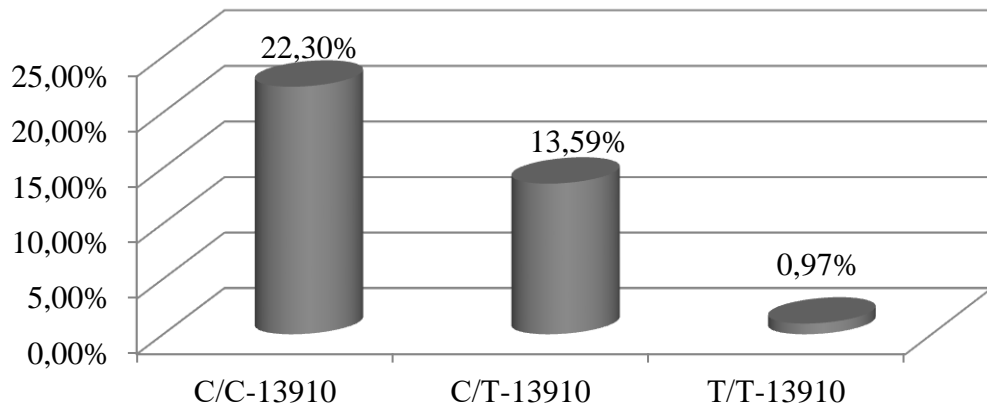


Рис. 4.2. Розподіл дітей з обтяженим генеалогічним анамнезом за генотипами гену лактази (LCT).

Тобто, в міру збільшення активності ферменту лактази, зменшується відсоток інтолерантності до молока у членів родини пацієнта.

При вивченні сімейного анамнезу встановили у кого саме в родині відмічалась непереносимість молока та молочних продуктів (рис.4.3).

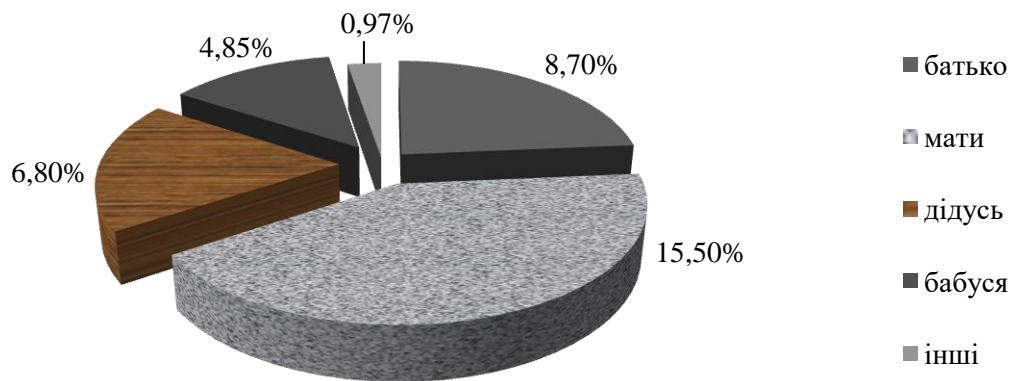


Рис.4.3. Непереносимість молока у членів родини хворих на РВІ.

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

Отже, можна зробити висновок, що непереносимість молока не пов'язана з гендерними особливостями, адже лактазна недостатність успадковується за аутосомно-рецесивним типом, тобто, не пов'язана зі

статтю малюка і проявляється при передачі зміненого гена батьком або матір'ю дитини.

4.2 Перебіг ротавірусної інфекції у дітей в залежності від встановленого варіанту алельного поліморфізму гену LCT-13910

В процесі наукового дослідження для аналізу впливу генетично детермінованої активності ферменту лактази на розвиток та перебіг інфекційного процесу при РВІ, було проаналізовано зв'язок важкості перебігу РВІ з активністю лактази у хворих шляхом встановлення генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT).

Важкість РВІ оцінювали за бальною шкалою Т. Vezikari. Серед 103 обстежених дітей легкий перебіг РВІ (до 7 балів за шкалою) був наявний у 31 хворого (30,1 %), середня важкість (8-10 балів) реєструвалась у 46 обстежених дітей, що становить 44,7 %, а важкий перебіг РВІ (більше 11 балів) був відмічений у 26 хворих (25,2 %).

При РВІ в патологічний процес втягуються різні відділи ШКТ, а інфекція перебігає у вигляді ентериту, гастроентериту або гастроентероколіту.

У дітей з генотипом С/С-13910 достовірно частіше реєструвався гастроентерит – 68,8 % в порівнянні з ентеритом – 8,3% ($p<0,05$) та гастроентероколітом – 22,9% ($p<0,05$). Серед дітей-гетерозигот С/Т-13910 також найбільш часто відмічали гастроентерит – 60,5%, крім того, в даній групі дітей фіксували високий відсоток залучення у патологічний процес товстого відділу кишечника – 37,2%, з розвитком гастроентероколіту, причому даний відсоток перевищував аналогічний показник серед дітей з генотипом С/С-13910 в 1,6 разів та у дітей з генотипом Т/Т-13910 в 2,2 рази. Варто відмітити, що у дітей з генотипом Т/Т-13910 не відмічали ізольованого враження тонкого кишечника з розвитком ентериту (табл. 4.8).

Розподіл дітей з РВІ з різними варіантами алельного поліморфізму за рівнем враження ШКТ

Генотип	Ентерит		Гастро- ентерит		Гастро- ентероколіт		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
C/C-13910 (n=48)	4	8,3	33	68,8	11	22,9	<0,05	>0,05	<0,05
C/T-13910 (n=43)	1	2,3	26	60,5	16	37,2	>0,05	>0,05	>0,05
T/T-13910 (n=12)	-	-	10	83,3	2	16,7	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників між ентеритом та гастроентеритом;
2. P₁₋₃ – різниця показників між ентеритом та гастроентероколітом;
3. P₂₋₃ – різниця показників між гастроентеритом та гастроентероколітом.

Вивчивши рівні враження ШКТ у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму, ми проаналізували важкість інфекції за шкалою T. Veziari у дітей з різними генотипами гену лактази.

У дітей з генотипом C/C-13910, що відповідає за практично повну відсутність лактази легкий перебіг РВІ відмічався лише у 22,9 % дітей (11 хворих), зі збільшенням активності ферменту збільшувався і відсоток дітей з легким перебігом інфекції, так у дітей з генотипом C/T даний відсоток становив – 30,2 % (13 хворих), а у дітей з генотипом T/T, що асоціюється з високою активністю ферменту – у 58,3 % (7 хворих), тобто був найвищим. Середній ступінь важкості РВІ реєструвався у дітей з різними генотипами в однаковій мірі. Важкий перебіг захворювання мав місце у 29,2 % (14 хворих) з генотипом C/C-13910 та у 27,9 % (12 хворих) з генотипом C/T-13910, а у

дітей з високою активністю лактази (Т/Т-13910) важкий перебіг РВІ не фіксувався (табл.4.9).

Таблиця 4.9

Розподіл дітей з РВІ за різними варіантами алельного поліморфізму та ступенем важкості інфекції

Генотип	C/C-13910 (n=48)		C/T-13910 (n=43)		T/T-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	abc	%	abc	%	abc	%			
Легкий ступінь	11	22,9	13	30,2	7	58,3	>0,05	>0,05	>0,05
Середній ступінь	23	47,9	18	41,9	5	41,7	>0,05	>0,05	>0,05
Важкий ступінь	14	29,2	12	27,9	-	-	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та C/T-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та T/T-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/T та T/T-13910.

Таким чином, зі зменшенням активності ферменту лактази збільшується питома вага більш важких форм РВІ у дітей.

Вивчивши розподіл дітей, хворих на РВІ з різними варіантами алельного поліморфізму та ступенем важкості інфекції, ми проаналізували шансові відношення ризиків розвитку важких форм інфекції, в залежності від встановленого генотипу. Зважаючи на те, що у жодної дитини з РВІ, яка мала генотип T/T-13910 не відмічали важкого ступеня важкості РВІ, ми встановили відношення ризиків розвитку важких форм РВІ у носіїв генотипів C/C та C/T гену лактази (табл.4.10).

**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

З'ясувалось, що у дітей з генотипом C/C-13910, який асоціюється з алактазією, ризик розвитку важких форм інфекції в 1,033 рази вищий, ніж у дітей гетерозигот C/T-13910.

Що стосується дітей-гомозигот з високою активністю ферменту лактази (T/T-13910), то шанси розвитку легкого перебігу РВІ в них у 1,442 рази вищі в порівнянні з дітьми, в яких практично відсутня активність даного ферменту (табл.4.11).

Таблиця 4.11

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

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

Клінічна картина РВІ може розвиватись гостро з появою основних симптомів вже до кінця першої доби хвороби або поступово, з повільним наростанням інтоксикації та появою симптомів захворювання протягом 1-3 діб.

У переважної кількості хворих – 78 дітей (75,7 %) 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 – 25 дітей (24,3 %).

Гострий початок хвороби відмічався у 70,8 % (34 дитини) з генотипом

C/C-13910, вищий відсоток – 81,4 % (35 хворих) реєстрували серед дітей з генотипом C/T-13910, а у дітей-носіїв генотипу T/T-13910 гострий початок мав місце у 9 хворих, що складало 75 %.

Поступовий початок РВІ найчастіше відмічався у дітей з генотипом C/C-13910, що відповідає за гіполактазію – 14 хворих (29,2 %), рідше поступовий початок хвороби був у дітей з генотипами C/T-13910 та T/T-13910 – у 18,6 % та 25 % відповідно (табл.4.12).

Таблиця 4.12

Частота основних клінічних симптомів початкового періоду РВІ у дітей, залежно від варіанту алельного поліморфізму

Симптоми	C/C-13910 (n=48)		C/T-13910 (n=43)		T/T-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Початок захворювання									
гострий	34	70,8	35	81,4	9	75	>0,05	>0,05	>0,05
поступовий	14	29,2	8	18,6	3	25	>0,05	>0,05	>0,05
Перший симптом захворювання									
температура	25	52,1	19	44,2	6	50	>0,05	>0,05	>0,05
блювання	12	25	17	39,5	3	25	>0,05	>0,05	>0,05
діарея	11	22,9	7	16,3	3	25	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та C/T-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та T/T-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/T та T/T-13910.

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 хворих (52,1 %), у дітей з генотипом C/T-13910 відсоток був дещо нижчим і складав 44,2 % (19

хворих), а серед дітей-гомозигот Т/Т-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 С/Т-13910 – 39,5 % (17 хворих).

Що стосується діареї, як стартового симптому хвороби, то найвищий відсоток – 22,9 % (11 хворих) відмічався у дітей з генотипом С/С-13910, який асоціюється з практично повною відсутністю лактази (див. табл. 4.12).

Отже, РВІ у дітей з генотипом С/С-13910 характеризувалась переважно гострим початком, хоча в 1/3 дітей мав місце поступовий розвиток симптомів, першим симптомом захворювання здебільшого була температурна реакція та діарея. У дітей з генотипом С/Т-13910 також був характерний гострий початок хвороби, в першу добу захворювання частіше відмічали гіпертермію та блювання. Серед хворих з генотипом Т/Т-13910 у переважній кількості дітей мав місце гострий початок інфекції, блювання та діарея, як перший симптом РВІ зустрічались з однаковою частотою у даній групі дітей.

Оцінивши початковий період РВІ у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT, провели аналіз ведучих клінічних симптомів РВІ за шкалою Vezikari у дітей з різними генотипами.

Одним з характерних ознак РВІ є гіпертермія. Як видно з таблиці 4.12, у переважній більшості хворих з генотипом С/С-13910 достовірно частіше спостерігали температуру тіла від 35,8°C до 37,2°C – у 62,5 % (30 дітей), в порівнянні з температурою 37,3-38,5°C, яка спостерігалась в 12,5 % дітей, ($p < 0,05$) та гіпертермією вище 38,5°C – що мала місце у 25 % хворих ($p < 0,05$).

Блювання реєструвалась у всіх хворих з генотипом С/С-13910, який характеризується непереносимістю лактози. Блювання протягом 1 доби було зафіксовано у більшості дітей з даним генотипом у 62,5 % дітей, 2-денне блювання мало місце у 27,1 % хворих, а тривале блювання (більше 3 днів) було у 10,4 % обстежених, причому різниця була достовірною між одноденним блюванням та в більш пізні терміни хвороби ($p < 0,05$). 1 епізод блювання на добу було зареєстровано у 26 дітей з генотипом С/С-13910, що

складало 54,2 %, достовірно рідше фіксували 2-4 епізоди блювання на добу – 12 хворих – 25 % ($p < 0,05$) та багатократне блювання, що відмічалось лише у 6 хворих – 12,5 % (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Клінічні симптоми РВІ у дітей з генотипом С/С-13910 алельного поліморфізму гену LCT

<i>Показник 1</i>		<i>Показник 2</i>		<i>Показник 3</i>		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
абс.	%	абс.	%	абс.	%			
<i>Температура тіла</i>								
35,8-37,2°С-1 б		37,3-38,5°С- 2 б		≥38,5 °С -3 б				
30	62,5	6	12,5	12	25	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Тривалість блювання</i>								
1 день – 1 б		2 дні – 2 б		≥3 дні – 3 б				
30	62,5	13	27,08	5	10,42	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Максимальна кількість епізодів блювання</i>								
0-1 – 1 б		2-4 – 2 б		≥5 – 3 б				
26	54,17	12	25	6	12,5	>0,05	<0,05	>0,05
<i>Тривалість діареї</i>								
1-4 дні - 1 б		5 днів - 2 б		≥6 днів - 3 б				
31	64,58	8	16,67	9	18,75	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Максимальна кількість випорожнень на добу</i>								
1-3 -1 б		4-5 – 2 б		≥6 – 3 б				
14	29,17	14	29,17	20	41,67	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Ексикоз</i>								
Немає – 1 б		1- 5% – 2 б		≥5% – 3 б		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
32	66,67	16	33,33	-	-	<0,05	-	-

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця між показником 1 та показником 2;
2. P₁₋₃ – різниця між показником 1 та показником 3;
3. P₂₋₃ – різниця між показником 2 та показником 3.

Діарейний синдром є одним з яскравих проявів РВІ у дітей. Тривалість діареї протягом 1-4 діб була зафіксована у 31 дитини-гомозиготи С/С-13910, що складало 64,6 %, тривалість діареї впродовж 4-5 діб мало місце у 8 хворих – 16,7 %, різниця між даними показниками була достовірною ($p < 0,05$). Тривалий діарейний синдром (≥ 6 днів) був зафіксований у 9 хворих з даним генотипом, що становило 18,7 %. Максимальна кількість випорожнень на добу є дуже важливим показником важкості РВІ, адже збільшення кількості актів дефекації на добу може швидко приводити до розвитку важкої дегідратації у дітей. Так, серед дітей з генотипом, відповідальним за гіполактазію (С/С-13910), однакова кількість хворих мали 1-3 та 4-5 епізодів випорожнення на добу – 14 хворих (29,2 %), в 1,4 рази частіше мало місце більше 6 випорожнень на добу, що фіксувались у 20 хворих – 41,7 % (див.табл.4.13.). У 1/3 дітей з генотипом С/С-13910 фіксували ексікоз І ступеня – 16 хворих (33,3 %).

Отже, клінічний перебіг РВІ у дітей з генотипом С/С-13910, що асоціюється з практично повним зниженням активності ферменту лактази, характеризувався незначним підвищенням температури тіла, блюванням протягом перших двох діб з початку захворювання, причому блювання було переважно одноразовим. Діарейний синдром тривав в середньому 4-5 діб, але характеризувався високою кратністю випорожнень на добу (≥ 6 днів), а ексікоз І ступеня розвивався у третини хворих з даним генотипом.

Вивчивши особливості клінічної симптоматики РВІ у дітей з генотипом С/С-13910, ми проаналізували перебіг інфекції у дітей-носіїв генотипу С/Т-13910, що характеризується зниженою, але достатньою для нормального травлення активністю лактази. Переважна більшість дітей з даним генотипом – 31 хворий, що складало 72 % мали невисоку температурну реакцію в межах до $37,2^{\circ}\text{C}$, фебрильна лихоманка реєструвалась у 9 дітей, які складали 20,9 %. У 25 хворих з генотипом С/Т-13910 - 58,1 % відмічали блювання впродовж першої доби хвороби, майже вдвічі менший відсоток дітей – 23,3 % (10 хворих) блювали на протязі 2 діб з моменту хвороби, достовірно рідше

відмічали тривале блювання (≥ 3 дні) – 5 хворих, що склало 11,6 % ($p < 0,05$) в порівнянні з блюванням на протязі 2 діб (табл.4.14).

Таблиця 4.14

Клінічні симптоми РВІ у дітей з генотипом С/Т-13910 алельного поліморфізму гену LCT

<i>Показник 1</i>		<i>Показник 2</i>		<i>Показник 3</i>		P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
абс	%	абс	%	абс	%			
<i>Температура тіла</i>								
35,8-37,2°С-1 б		37,3-38,5°С- 2 б		$\geq 38,5$ °С -3 б				
31	72	3	6,98	9	20,92	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Тривалість блювання</i>								
1 день – 1 б		2 дні – 2 б		≥ 3 дні – 3 б				
25	58,14	10	23,26	5	11,63	>0,05	<0,05	>0,05
<i>Максимальна кількість епізодів блювання</i>								
0-1 – 1 б		2-4 – 2 б		≥ 5 – 3 б				
30	69,77	8	18,6	5	11,63	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Тривалість діареї</i>								
1-4 дні - 1 б		5 днів - 2 б		≥ 6 днів - 3 б				
32	74,42	6	13,95	5	11,63	<0,05	<0,05	>0,05
<i>Максимальна кількість випорожнень на добу</i>								
1-3 -1 б		4-5 – 2 б		≥ 6 – 3 б				
13	30,23	13	30,23	17	39,53	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Ексікоз</i>								
Немає – 1 б		1- 5% – 2 б		$\geq 5\%$ – 3 б				
28	65,12	13	30,23	2	4,65	<0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P_{1-2} – різниця між показником 1 та показником 2;
2. P_{1-3} – різниця між показником 1 та показником 3;
3. P_{2-3} – різниця між показником 2 та показником 3.

Серед хворих з даним гетерозиготним генотипом у 30 пацієнтів – 69,8 % фіксували однократне блювання, 8 дітей – 18,6 % мали 2-4 епізоди блювання на добу, а в 5 хворих – 11,6 % мали ≥ 5 епізодів блювання протягом доби, що достовірно менше в порівнянні з меншою кратністю блювання ($p < 0,05$).

Тривалість діарейного синдрому складала 1-4 дні в 74,4 % дітей (32 хворих) з даним генотипом, у 6 хворих, що становило 13,9 % нормалізація консистенції випорожнень тривала до 5 доби хвороби, а у 5 пацієнтів – 11,6 % діарея тривала 6 і більше діб 1-3 епізоди випорожнень на добу відмічали у 13 дітей – 30,2 %, аналогічним був відсоток дітей, що мали 4-5 актів дефекації на добу, найвищий відсоток – 39,5 % (17 хворих) мали більше 6 випорожнень на добу.

Ексикоз був відсутнім у 28 дітей з генотипом С/Т-13910, що становило 65,1 %, зневоднення I ступеня мало місце у 13 хворих даної групи – 30,2 %, а дегідратація II ступеня фіксувалась у 2 дітей – 4,6 %.

Таким чином, клінічний перебіг РВІ у дітей з генотипом С/Т-13910, що характеризується зниженою, але достатньою для нормального травлення активністю лактази, проявлявся фебрильною лихоманкою у 1/4 хворих, блюванням на початку хвороби, причому блювання було переважно одно-двохразовим. Діарейний синдром тривав недовго, але характеризувався високою кратністю випорожнень на добу (≥ 6 днів), ексикоз I ступеня розвивався у третини хворих з даним генотипом, крім того, мав місце ексикоз II ступеня серед обстежених дітей.

Певні клінічні особливості в перебігу РВІ відмічали у дітей з генотипом Т/Т-13910, що відповідає високій активності ферменту. Так, у 83,3 % хворих (10 дітей) з генотипом Т/Т-13910 гену лактази відмічали температуру тіла від 35,8°C до 37,2°C, лише у 2 дітей (16,6 %) відмічали температуру вище 37,2°C.

Блювання протягом 1 доби від початку хвороби відмічали у 11 хворих, що складало 91,7 %, причому воно було одноразовим (табл.4.15).

**Клінічні симптоми РВІ у дітей з генотипом Т/Т-13910 алельного
поліморфізму гену LCT**

<i>Показник 1</i>		<i>Показник 2</i>		<i>Показник 3</i>		P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
абс	%	абс	%	абс	%			
<i>Температура тіла</i>								
35,8-37,2°C-1 б		37,3-38,5°C- 2 б		≥38,5 °C -3 б				
10	83,33	1	8,33	1	8,33	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Тривалість блювання</i>								
1 день – 1 б		2 дні – 2 б		≥3 дні – 3 б				
11	91,67	1	8,3	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Максимальна кількість епізодів блювання</i>								
0-1 – 1 б		2-4 – 2 б		≥5 – 3 б				
11	91,67	1	8,3	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Тривалість діареї</i>								
1-4 дні - 1 б		5 днів - 2 б		≥6 днів - 3 б				
11	91,67	1	8,3	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Максимальна кількість випорожнень на добу</i>								
1-3 -1 б		4-5 – 2 б		≥6 – 3 б				
7	58,33	1	8,33	4	33,33	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Ексікоз</i>								
Немає – 1 б		1- 5% – 2 б		≥5% – 3 б				
11	91,67	1	8,3	-	-	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P_{1-2} – різниця між показником 1 та показником 2;
2. P_{1-3} – різниця між показником 1 та показником 3;
3. P_{2-3} – різниця між показником 2 та показником 3.

У жодної дитини з генотипом Т/Т-13910 не спостерігали діарейного синдрому, що тривав більше 6 діб, адже у переважної кількості хворих

нормалізація консистенції випорожнень відбувалась до 4 доби з моменту захворювання – 11 хворих (91,7 %). Більша половина хворих з даним генотипом мала 1-3 епізоди випорожнень на добу – 58,3 % (7 дітей), у 1 дитини, що склало 8,3 %, відмічали 4 акти дефекації на добу, а у 4 дітей з даним генотипом (33,3 %) випорожнення були 5-6 разів на день, однак в невеликому об'ємі. Лише у 1 хворого (8,3 %) з даної групи відмічались ознаки ексикозу з близько 1 % втрати маси тіла, у решти 11 дітей (91,7 %) ознак зневоднення не було. Отже, перебіг РВІ у дітей-гомозигот за генотипом Т/Т-13910 характеризувався практично нормальною температурою тіла, короткочасним одноразовим блюванням, швидкою нормалізацією консистенції випорожнень та невисокою частотою випорожнень протягом доби, крім того, у хворих на РВІ з генотипом Т/Т-13910 не розвивалися ознаки дегідратації, що свідчить про легкий перебіг захворювання серед дітей даної групи.

Вивчивши особливості перебігу РВІ у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гена LCT, ми провели порівняльний аналіз основних клінічних симптомів РВІ та їх тривалості у дітей в залежності від встановленого генотипу. Одним із симптомів РВІ є гіпертермія. Проаналізувавши температурну реакцію у дітей з різними генотипами гену LCT, з'ясували, що у переважної кількості обстежуваних дітей мало місце незначне підвищення температури тіла.

У дітей з генотипами, відповідальними за дефіцит лактази частіше відмічали фебрильну лихоманку. У хворих з генотипом С/С-13910 вона мала місце у 12 дітей (25 %), а у дітей з генотипом С/Т-13910 у 9 пацієнтів (20,92 %). Для порівняння у дітей з високою активністю лактази (генотип Т/Т-13910) фебрильна лихоманка відмічалась лише у 1 дитини (8,33 %). Середня тривалість лихоманки була достовірно довшою ($p < 0,05$) у дітей з генотипом С/С-13910 – $2,6 \pm 0,22$ діб, ніж у дітей, які мають генотип Т/Т-13910, в яких тривалість гіпертермії становила $1,66 \pm 0,39$. Діти з генотипом С/Т-13910 мали температурну реакцію впродовж $2,52 \pm 0,29$ діб (табл. 4.16).

Клінічні симптоми РВІ у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT(за шкалою Vezikari)

Генотип Бали	C/C-13910 (n=48)		C/T-13910 (n=43)		T/T-13910 (n=12)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Гіпертермія:						
35,8-37,2°C – 1 б	30	62,5	31	72	10	83,33
37,3-38,5°C – 2 б	6	12,5	3	6,98	1	8,33
38,5 °C і вище – 3 б	12	25	9	20,92	1	8,33
Тривалість блювання						
відсутнє	0	0	3	6,98	1	8,33
1 день – 1 б	30	62,5	25	58,14	11	91,67
2 дні – 2 б	13	27,08	10	23,26	0	0
3 дні – 3 б	5	10,42	5	11,63	0	0
Максимальна кількість епізодів блювання						
0-1 – 1 б	26	54,17	30	69,77	11	91,67
2-4 – 2 б	12	25	8	18,6	1	8,33
5 і більше – 3	6	12,5	5	11,63	0	0
Тривалість діареї						
1-4 дні -1 б	31	64,58	32	74,42	11	91,67
5 днів – 2 б	8	16,67	6	13,95	1	8,33
6 і більше днів – 3 б	9	18,75	5	11,63	0	0
Максимальна кількість випорожнень на добу:						
1-3 -1 б	14	29,17	13	30,23	7	58,33
4-5 – 2 б	14	29,17	13	30,23	1	8,33
6 і більше – 3 б	20	41,67	17	39,53	4	33,33

1	2	3	4	5	6	7
Ексикоз:						
Немає – 1 б	32	66,67	28	65,12	11	91,67
1-5% – 2 б	16	33,33	13	30,23	1	8,33
5% і більше – 3 б	0	0	2	4,65	0	0
<i>Середня тривалість основних симптомів РВІ</i>						
Тривалість лихоманки(M±m), дні	2,6±0,22*		2,52±0,29		1,66±0,39	
Тривалість блювання(M±m), дні	1,58±0,19		1,76±0,17		1,08±0,22	
Тривалість діареї(M±m), дні	3,45±0,25		4,04±0,24**		2,66±0,48	

Примітки:

1. * $p < 0,05$ - різниця показників між генотипами С/С-13910 та Т/Т-13910;
2. ** $p < 0,05$ - різниця показників між генотипами С/Т-13910 та Т/Т-13910.

Блювання є одним з кардинальних симптомів РВІ. Цей симптом був присутній у всіх хворих (100 %) з генотипом С/С-13910, який відповідає практично повній відсутності лактази. Блювання було відсутнім у 3 дітей – гетерозигот С/Т-13910, що склало 6,98 % та у 1 дитини (8,33 %) з генотипом Т/Т-13910. Крім того, дуже важливим показником важкості РВІ є саме тривалість блювання. Так, у дітей з генотипом С/С-13910 у 62,5 % (30 хворих) блювання відмічалось у 1 добу захворювання, на 2 день хвороби воно було наявним у 27,8% – 13 хворих, а на 3 добу і довше – у 5 дітей (10,42 %). Серед дітей з генотипом С/Т-13910 на 1 добу блювання відмічалось у 25 дітей (58,14 %), на 2-гу – в 10 хворих (23,26 %) у більш пізні терміни хвороби (довше 3 днів) – у 5 дітей (11,63 %). Слід зазначити, що у дітей-гомозигот за генотипом Т/Т-13910 блювання було виключно на 1 день хвороби – 11 дітей (91,67 %) та не реєструвалось пізніше. Середня тривалість блювання у дітей з генотипами, що асоціюються з гіполактазією, становила 1,58±0,19 днів та 1,76±0,17 днів відповідно. У дітей з генотипом Т/Т-13910, що відповідає високій активності лактази, блювання тривало в середньому 1,08±0,22 діб.

Щодо максимальної кількості епізодів блювання на добу, то у всіх обстежуваних дітей найчастіше реєструвалось одноразове блювання, у 12 дітей (25 %) дітей з генотипом С/С-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 С/Т-13910 (див. табл. 4.18) Серед дітей-носіїв генотипу Т/Т-13910 багатократне блювання (5 і більше епізодів на добу) не відмічалось у жодної дитини та лише у 1 хворого (8,33 %) було повторне блювання (2 епізоди за добу).

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

Діарейний синдром є провідним симптомом РВІ, в основі розвитку якого лежать метаболічні порушення, в першу чергу дисахаридозна недостатність, яка й визначає осмотичний характер діареї, тому вираженість даного синдрому тісно пов'язана з активністю дисахаридаз, а саме, лактази в просвіті кишечника. Для оцінки важкості РВІ використовують показники тривалості діарейного синдрому та максимальну кількість випорожнень на добу.

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 18,75 % хворих, серед дітей з генотипом С/Т-13910 у 11,63 %, а у випадку генотипу Т/Т-13910 на 6 і пізніше добу діарея зафіксована не була (див.табл. 4.16).

Близько 90 % хворих дітей з генотипом Т/Т-13910 мали діарею лише на початкових етапах захворювання і лише у 8,33 % пацієнтів відмічали діарею на 5 добу від початку хвороби (див. табл. 4.16).

Середня тривалість діарейного синдрому відрізнялась у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT.

Так, у дітей з генотипом С/С-13910 середня тривалість діареї становила $3,45 \pm 0,25$ діб. Діти з генотипом Т/Т-13910 мали діарею впродовж $2,66 \pm 0,48$ доби. Достовірно довше діарейний синдром відмічався у гетерозигот

поліморфізму з генотипом С/Т-13910 - $4,04 \pm 0,24$ діб ($p < 0,05$), в порівнянні з гомозиготами Т/Т-13910.

У 14 дітей з генотипом С/С-13910 (29,17 %) кратність випорожнень на добу складала 1-4 рази, у такої ж кількості хворих відмічали 4-5 випорожнень на добу, а в переважної більшості обстежених дітей цієї групи випорожнення фіксували 6 і більше разів на добу – 20 хворих (41,67 %).

Серед пацієнтів з генотипом С/Т-13910 26 хворих (60,46 %) мали від 1 до 5 випорожнень на добу, а 39,53 % дітей (17 хворих) мали 6 і більше випорожнень на добу.

Більше половини дітей з генотипом Т/Т-13910 – 7 хворих (58,33 %) мали в середньому від 1 до 3 випорожнень на добу, у 33,3 % (4 дитини) відмічали 6 і більше випорожнень на добу, та лише у 1 дитини (8,33 %) максимальна кількість випорожнень становила в середньому 4 рази на добу.

Тобто, максимальна кількість випорожнень на добу спостерігалась у дітей з генотипами, що асоціюються з непереносимістю лактози у дітей, а от серед хворих з високою активністю лактази в просвіті кишечника найчастіше відмічалось від 1 до 3 випорожнень на добу.

Ексикоз являється важливим і грізним проявом РВІ, саме ексикоз у великій мірі визначає важкість інфекції у дітей, адже дитячий організм дуже швидко втрачає рідину і електроліти.

Таким чином, у дітей з генотипом С/С-13910 відмічався лише 1 ступінь ексикозу з втратою маси тіла від 1 до 5 %, його мали 16 дітей, що складало 33,33 %, у випадку дітей з генотипом С/Т-13910 ситуація була наступною: 13 дітей (30,23 %) мали втрату маси тіла від 1 до 5%, тобто мав місце ексикоз 1 ступеня, та на відміну від інших груп дітей у 2 хворих (4,65 %) відмічався ексикоз 2 ступеня (втрата маси тіла становила 5-10 %). У переважної кількості дітей з генотипом Т/Т-13910 ознаки ексикозу були відсутніми в 11 дітей (91,67 %) і лише у 1 дитини (8,33 %) зафіксували ексикоз 1 ступеня.

Отже, діти з генотипом С/Т-13910 найбільш схильні до розвитку вираженого ексикозу, що обтяжує перебіг у них РВІ.

Одним з показників важкості перебігу інфекційних хвороб є тривалість перебування хворих в стаціонарі, що передбачає проведення їм певного об'єму діагностично-лікувальних заходів, тобто, чим важчий перебіг хвороби, тим довше хворий потребує стаціонарного лікування.

На тривалість перебування хворих з РВІ в стаціонарі впливає ряд різних факторів, зокрема тривалість діарейного синдрому та блювання, що в кінцевому результаті приводять до розвитку ексикозу та потребують своєчасної корекції водно-електролітного балансу шляхом проведення парентеральної регідратації. Беручи до уваги те, що в патогенезі РВІ провідне місце займає лактазна недостатність, ми вирішили прослідкувати залежність між встановленими генотипами гену лактази у дітей та терміну їх перебування в стаціонарі (табл. 4.17)

Таблиця 4.17

**Тривалість перебування в стаціонарі дітей з різними варіантами
алельного поліморфізму гену LCT**

генотип	Тривалість перебування в стаціонарі (M±m), дні
C/C-13910	5,22±0,40
C/T-13910	5,52±0,27
T/T-13910	4,33±0,18*

Примітка. * $p < 0,05$ - різниця показників між генотипами C/T-13910 та T/T-13910.

Отримані нами дані свідчать, що найдовше потребують стаціонарного лікування діти з генотипом C/T-13910, який за даними літератури, визначає розвиток вторинної лактазної недостатності – $5,52 \pm 0,27$ діб, у дітей з генотипом C/C-13910 тривалість перебування в стаціонарі становить $5,22 \pm 0,40$ діб. А от діти, яким встановлено генотип T/T-13910, перебувають в стаціонарі $4,33 \pm 0,18$ доби, що достовірно менше ніж діти з генотипом C/T-13910 ($p < 0,05$). Отже, генетично-детермінована активність ферменту лактази впливає на термін перебування хворих з РВІ в стаціонарі.

4.3 Лабораторні показники та показники концентрації ротавірусних антигенів у дітей хворих РВІ з різними варіантами алейного поліморфізму гену LCT

Для оцінки вікових особливостей основних лабораторних показників при РВІ ми проаналізували гемограми та копроцитограми обстежених дітей.

Основні показники загального аналізу крові наведені в таблиці 4.18.

Таблиця 4.18

Показники периферичної крові у хворих на РВІ з різними варіантами алейного поліморфізму гену LCT

показник	C/C-13910 (n=48)	C/T-13910 (n=43)	T/T-13910 (n=12)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
<i>Гемоглобін, г/л</i>	111,9±1,76	112,3±1,8	110,5±2,8	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Лейкоцити, 10⁹/л</i>	8,1±0,37	7,4±0,47	7,0±0,7	>0,05	>0,05	>0,05
Формула крові (%)						
<i>Еозинофіли</i>	0,64,±0,2	0,41±0,12	0,67±0,2	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Паличкоядерні нейтрофіли</i>	8,5±0,78	9,8±1,1	8,5±2,1	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Сегментоядерні нейтрофіли</i>	47,9±2,6	47,4±3,1	39,01±5,03	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Лімфоцити</i>	37,9±2,8	35,3±3,3	46,7±5,5	>0,05	>0,05	>0,05
<i>Моноцити</i>	4,0±0,4	5,3±0,4	4,7±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
<i>ШОЕ, мм/год</i>	9,2±1,1	9,3±1,2	7,2±1,2	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та C/T-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та T/T-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/T та T/T-13910.

Як видно з таблиці 4.18, рівень гемоглобіну у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT коливався в межах $111,9 \pm 1,76$ - $110,5 \pm 2,8$ г/л, причому найнижчий середній рівень гемоглобіну відмічався у дітей з генотипом T/T-13910, а найвищий у дітей з генотипом C/T-13910. Загальний середній рівень лейкоцитів у всіх дітей не перевищував нормативних показників, але мали місце зміни в лейкоцитарній формулі. Так, у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT спостерігалось підвищення вмісту паличкоядерних нейтрофілів, найвищий показник даних клітин крові був зафіксований у дітей-гетерозигот за генотипом C/T-13910 – $9,8 \pm 1,1$ %, а у дітей з генотипом C/C-13910 та T/T-13910 їх рівень був практично однаковим та становив $8,5 \pm 0,78$ % та $8,5 \pm 2,1$ % відповідно. Найвищий середній вміст сегментоядерних нейтрофілів спостерігали у дітей з генотипом C/C-13910, що асоціюється з первинною гіполактазією – $47,9 \pm 2,6$ %, а найменше даних клітин в лейкоцитарній формулі було у дітей-носіїв генотипу T/T-13910, що відповідає за високу активність лактази – $39,01 \pm 5,03$ %. Найнижчий відсоток лімфоцитів відмічали в гемограмі дітей з генотипом C/T-13910 – $35,3 \pm 3,3$ %. ШОЕ у дітей з різними генотипами не перевищувало показників норми, що є властивою ознакою вірусних інфекції і РВІ зокрема.

Одним з простих, але дуже інформативних методів діагностики порушення кишкового травлення та всмоктування, є копроцитограма.

Нейтральний жир в копрограмі є показником зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози та свідчить про синдром мальабсорбції. Найвищий відсоток нейтрального жиру у випорожненнях відмічали у дітей з генотипом C/C-13910 у 43 хворих – 89,6 %, у дітей з генотипом C/T-13910 відсоток був дещо нижчим і складав 76,7 % (33 дітей), у дітей, яким встановлений генотип T/T-13910, нейтральний жир в копроцитограмі реєструвався у 5 хворих – 41,7 %, причому різниця була достовірною в порівнянні з генотипом C/C-13910 ($p < 0,05$) (табл.4.19).

**Показники копроцитограми у хворих на РВІ з різними варіантами
алельного поліморфізму генуLCT**

Показник	C/C-13910 (n=48)		C/T-13910 (n=43)		T/T-13910 (n=12)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Нейтральний жир	43	89,6	33	76,7	5	41,7	>0,05	<0,05	>0,05
Крохмаль	18	37,5	16	37,2	5	41,7	>0,05	>0,05	>0,05
Клітковина	27	56,3	30	69,8	3	25	>0,05	>0,05	>0,05
Слиз	44	91,7	36	83,7	10	83,3	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити									
0-10 в п/з	29	60,4	36	83,7	11	91,7	>0,05	<0,05	>0,05
10-20 в п/з	11	22,9	3	7	1	8,3	>0,05	>0,05	>0,05
Більш 20 в п/з	8	16,7	4	9,3	-	-	>0,05	>0,05	>0,05
Еритроцити	-	-	3	7	-	-	>0,05	-	-

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та C/T-13910;
2. P₁₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/C та T/T-13910;
3. P₂₋₃ – різниця показників у дітей з генотипом C/T та T/T-13910.

Зерна крохмалю відмічали в копрограмі у дітей з різними генотипами гену лактази практично в однаковій мірі. Найвищий вміст клітковини у фекаліях спостерігали у дітей з генотипом C/T-13910 – 69,8 % (30 хворих), а найменше клітковини було у випорожненнях хворих з високою активністю ферменту лактази (T/T-13910), вона виявлялась лише у 1/4 дітей даної групи. У дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT відмічали значний відсоток слизу у випорожненнях. Так, у дітей з генотипом C/C-13910 слиз був наявний у випорожненнях 44 дітей – 91,7 %, серед хворих з генотипом C/T-13910 слиз в копрограмі фіксували у 36

пацієнтів, що становило 83,7 %, а у дітей з генотипом Т/Т-13910 таких дітей було 10, що склало 83,3 %.

Слиз та лейкоцити в копроцитограмі вказують на запальний процес в кишечнику. Нормальний вміст лейкоцитів у випорожненнях відмічали у 91,7% дітей з генотипом Т/Т-13910, що відповідає високій активності лактази, у дітей з генотипом С/С-13910 таких дітей було в 1,5 рази менше і складало 60,4 % (29 хворих). Достовірно вищий відсоток – 83,7 % (36 пацієнтів) нормального рівня лейкоцитів в копрограмі фіксували серед дітей-носіїв генотипу С/Т-13910 ($p < 0,05$). Натомість у дітей з генотипом С/С-13910 кількість дітей з підвищеним вмістом лейкоцитів у випорожненнях становила 39,6 % (19 хворих), для порівняння серед дітей з генотипом С/Т-13910 таких дітей було 7, що становило 16,3 %, тобто в 2,4 рази менше, а у дітей з встановленим генотипом Т/Т-13910 підвищеного вмісту лейкоцитів у випорожненнях практично не відмічали (див.табл.4.19). Гемоколіт мав місце у 3 дітей з генотипом С/Т-13910, серед дітей з іншими варіантами алельного поліморфізму гену LCT він не реєструвався.

Вивчивши основні показники гемо- та копрограми у дітей з різними генотипами, ми оцінили вміст вірусу у випорожненнях дітей на 1-2 добу від початку захворювання (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Концентрація ротавірусних антигенів у хворих на РВІ з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT на 1-2 добу хвороби, (M±m)

Показник	С/С-13910 (n=48)	С/Т-13910 (n=43)	Т/Т-13910 (n=12)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Одиниці щільності	2,66±0,18	2,82±0,22	3,46±0,32	>0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

1. P₁₋₂ – різниця показників у дітей з генотипом С/С та С/Т-13910;

2. P_{1-3} – різниця показників у дітей з генотипом С/С та Т/Т-13910;
3. P_{2-3} – різниця показників у дітей з генотипом С/Т та Т/Т-13910.

Виявилось, що на початкових етапах хвороби концентрація ротавірусних антигенів у випорожнень у дітей з генотипом С/С-13910 становила $2,66 \pm 0,18$, у хворих, яким встановлено генотип С/Т-13910 – $2,82 \pm 0,22$, а у дітей-носіїв генотипу Т/Т-13910 складала $3,46 \pm 0,32$ (од.опт.щ.). Таким чином, вміст вірусу вже на початкових етапах хвороби був достовірно вищим у дітей з високою активністю лактази (Т/Т-13910) в порівнянні з дітьми з генотипом С/С-13910, який відповідає за практично повну відсутність активності даного ферменту ($p < 0,05$).

Таким чином, у переважної кількості обстежених дітей мало місце генетично детерміноване зниження активності ферменту лактази. Так, достовірно частіше у хворих з РВІ виявлявся мінорний алель С – 67,45 % в порівнянні з алелем Т 32,45 % при $p < 0,05$. У 1/3 обстежених хворих мав місце обтяжений сімейний анамнез по непереносимості молока, при цьому основну масу даних дітей складали хворі з генотипом С/С-13910.

Найбільш важкі форми РВІ розвивались у дітей зі зниженою активністю ферменту, ризик розвитку важких форм інфекції був в 1,2 рази вищим у дітей-носіїв мінорного алелю С, ніж у дітей з Т-алелем.

Основними клінічними симптомами РВІ були гіпертермія, блювання та діарейний синдром, тривалість яких також залежала від активності лактази. Так, найдовше діарея спостерігалась у дітей з генотипом С/Т-13910, що за даними літератури найбільш схильні до розвитку вторинної ЛН. У дітей з генотипом С/С-13910 мав місце яскраво виражений інтоксикаційний синдром з тривалою фебрильною лихоманкою, а діти, що мали генотип Т/Т-13910, мали найбільш сприятливий перебіг РВІ.

Лабораторні зміни при РВІ у дітей з генотипом С/С-13910 характеризувались вираженою стеатореєю та запальними змінами у копроцитограмі. Лабораторні показники хворих, яким встановлено генотип

C/T-13910, відрізнялись високим вмістом паличкоядерних нейтрофілів та зниженим вмістом лімфоцитів в лейкоцитарній формулі, копрограма таких хворих характеризувалась помірно вираженою аміло- та стеатореєю, крім того, у дітей генотипом C/T-13910 у випорожненнях відмічали еритроцити, що свідчить про розвиток гемоколіту при РВІ. У дітей з генотипом T/T-13910 відмічали практично нормальні показники гемограми, синдром мальабсорбції по копроцитологічним даним був мінімальним, а елімінація ротавірусу починалась уже з перших днів захворювання.

Прикладом клінічних особливостей перебігу РВІ в залежності від активності ферменту лактази, може бути **клінічний випадок**.

Хвора М., 2р. 4міс. (історія хвороби № 823) потрапила до ВОКДІЛ 21.03.2013 року зі скаргами на фебрильну температуру ($38,5^{\circ}\text{C}$), чотирьохразове блювання, зниження апетиту, в'ялість, рідкі випорожнення, водянисті, світло-жовтого кольору з невеликою кількістю прозорого слизу, частота яких складала 7 разів за добу.

Анамнез захворювання. Захворіла 20.03 ввечері, коли з'явилось блювання залишками їжі, потім рідиною, через годину почались рідкі водянисті випорожнення (2 рази), температура підвищилась до $39,2^{\circ}\text{C}$. Дівчинка стала млявою, відмовлялася від їжі та води, мати давала дитині жарознижуючі (нурофен), проводила оральну регідратацію розчином регідрону, але у дівчинки повторилось блювання, температура утримувалась на рівні $38,1^{\circ}\text{C}$ - $38,5^{\circ}\text{C}$, дитина категорично відмовлялась пити, вночі відмічалось ще 2 епізоди рідких водянистих випорожнень жовтого кольору з кислим запахом. На ранок, 21.03 повторилось блювання випитою рідиною, дитина стала сонливою у зв'язку з чим 21.03.13 близько 9⁰⁰ батьки звернулись за медичною допомогою у ВОКДІЛ та були госпіталізовані через 1,5 доби з моменту початку захворювання.

Анамнез життя. Дитина народилася від I вагітності, що протікала без особливостей. Пологи проходили шляхом кесарського розтину в терміні гестації 40 тижнів, без ускладнень. Маса дитини при народженні – 3 кг 450 г.

До грудей прикладена одразу, знаходилась на природному вигодовуванні до 1 року 7 міс., хоча у зв'язку з гіпогалактією у матері з народження дитина догодовувалась молочними сумішами, тобто мало місце змішане вигодовування. Дитина хворіла ГРВІ, переносила ГКІ невстановленої етіології, інфекційний мононуклеоз. З народження відмічались дисбіотичні порушення. У дитини в 7 міс. виявлена алерічна сприйнятливість до коров'ячого молока та цитрусових у вигляді atopічного дерматиту. Непереносимість коров'ячого молока та інших молочних продуктів відмічається також у батька дитини. Дитина не щеплена через відмову матері.

Епідеміологічний анамнез. У сім'ї всі здорові, але в бабусі дівчинки мали місце послаблені випорожнення та урчання в животі за добу до початку захворювання. Вживали в їжу ванільну сиркову масу, куплену в магазині.

Об'єктивний статус. Стан дитини при госпіталізації був середньої важкості, температура 38,5°C. Млява, сонлива, неспокійна при огляді. Шкірні покриви блідо-рожевого кольору, тургор тканин дещо знижений. Велике тім'ячко закрите. Слизова оболонка порожнини рота чиста, волога, зів помірно гіперемований, нальотів немає, відчувається запах ацетону у видихуваному повітрі. Носове дихання вільне, незначні серозні виділення з носу. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Дихання в легенях везикулярне, ЧД – 26 за хвилину. Серцеві тони гучні, ритмічні, ЧСС – 118 за хвилину. Живіт піддутий, спостерігалось бурчання по ходу тонкого кишечника. Печінка не збільшена. Рідкі випорожнення, водянисті, світло-жовтого кольору, з великою кількістю слизу та зелені пінисті, 7 разів за добу. Діурез знижений.

При госпіталізації хворій був поставлений діагноз: гострий гастроентероколіт, середній ступінь важкості. Ацетонемічний синдром. У стаціонарі було призначено ніфуроксазид, атоксіл, біфі-форм, проводилась інфузійна терапія в об'ємі 450 мл. Протягом дня дитина все ще залишалась в'ялою, відмовлялась пити та їсти, температура трималась на рівні 37,0°C,

випорожнення за день становили 7 разів у великій кількості, проведено експрес-діагностику на ротавірус методом ІХА, отримано позитивний результат. 22.03 дитина адинамічна, сонлива, апетит знижений, від рідини відмовляється, блювання не було. Температура тіла 36,6°C – 37,1°C. Випорожнення 4 рази, рідкі коричневого кольору зі слизом та зеленню. У зв'язку з відсутністю позитивної динаміки, дитині було збільшено об'єм інфузійної терапії до 600 мл. 23.03.13 дитина продовжує бути в'ялою, адинамічною, апетит знижений, рідину п'є неохоче, блювання не було, ацетонурія продовжується. Температура тіла субфебрильна. Випорожнення 5 разів на добу, рідкі, жовто-зеленого кольору, наростають явища ексікозу, втрата маси тіла становить 4 %, продовжується інфузійна терапія глюкозо-сольовими розчинами. 24.03.13 дитина в'яла, неспокійна. Від їжі та рідини відмовляється. Живіт здутий, урчить по ходу кишечника. Наростає діарейний синдром, за добу зафіксовано 30 актів дефекації, випорожнення водянисті, жовтого кольору у значній кількості, діурез знижений. Інфузійна терапія продовжується, об'єм інфузії збільшений до 750 мл. Втрата маси тіла становить 6 %. До терапії додано антибактеріальний препарат – цефотаксим та ентерол-250 у вікових дозах, базисна терапія продовжується. Ацетон в сечі не визначається. 25.03.13 дитина в'яла, температура тіла 38,7°C, апетит знижений, рідину п'є неохоче. Відмічалось двохразове блювання рідиною. Стілець 10 разів, водянистий жовтого кольору. Явища метеоризму. Вагу за добу не втратила. Призначене лікування отримує. 26.03.13 дитина дещо активніша, апетит знижений, одноразове блювання після їжі. Температура субфебрильна. Випорожнення 7 разів, водянисті, в меншому об'ємі, жовтого кольору. Лікування продовжується. 27.03.13 дитина активніша, рідину п'є, утримує, блювання не було, апетит покращився, не температурить. Випорожнення 10 разів в невеликій кількості, жовтого кольору зі слизом. Вагу не втрачає. Інфузійна терапія триває. 28.03.13 дівчинка активна, апетит покращується, рідину п'є охоче, блювання не було. Температура тіла нормальна. Випорожнення 3 рази на добу жовтого кольору, кашкоподібної

консистенції з домішками прозорого слизу. За добу набрала 200 грамів ваги. Інфузійна терапія не проводиться. 29.03.13. загальний стан дитини близький до задовільного, дитина активна, апетит добрий, рідину п'є, блювання не було. Живіт м'який, безболісний. Температура тіла 36,6°C. Випорожнень не було. Діурез достатній. У зв'язку з чим 29.03.13, на 10-ту добу захворювання дівчинка була виписана додому.

Клінічний діагноз: Ротавірусна інфекція, гастроентероколіт, середній ступінь важкості, токсико-ексикоз II ступеня, ізотонічний тип зневоднення. Ацетонемічний синдром

У стаціонарі дитині провели наступні *лабораторні обстеження*:

Загальний аналіз крові від 21.03.13р.: Нв – 113 г/л, еритроцити – $3,64 \times 10^{12}$ /л., кольоровий показник 0,9, лейкоцити $10,0 \times 10^9$ /л, *формула крові*: паличкоядерні нейтрофіли – 18 %, сегментоядерні нейтрофіли – 64 % лімфоцити – 12 %, моноцити – 1 %, ШОЕ 12 мм/год; *Загальний аналіз крові* від 28.03.13р.: Нв – 130 г/л, еритроцити – $4,12 \times 10^{12}$ /л., кольоровий показник 0,9, лейкоцити $4,6 \times 10^9$ /л, *формула крові*: еозинофіли – 5 %, паличкоядерні нейтрофіли – 5 %, сегментоядерні нейтрофіли – 37 % лімфоцити – 50 %, моноцити – 3 %, ШОЕ 5 мм/год.

Загальний аналіз сечі від 22.03.13р.: колір – світло-жовтий, реакція – кисла, питома вага – мало сечі, прозорість – прозора, білок – не виявлено, епітелій плоский – 2-3 в полі зору, лейкоцити – 6-8 в полі зору, ацетон - +.

Загальний аналіз сечі від 28.03.13р.: колір – світло-жовтий, реакція – кисла, питома вага – 1010, прозорість – прозора, білок – не виявлено, епітелій плоский – 1-2 в полі зору, лейкоцити – 2-3 в полі зору, ацетон - не виявлено.

Копрологічне дослідження від 22.03.13р.: колір – світло-жовтий, консистенція – рідкий, нейтральний жир 5-6 в полі зору «++++», неперетравлена клітковина «++», крохмаль «++», слиз «++», лейкоцити 3-5 у полі зору. *Копрологічне дослідження* від 28.03.13р.: колір – жовтий, консистенція – кашкоподібний, нейтральний жир «-», неперетравлена клітковина «-», крохмаль «-», слиз «+», лейкоцити 4-5 у полі зору.

Біохімічне дослідження крові від 22.03.13р.: Na^+ – 145 ммоль/л, K^+ – 4,0 ммоль/л, Ca^{2+} – 2,24 ммоль/л, Cl^- – 96 ммоль/л, сечовина – 3,9 ммоль/л, креатинін – 0,090 ммоль/л.

Бактеріологічне дослідження випорожнень № 3926 від 22.03.13р. – патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій не виявлено.

IХА на ротавірус № 140 від 22.03.13р. – позитивний.

IФА з ротавірусним діагностикумом від 22.03.13р.: виявлений антиген ротавірусу в калі, оптична щільність 3,809. Контрольне дослідження методом IФА від 26.03.13р. (6-й день захворювання) – 2,013.

Молекулярно-генетичне дослідження від 22.03.13р. встановлено генотип С/С-13910 гена LСТ, що асоціюється з практично повною відсутністю активності фермента лактаза-флоризингідролаза.

Наведена історія хвороби демонструє клінічний перебіг РВІ у дитини з генотипом– С/С-13910 гена лактази. Перебіг РВІ характеризувався тривалою лихоманкою, блюванням в пізні терміни хвороби, вираженим діарейним синдромом (до 30 разів на добу), повільною нормалізацією консистенції випорожнень (8 діб) та швидким розвитком ексикозу II ступеня, що вимагало проведення інфузійної терапії впродовж 6 днів та призначення антибактеріальної терапії для профілактики бактеріальних ускладнень. Важкість інфекції оцінювалась в 20 балів за шкалою *VeziKarı*, що асоціюється з дуже важким перебігом РВІ. Дитина була виписана додому на 9-ту добу від початку захворювання. Із наведених лабораторних даних видно, що захворювання в дитини перебігало на фоні не зовсім типових для вірусної інфекції змін в загальному аналізі крові (нейтрофільний лейкоцитоз, зсув формули крові вліво, дещо підвищена ШОЕ), нормалізація показників крові відбулась на 8 день хвороби; копрологічні зміни характеризувались вираженою стеатореєю та амілореєю. Слід зазначити, що у дитини на 3 добу захворювання концентрація антигенів ротавірусу методом IФА становила 3,809, що свідчить про надзвичайно високий вміст вірусу в досліджуваному матеріалі. При повторному дослідженні на 6 добу становила -2,013, тобто

вірус продовжував виділятися з кишечника у значній кількості.

Особливості перебігу РВІ в залежності від генетично детермінованої активності лактази висвітлено у таких публікаціях:

1. Генетичні аспекти в патогенезі ротавірусної інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, Я.Бук, Г.В. Макух // Здоровье ребенка. – 2013. – №5. – С.131-135
2. Незгода І.І. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гена LCT / І.І. Незгода, О.М. Науменко // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці : мат. ІХ з'їзду інфекціоністів України : тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 107-109.
3. 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.
4. Пат. № 85751, Україна, МПК G01N33/48 Спосіб діагностики первинної лактазної недостатності у дітей раннього віку з рота вірусною 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
5. Незгода І.І., Науменко О.М., Макух Г.В., Тиркус М.Я. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №127-2015 «Діагностика первинної лактазної недостатності у дітей з ротавірусною інфекцією шляхом молекулярно-генетичного аналізу поліморфізму С>Т в позиції 13910 гена лактази». – 2015, Київ Укрмедпатентінформ
6. Nezgodа І.І. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму С >Т 13910 гена лактази / І. Nezgodа, О. Naumenko // Journal of Education, Health and Sport – 2016. – № 6(7). – P. 566-578.

РОЗДІЛ 5

УДОСКОНАЛЕННЯ СХЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РОТАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ З ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ *SACCHAROMYCES BOULARDII* В КОМБІНАЦІЇ З БЕЗЛАКТОЗНОЮ СУМІШШЮ (БЛС)

5.1 Ефективність застосування схеми лікування препаратом *Saccharomyces boulardii* та БЛС у комплексному лікуванні хворих на ротавірусну інфекцію за клінічними та лабораторними даними

У розділі наведені результати лікування хворих на РВІ, які знаходились під нашим спостереженням у Вінницькій дитячій обласній інфекційній лікарні з грудня 2012 року по серпень 2016 року.

Лікування хворих на РВІ проводили згідно протоколів лікування ГКІ та доповнення, затвердженого наказом МОЗ України від 10.12.2007 р. № 803. Під час проведення наукового дослідження обстежуваний контингент хворих був розподілений на 2 групи. Першу, *групу порівняння* склали 66 дітей, які при госпіталізації до стаціонару отримували базисну терапію, відповідно до протоколів лікування. Другу, *основну групу*, склали 68 дітей, які отримували, крім базисної терапії розроблену нами схему лікування із застосуванням, *Saccharomyces 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. Суміш NAN безлактозний застосовували у вигляді основного харчування у дітей віком від 3 до 6 місяців, в дітей віком від 7 місяців до 4 років суміш застосовували як додаток

до харчового раціону 3 рази на добу у віковому об'ємі. Всі діти були виписані зі стаціонару з клініко-лабораторним одужанням, не зареєстровано жодного летального випадку.

Вивчення ефективності запропонованих схем лікування РВІ проводили за наступними критеріями:

- клінічний аналіз динаміки та тривалості основних симптомів захворювання, таких як температури, блювоти, діареї та інших диспепсичних проявів;
- строки виділення вірусу;
- нормалізація метаболічних процесів в просвіті кишечника;
- тривалість захворювання.

Досліджувані групи порівняння за віком, статтю та важкістю стану були репрезентативні.

У процесі наукового дослідження виявлено, що основними клінічними проявами захворювання були температура, блювання та діарея.

Порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованих схем лікування показав, що у хворих основної групи швидше, ніж контрольної, зникали симптоми інтоксикації та ознаки диспепсичного синдрому.

Тривалість діареї у хворих на тлі застосування схеми лікування: комбінації *Saccharomyces boulardii* та БЛС становила $2,79 \pm 0,12$ доби проти $4,5 \pm 0,18$ доби ($p < 0,001$) 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 температурна реакція зберігалась впродовж $2,84 \pm 0,22$ доби, що на 0,67 доби довше, причому різниця була достовірною ($p < 0,05$) між порівнюваними групами дітей.

У дітей, які отримували специфічну схему лікування, блювання зникало достовірно швидше, ніж у дітей групи порівняння ($1,44 \pm 0,11$ проти $1,83 \pm 0,166$ доби при $p < 0,05$). Тривалість симптомів, залежно від виду терапії

представлена в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика тривалості основних клінічних симптомів РВІ у дітей

Симптоми	Тривалість в добах (M±m)		
	Основна група (n =68)	Група порівняння (n = 66)	p
Діарея	2,79±0,12	4,5±0,18	<0,001
Температура	2,07±0,14	2,84±0,22	<0,05
Блювання	1,44±0,11	1,83±0,16	<0,05
Бурчання в животі	1,86±0,11	3,62±0,22	<0,001
Метеоризм	1,62±0,09	3,19±0,18	<0,001

Примітка. $p < 0,05$ – статистично значима різниця показників у дітей основної групи та групи порівняння.

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 спецефічного безлактозного харчування 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 $1,62 \pm 0,09$ дні, а у дітей порівнюваної групи – $3,19 \pm 0,18$ доби ($p < 0,001$), тобто реєструвався на 1,57 доби довше.

Після порівняння та аналізу тривалості основних симптомів хвороби були вивчені основні кореляційні взаємозв'язки між основними симптомами РВІ у порівнюваних групах дітей.

Так, у дітей, що отримували базисну терапію (група порівняння) відмічались кореляційні взаємозв'язки між тривалістю діареї та тривалістю температурної реакції ($r = 0,269$, $p < 0,05$), тривалістю блювання ($r = 0,406$,

$p < 0,01$), був відмічений сильний кореляційний зв'язок між тривалістю діарейного синдрому та тривалістю бурчання в животі ($r=0,903$, $p < 0,01$) і метеоризму ($r=0,788$, $p < 0,01$), крім того, мала місце сильна пряма кореляція між бурчанням в животі та метеоризмом ($r=0,859$, $p < 0,01$), а також фіксували слабкий кореляційний зв'язок між метеоризмом та блюванням ($r=0,337$, $p < 0,01$), метеоризмом і температурною реакцією ($r=0,334$, $p < 0,01$). Отже, у дітей, групи порівняння фіксували тісні взаємозалежності основних симптомів РВІ.

У дітей, що отримували схему лікування із застосуванням безлактозного харчування та *Saccharomyces boulardii* система кореляційних зв'язків виглядала таким чином: тривалість діареї прямо корелювала з тривалістю гіпертермії ($r=0,239$, $p < 0,05$), тривалістю бурчання в животі ($r=0,574$, $p < 0,01$) та метеоризмом ($r=0,310$, $p < 0,05$), в порівнянні з групою порівняння дітей сила кореляцій була нижчою. Також у дітей відмітили кореляційний зв'язок між бурчанням в животі та метеоризмом ($r=0,641$, $p < 0,01$), інших кореляцій між основними симптомами в даній групі дітей не спостерігали.

Таким чином, у дітей основної групи втрачалась частина кореляційних зв'язків між основними симптомами РВІ та слабшала їх сила, що свідчить про вплив призначеної схеми лікування на основні патогенетичні механізми виникнення основних клінічних симптомів через нормалізацію метаболічних процесів в просвіті кишечника.

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. З'ясувавши клінічні особливості у групах порівняння, ми провели аналіз концентрації рота вірусного антигену, що свідчить про кількість вірусу в кишечнику дитини.

У дітей, які отримували базисну терапію концентрація ротавірусних антигенів у випорожненнях становила $2,76 \pm 0,22$ мг/мл (в одиницях оптичної

щільності), а на 5 добу після початку лікування зменшилась до $1,52 \pm 0,32$.

В основній групі дітей, що отримували безлактозну суміш та *Saccharomyces boulardii* концентрація ротавірусних антигенів випорожнень до початку лікування становила $2,183 \pm 0,2$, а от на 5 добу лікування вона достовірно зменшувалась до $0,601 \pm 0,16$ (од.опт.щ.) при $p < 0,05$ (рис.5.1).

Отже, у дітей, які отримували крім базисної терапії БЛС безлактозний в комбінації з *Saccharomyces boulardii*, вже на 5 добу лікування кількість вірусного антигену у випорожненнях була меншою, ніж у дітей, що отримували лише базисну терапію, тобто у дітей основної групи скоріше відбувалось звільнення організму від вірусу.

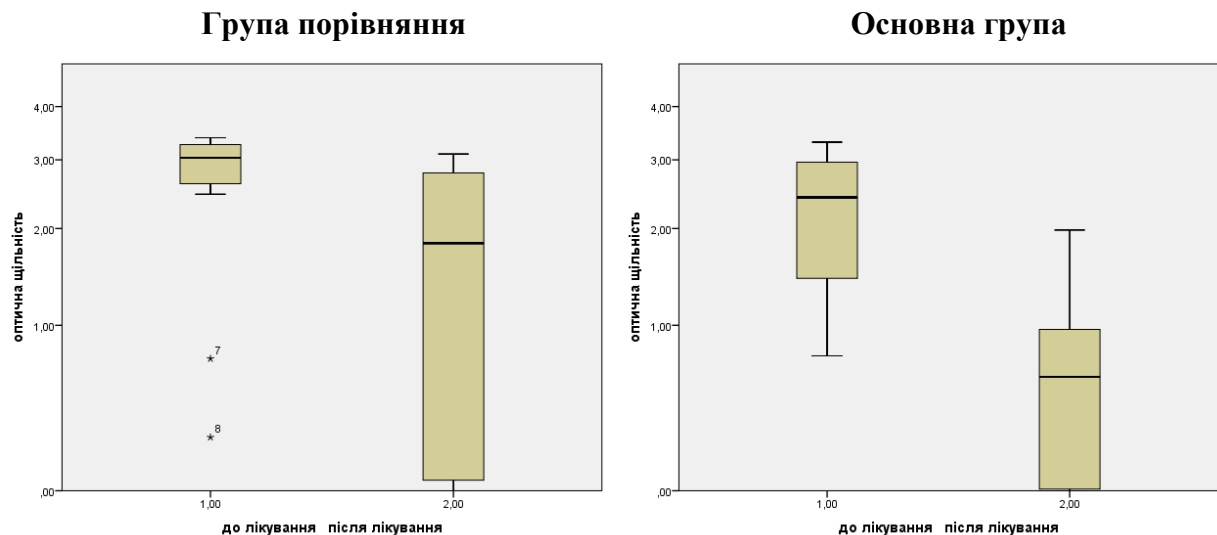


Рис.5.1. Концентрація ротавірусного антигену у випорожнень дітей на початку лікування та на 5 добу терапії.

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, $p < 0,05$.

Отже, в результаті проведеного дослідження ми встановили, що призначення схеми лікування із застосуванням БЛС в комбінації з

Saccharomyces boulardii при лікуванні дітей з РВІ сприяло більш швидкому покращенню загального стану хворих, скороченню тривалості лихоманки, кратності та тривалості блювоти, діарейного синдрому, а також сприяло зникненню явищ токсикозу та ексікозу. Скоротились також строки виділення вірусу на основі аналізу концентрації ротавірусних антигенів (ІФА). Це дозволило скоротити строки перебування в стаціонарі на 1,14 доби, порівняно з групою дітей, які отримували базисну терапію. Схема лікування добре переноситься хворими, зручна та проста у дозуванні та застосуванні, відмови від прийому або інших небажаних ефектів при використанні даної схеми лікування не спостерігалось. Проведені дослідження по використанню схеми лікування РВІ комбінацією безлактозного харчування та *Saccharomyces boulardii* у комплексному лікуванні РВІ у дітей свідчать про ефективність та доцільність застосування даної схеми лікування при вказаній патології.

5.2 Динаміка рівня основних мікробних метаболітів – летких жирних кислот у дітей при застосуванні БЛС в комбінації з *Saccharomyces boulardii*

Виражений клініко-лабораторний ефект при лікуванні хворих на РВІ з застосуванням запропонованої схеми лікування став підґрунтям для аналізу патогенетичних механізмів впливу вказаної схеми терапії.

Saccharomyces boulardii відносяться до групи самоелімінуючих пробіотиків природного походження. Ці мікроорганізми конкурують із представниками нормальної мікрофлори кишечника. У той же час для них характерний прямий мікробний антагонізм по відношенню до патогенних, умовно-патогенних мікроорганізмів та грибів, які порушують мікробіоценоз кишечника. Крім антимікробної дії препарат має інші надзвичайно важливі властивості, які дозволили нам використати його для лікування саме ротавірусних діарей. Це підвищення ферментативної активності за рахунок

зростання активності дисахаридаз тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази). Разом з цим *Saccharomyces boulardii* має антитоксичну дію, яка обумовлена продукцією протеаз, що розщеплюють токсини; покращує трофіку слизової оболонки тонкого кишечника в результаті вивільнення сперміну та спермідину, а також здійснює антисекреторний ефект шляхом зниження утворення цАМФ в ентероцитах. Комбінація *Saccharomyces boulardii* з безлактозним харчуванням з точки зору патогенезу РВІ найбільш оптимальна, зважаючи на 100 % розвиток дисахаридазної недостатності у дітей.

Визначення метаболічних змін в просвіті кишечника за основними мікробними метаболітами - леткими жирними кислотами у копрофільтратах методом газово-рідинної хроматографії випорожнень проводилось у 31 хворого на тлі РВІ в динаміці захворювання та 31 здорової дитини. Досліджувані групи порівняння за віком, статтю та важкістю стану були репрезентативними. Базисну терапію отримували 15 дітей, а 16 хворих додатково до лікування отримувала безлактозне харчування та *Saccharomyces boulardii*.

Ефективність впливу розробленої схеми лікування на патогенетичні ланки розвитку РВІ оцінили за динамікою рівня основних мікробних метаболітів – летких жирних кислот, як сумарної їх концентрації, так і абсолютних концентрацій пропіонової, масляної та валеріанової кислот. На початку захворювання як у дітей порівнюваної, так 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 групи порівняння, 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 (табл.5.20).

Таблиця 5.2

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

Метаболіти (мг/мл)	Здорові діти (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± 0,34	0,0369± 0,006	0,0861± 0,009**	0,058± 0,015	0,077± 0,009
Пропіонова кислота	0,640± 0,02	0,0251± 0,004	0,045± 0,007*	0,0283± 0,012	0,0334± 0,005
Масляна кислота	0,69± 0,33	0,0083± 0,003	0,029± 0,003*	0,0264± 0,01	0,0334± 0,006
Валеріанова кислота	0,048± 0,003	0,0042± 0,001	0,0109± 0,005	0,0041± 0,0009	0,0104± 0,004

Примітки:

1. * $p < 0,05$ - різниця показників достовірна в основній групі дітей в динаміці;
2. ** $p < 0,001$ - різниця показників достовірна в основній групі дітей в динаміці.

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 $0,0283 \pm 0,012$ 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 БЛС та *Saccharomyces boulardii*, то в динаміці ми 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.

Концентрація валеріанової кислоти на початку лікування та на 5-6 добу хвороби у обох порівнюваних групах дітей практично не відрізнялись між собою (див. табл.5.2).

Вивчивши динаміку змін загального рівня ЛЖК та абсолютних концентрацій окремих метаболітів, ми проаналізували систему кореляційних зв'язків між основними клінічними симптомами РВІ, оптичної щільності випорожнень та мікробних метаболітів до початку лікування та при застосуванні різних схем лікування даної інфекції. Як видно з рисунку, 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 ($r=0,427$, $p < 0,05$), метеоризмом ($r=0,377$, $p < 0,01$). Крім того, тривалість

діарейного синдрому прямо корелювала з бурчанням в животі та метеоризмом ($r=0,581$, $p<0,01$ та $r=0,621$, $p<0,01$ відповідно) (рис.5.2).

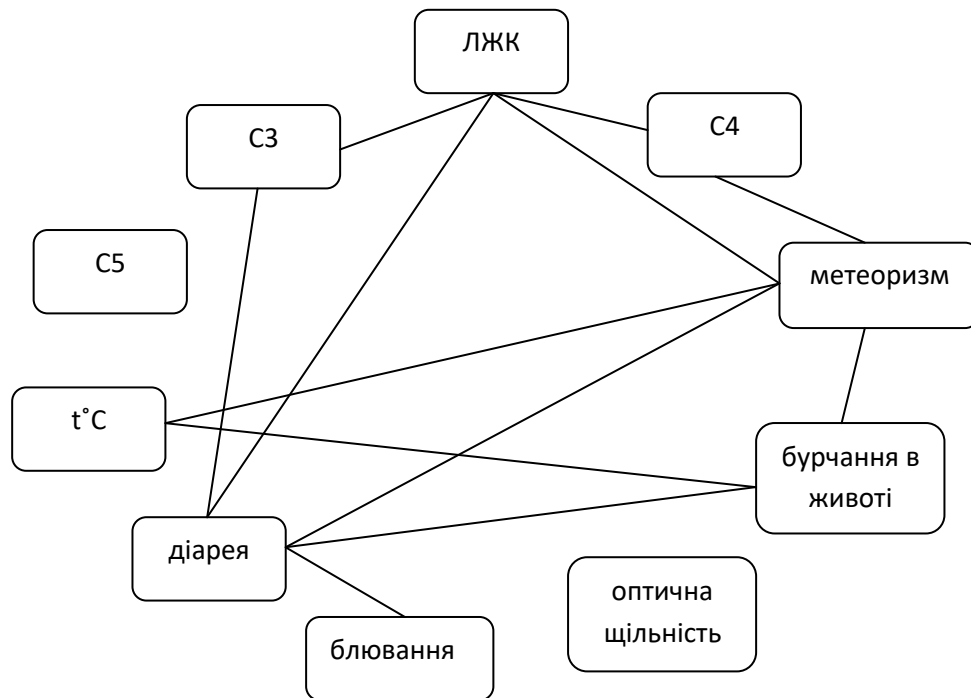


Рис. 5.2. Система кореляційних зв'язків основних показників до початку лікування.

Метеоризм був пов'язаний сильною прямою кореляцією з урчанням в животі ($r=0,763$, $p<0,01$) та t 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. Оптична щільність антигенів мала зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ЛЖК ($r=-0,653$, $p<0,01$) та метеоризмом ($r=-0,580$, $p<0,01$), тобто при збільшенні оптичної щільності випорожнень зменшувався загальний рівень ЛЖК у випорожненнях дітей. Виявлялась пряма кореляція середньої сили між метеоризмом та пропіоновою кислотою ($r=0,532$, $p<0,01$). Діарея була сильно пов'язана з

метеоризмом ($r=0,783$, $p<0,01$) та бурчанням 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 (рис.5.3).

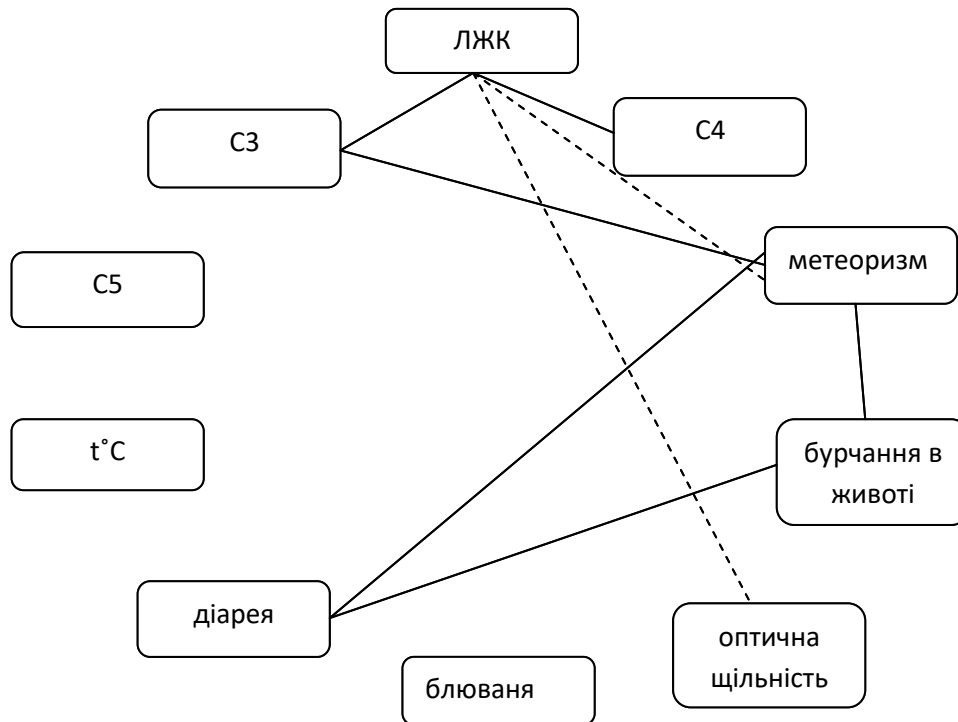


Рис. 5.3. Система кореляційних зв'язків основних показників у дітей, що отримували базисну терапію.

У дітей, які отримували БЛС та *Saccharomyces boulardii* виявляли лише пряму кореляцію між оптичною щільністю антигенів вірусу та блюванням ($r=0,636$, $p<0,05$), тобто при збільшенні оптичної щільності випорожнень 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 ($r=0,8$, $p<0,01$) (рис.5.4).

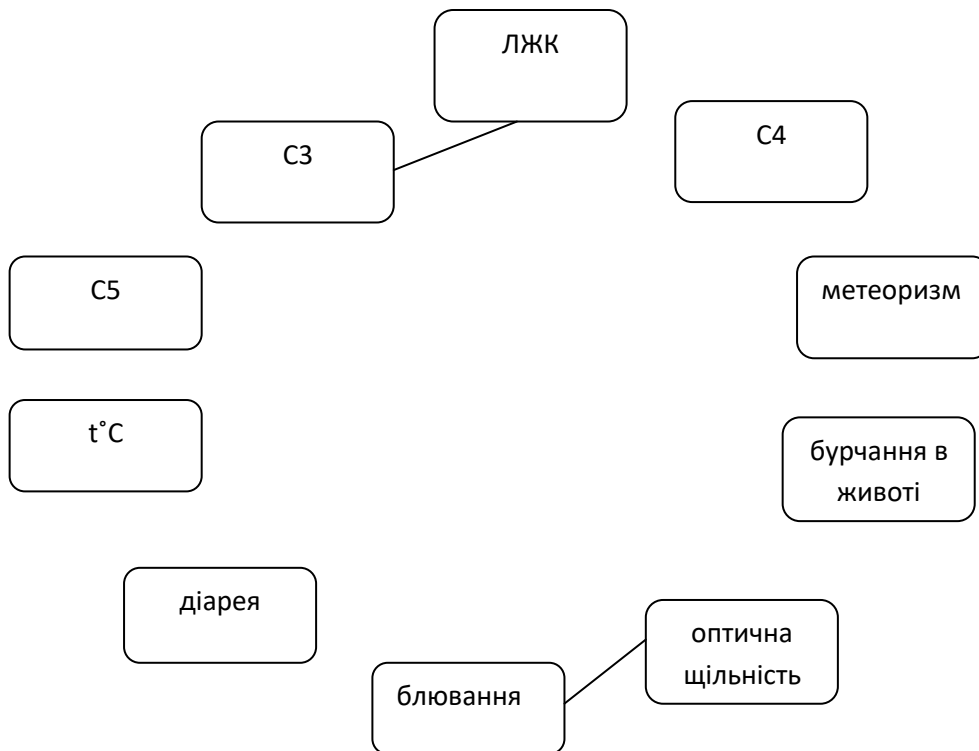


Рис. 5.4. Система кореляційних зв'язків основних показників у дітей, що отримували розроблену схему лікування.

Клінічний приклад

Прикладом ефективного використання схеми лікування комбінацією *Saccharomyces boulardii* з БЛС в якості патогенетичної терапії може бути клінічний приклад.

Хворий Р., 5 міс. (історія хвороби № 78) потрапив до ВОКДІЛ 10.02.2014р. зі скаргами на підвищену температуру тіла до $38,1^{\circ}\text{C}$, двохразове блювання залишками їжі та рідиною, зниження апетиту, в'ялість, рідкі випорожнення, водянисті, світло-жовтого кольору з невеликою кількістю прозорого слизу, частота яких складала 6 разів за добу.

Анамнез захворювання. Захворів 8 лютого після обіду, коли з'явилося блювання залишками їжі, через годину блювання повторилось, дитина стала млявою, капризною. Вночі 9 лютого у дитини почались рідкі водянисті

випорожнення (4 рази), дитина відмовлялась від їжі та пиття. Мама давала дитині смекту. 10.02.2014р. у дитини підвищилась температура тіла до 38,1°C. Частота випорожнень становила 6 разів на добу, випорожнення водянисті світло-жовтого кольору у великому об'ємі. Хлопчик став млявим, адинамічним, була викликана швидка допомога і хлопчик був госпіталізований у ВОКДІЛ через 1,5 доби з моменту початку захворювання.

Анамнез життя. Дитина народилася від II вагітності, що перебігала без особливостей. Пологи проходили без ускладнень. Маса дитини при народженні – 3 кг 400 г. До грудей прикладений одразу, знаходився на природному вигодовуванні до 1 міс., потім, у зв'язку з відсутністю молока у матері, був переведений на штучне вигодовування. Дитина хворіла ГРВІ в 3 місяці. Щеплений згідно календаря профілактичних щеплень.

Епідеміологічний анамнез. У сім'ї всі здорові, в старшої дитини мали місце прояви ГКІ протягом 3 діб до початку захворювання.

Об'єктивний статус. Стан дитини при госпіталізації середньої важкості, температура 37,6°C. Млявий, сонливий, неспокійний при огляді. Шкірні покриви блідо-рожевого кольору, тургор тканин збережений. Велике тім'ячко 0,5x0,5см, краї щільні на рівні кісток черепа. Слизова оболонка порожнини рота чиста, волога, зів помірно гіперемований, нальотів немає. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Дихання в легенях жорстке без хрипів, ЧД – 30 за хвилину. Серцеві тони гучні, ритмічні, ЧСС – 122 за хвилину. Живіт піддутий, спостерігалось бурчання по ходу тонкого кишечника. Печінка виступала з-під краю реберної дуги на 1 см. Рідкі випорожнення, водянисті, світло-жовтого кольору, з невеликою кількістю прозорого слизу, пінисті, 6 разів за добу. Діурез знижений.

При госпіталізації, після отримання позитивного результату ІХА на ротавірус хворому був поставлений діагноз: Ротавірусна інфекція, гострий гастроентерит, середній ступінь важкості.

У стаціонарі було призначено ніфуроксазид, атоксіл, біогайя, ентерол-250, дитина переведена на харчування БЛС, проводилась інфузійна терапія в

об'ємі 300 мл. На ранок 11. 02 дитина все ще залишалась в'ялою, відмовлялась пити та їсти, температура трималась на рівні 37,0°C, вночі відмічались одноразові рідкі випорожнення у великій кількості. До кінця цієї доби випорожнення спостерігались ще 2 рази в невеликій кількості, пінисті. Інфузійна терапія продовжувалась, по закінченню інфузії глюкозо-сольовими розчинами, температура самостійно знизилась до 36,5°C. 12.02 дитина стала активною, випорожнення були 2 рази на добу, кашкоподібної консистенції, хлопчик, почав пити достатньо рідини та їсти, у зв'язку з чим припинено інфузійну терапію. 13.02. дитина була активною, блювоти не спостерігалась, температура не підвищувалась, випорожнення стали кашкоподібними, без патологічних домішок та піни 1 раз на добу. 14.02. стан дитини без погіршення, дитина активна, гулить, посміхається, призначене харчування засвоює, блювання не було, вагу не втрачає. Випорожнень за добу не було. Діурез достатній. У зв'язку з чим 15.02.14, на 5-ту добу захворювання, в задовільному стані хлопчик був виписаний додому.

Клінічний діагноз: Ротавірусна інфекція, гастроентерит, середній ступінь важкості, інтоксикаційний синдром I ступеня, ізотонічний тип зневоднення.

У стаціонарі дитині провели наступні лабораторні обстеження:

Загальний аналіз крові від 10.02.14р.: Нв – 124 г/л, еритроцити – $4,2 \times 10^{12}$ /л., кольоровий показник 0,9, лейкоцити $8,1 \times 10^9$ /л, формула крові: еозинофіли – 2 %, паличкоядерні нейтрофіли – 10 %, сегментоядерні нейтрофіли – 40 %, лімфоцити – 38 %, моноцити – 1 %, ШОЕ 4 мм/год.

Копрологічне дослідження від 11.02.14р.: колір – світло-жовтий, консистенція – рідкий, нейтральний жир «+++», неперетравлена клітковина «+++», крохмаль «+++», слиз «+++», лейкоцити 10-15 у полі зору, епітелій – поодинокий у полі зору.

Копрологічне дослідження від 15.02.14р.: колір – темно-жовтий, консистенція – оформлений, нейтральний жир «-», неперетравлена клітковина «-», крохмаль «-», слиз «-», лейкоцити 4-5 у полі зору.

Біохімічне дослідження крові від 14.01.08: Na^+ – 145 ммоль/л, K^+ – 3,9ммоль/л, Ca^{2+} – 2,1 ммоль/л, Cl^- – 96 ммоль/л, сечовина – 5,1 ммоль/л, креатинін – 0,094 ммоль/л.

Бактеріологічне дослідження випорожнень №700 від 10.02.14р. – патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій не виявлено.

ІХА на ротавірус № 324 від 10.02.14р. – позитивний.

ІФА з ротавірусним діагностикумом від 10.02.2014р.: виявлений антиген ротавіруса в калі, оптична щільність 0,76. Контрольне дослідження методом ІФА від 15.02.14 (5-й день лікування) – негативне.

Газово-рідинна хроматографія випорожнень від 10.02.2014р.: С3 – 0,0252 мг/мл, С4 – 0,0068 мг/мл, С5 – 0,0021 мг/мл, загальний рівень ЛЖК – 0,0341 мг/мл; *Газово-рідинна хроматографія випорожнень* від 15.02.14р. (5-й день лікування): С3 – 0,0654 мг/мл, С4 – 0,0348 мг/мл, С5 – 0,0075 мг/мл, загальний рівень ЛЖК – 0,1077 мг/мл.

Із наведених лабораторних даних видно, що захворювання в дитини перебігало на фоні нормального рівня лейкоцитів, при дещо підвищеному рівні нейтрофілів та нормальної ШОЕ. Копрологічні зміни характеризувались стеатореєю та амілореєю при наявності невеликої кількості слизу; рівень електролітів в межах норми, що типово для ізотонічного типу зневоднення. Результати ГРХ випорожнень показали метаболічні зміни в просвіті кишечника, так у дитини мало місце виснаження як загального вмісту ЛЖК, так і зниження концентрацій окремих активних мікробних метаболітів: пропіонової (С3), масляної (С4) та валеріанової кислот (С5) відносно показників здорових дітей.

При застосуванні схеми лікування комбінацією *Saccharomyces boulardii* з БЛС ми досягнули позитивної клінічної динаміки: вже на кінець першої доби після прийому препарату нормалізувалась температура, зникла блювота, на другу добу відбулось різке зменшення частоти випорожнень, і вже на третю добу консистенція калу наблизилась до нормальної. Клінічний ефект підтверджували також лабораторні дані. Так, на 5-ту добу

захворювання у дитини зникли ознаки синдрому мальабсорбції по результатах копрограми, збільшились концентрації основних мікробних метаболітів – летких жирних кислот в порівнянні з показниками на початку хвороби, однак дані показники ще не досягали рівня здорових дітей, тобто залишались ознаки метаболічного дисбалансу, які потребували корекції після стаціонарного етапу лікування. Слід зазначити, що у дитини на 3 добу захворювання оптична щільність антигенів ротавірусу методом ІФА становила 0,76, що свідчить про доволі високий рівень вірусу в досліджуваному матеріалі. При повторному дослідженні на 5 добу відбулась повна санація вірусу, і ми отримали негативний результат ІФА.

Дитина в задовільному стані була виписана додому на 5-ту добу від початку захворювання.

Наведена історія хвороби вказує на високу ефективність застосування схеми лікування комбінацією *Saccharomyces boulardii* з БЛС в якості патогенетичної терапії при ротавірусній інфекції в дітей раннього віку. Дана схема лікування добре переноситься хворими, має виражений клінічний ефект, сприяє швидкому покращенню метаболічних процесів у кишечнику, усуває прояви синдрому мальабсорбції, крім того сприяє швидкій елімінації збудника, що призводить до більш швидкого одужання, скорочення тривалості інфузійної терапії та терміну перебування в стаціонарі.

Нові підходи до лікування хворих з РВІ відображені в наступних публікаціях:

1. Науменко О.М. Патогенетичні підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей / О.М. Науменко // Інфекційні хвороби. – 2016. – №1. – С.27-31.
2. 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.

3. Ефективність застосування препарату «Мамалак краплі» при ротавірусній інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко, А.А. Асауленко [та ін.]. // Современная педиатрия. – 2015. – №1. – С. 102–108.

4. Незгода І.І. Дієтичне харчування в комплексній терапії ротавірусної інфекції у дітей / І.І. Незгода, О.М. Науменко // Сучасні проблеми педіатричної дієтології : мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю : тези доп. – Київ, 2016. – С. 74-77.

5. 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>.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зростання захворюваності на ротавірусну інфекцію (РВІ) в останні роки визначає важливість даної проблеми в дитячій інфектології [57]. Щороку в світі реєструється близько 3 млн. випадків дитячої смертності, 440 тисяч з них припадає на РВІ [17]. 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 % [46].

Патогенез РВІ складний і не до кінця вивчений, особливо метаболічні та біохімічні процеси, що відбуваються в просвіті кишечника, та призводять до розвитку дисахаридазної недостатності у дітей.

Однією з найвагоміших ланок діарейного синдрому при РВІ є мальабсорбція вуглеводів, яка виникає внаслідок ураження епітеліоцитів проксимальних відділів тонкого кишечника. Нерозщеплені дисахариди викликають осмодіарею, а при потраплянні у товстий кишечник зазнають мікробного гідролізу з утворенням органічних кислот, зокрема ЛЖК, які підсилюють перистальтику та викликають метаболічні порушення в просвіті кишечника [17, 32, 171]. Доведено, що саме білок NSP4 ротавірусу є специфічним ентеротоксином, здатним викликати секреторну діарею [93, 146]. Зокрема ротавірус інгібує функціональну активність SGLT1 (strong inhibition of both Na (+)-d-glucose) залежного симпорту Na+d-глюкози навіть за відсутності пошкодження ентероцитів, що зумовлює зниження всмоктування глюкози і реабсорбції води з кишкового просвіту. Інгібіція симпорту Na+d-глюкози зумовлена дією неструктурного протеїну 4 (NSP4) ротавірусу [161]. NSP4 обумовлює порушення щільних контактів клітин, що супроводжується збільшенням парацелюлярної проникності і посиленням відтоку води з міжклітинного простору в люмен кишечника [158]. Продемонстровано також, що дисахаридазна недостатність, яка спостерігається при РВІ, переважно обумовлена дефіцитом лактази-

флоризин-гідролази (ЕС 3.2.1.23–62), яка гідролізує лактозу і є ферментом, пов'язаним з апікальною поверхнею щіткової кайми ентероцитів [134].

Таким чином, у ранній період захворювання ЛН є закономірним проявом РВІ, який обумовлений пригніченням активності вивільнення лактази з ентероцитів.

Патогенетичні механізми розвитку діарейного синдрому при РВІ вивчались рядом відомих вчених В.П.Малого, І.І.Незгоди, О. В. Боднарюк, А. Е. Абатурова, Ю. С. Степанової та інших [13, 32]. Не дивлячись на досягнуті успіхи, ще багато питань в патогенезі РВІ до цього часу залишаються невирішеними, особливо це стосується розвитку лактазної недостатності при РВІ. Вивченню цієї проблеми на сучасному етапі приділяється велика увага, адже раніше в науковій літературі більшість авторів обмежувалась лише констатацією наявності дисахаридазної недостатності при ротавірусній інфекції, та не вивчали механізми її розвитку [57]. Так, залишається актуальним питання ролі генетично-детермінованої активності ферменту лактази в розвитку та маніфестації клінічних проявів інфекції, крім того, не до кінця встановлена роль активних метаболітів кишкової мікрофлори, які є маркерами біохімічних процесів в просвіті кишечника при ротавірусній інфекції у дітей, тому дані питання потребують подальшого глибокого вивчення та аналізу. Крім того, недостатньо висвітлені особливості клінічної маніфестації РВІ у дітей раннього віку в залежності від генетично-детермінованої активності ферменту лактази. Поки що немає відповіді на причину різноманітності клінічних варіантів перебігу РВІ у дітей. Високий рівень захворюваності та госпіталізації з приводу РВІ, а також значна кількість розвитку ускладнених форм з тривалим перебігом захворювання, високий рівень смертності в результаті даної інфекції потребує від вчених перегляду існуючих схем лікування і пошуку нових шляхів для вирішення цієї проблеми.

Вищенаведені міркування визначають актуальність подальшого вивчення проблеми РВІ у дітей з позицій патогенетичної концепції взаємодії

з молекулярно-генетичними та метаболічними аспектами розвитку інфекційного процесу при РВІ, а також визначили вибір теми дисертації, її мету і завдання.

У ході роботи під спостереженням знаходилось 134 дитини, середній вік яких становив $20,5 \pm 1,2$ міс, з діагнозом РВІ, які перебували на стаціонарному лікуванні в реанімаційному та діагностичному відділеннях Вінницької дитячої обласної інфекційної лікарні. Більшість дітей були госпіталізовані в стаціонар в ранні строки захворювання.

В дослідженнях з приводу РВІ тяжкість стану в основному оцінювалась суб'єктивно, без використання уніфікованих критеріїв [53, 13]. Нами тяжкість перебігу РВІ оцінювалась за 20-бальною шкалою Vezikari. Відповідно до рекомендацій Т. Russaka (1990) оцінка за цією шкалою ≤ 7 балів характеризувала легкий перебіг РВІ, 8-10 балів – помірно тяжкий або середній ступінь, 11-14 балів – важкий ступінь РВІ. У 30,6 % випадків (41 хворий) визначали легкий ступінь захворювання у 44,8 % (60 дітей) відмічали середній ступінь РВІ та у 33 хворих (24,6 %) фіксували важкий ступінь захворювання, тобто переважали середній та важкий ступені інфекції, що співпадає з даними Забігайло Ю.Ю (2015р.), Сміяна О. І (2013р), Боднарюк О. В (2012р.), Дзюбик І. В.(2008р).

На важкість будь якого захворювання впливає преморбідний фон організму, адже зниження імунологічної резистентності закономірно сприяє більш важкому перебігу хвороби. Серед дітей з РВІ обтяжений преморбідний фон мали 62 обстежених, що склало 46,3 %. Отримані нами дані практично ідентичні даним отриманих О. П. Кошкіним (1989), де відсоток дітей із обтяженим преморбідним фоном становив 47 % [45], у дослідженнях виконаних О. В. Боднарюк (2013) відсоток дітей з обтяженим преморбідним фоном був дещо вищим і складав 70,5 % [13], а Т. О. Кірсанова (2008) вказує, що близько 93,6 % дітей з РВІ має несприятливі фактори преморбідного фону [38]. Серед захворювань та патологічних станів, що обтяжували преморбідний фон дітей, домінували: залізодефіцитна анемія I-II ст. – у 35,1

% хворих, алергія – у 9,7 %, рахіт та білково-енергетична недостатність по 0,7 % обстежених відповідно.

Важливість природного вигодовування у профілактиці інфекційних захворювань є без сумніву доведеним фактом, також доведено, його вплив на перебіг інфекцій, адже містить певний набір унікальних факторів захисту дитячого організму [7, 39]. Серед обстежених дітей на природному вигодовуванні перебувало 74 дитини (55,2 %), штучно вигодовувалось більше третини обстежених дітей – 44 дитини (32,8 %), решта хворих отримували змішане вигодовування 16 дітей (11,2 %). Слід зазначити, що у дітей на штучному та змішаному вигодовуванні спостерігався більш важкий перебіг захворювання, так серед дітей з середньоважким та важким ступенем РВІ штучно вигодовувались 33,3 % та 27,3 % дітей відповідно, а змішане вигодовування отримували 15,1 % дітей з важким ступенем РВІ. Про несприятливий перебіг РВІ у дітей на штучному вигодовуванні вказують у своїх роботах Ю.Ю. Забігайло, О.В. Боднарюк, О.І. Сміян та ряд інших авторів [13, 38, 77].

У більшості випадків захворювання протікало у вигляді гастроентериту – 86 хворих (64,2 %). Слід зазначити, що залучення у процес товстого кишечника з розвитком гастроенероколіту у дітей зустрічали в 2 рази рідше, ніж ураження лише верхніх відділів ШКТ, що дещо суперечить даним отриманих Н.М. Гема (2013), де вона вказує, що у переважної кількості дітей – 55,07 % відмічався гастроентероколіт, а гастроентерит відмічався лише у 38,4 % обстежених [20].

Легкий ступінь РВІ був діагностований у всіх вікових групах дітей, найбільшу кількість 18 пацієнтів (43,9 %) становили діти найстаршої вікової групи, а найменша кількість хворих з легким перебігом РВІ була відмічена серед дітей віком 1-2 роки – 8 дітей – 19,5 %. Серед хворих з середнім ступенем важкості переважну більшість становили діти першого року життя – 25 дітей (41,7 %), найменшу кількість – 16 хворих (5,56 %) склали діти віком 2-4 роки. Важкий ступінь РВІ в основному реєструвався переважно у

дітей першого року життя та дітей віком 3-5 роки по 12 дітей (36,4 %), та у 9 дітей віком від 1 до 2 років (27,3 %). Результати досліджень Боднарюк О. В. показали, що важкий ступінь захворювання був лише у дітей молодших 2 років. Так, у дітей до року він зустрічався у 29,4 % хворих, що в 1,5 раза частіше, ніж у дітей від 1 до 2 років, де близько 19 % дітей мали важкий ступінь [72].

У 38,8 % обстежених (52 хворих) РВІ перебігала у вигляді асоційованих форм, хоча дослідження І.В. Дзюблик вказує, що відсоток асоційованих форм РВІ може наближатись до 70 % [25]. Крім ротавірусів із кишечника виділялись умовно-патогенні мікроорганізми, *Clostridium difficile*, інші віруси: норо-, астро-, аденовіруси. Так, у 43 дітей (32,1 %) відмічали вірусно-бактеріальні 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* – 11 хворих (8,2 %), рідше із кишечника виділялись *Proteus* (1,5 %), *Klebsiella* (1,5 %), ЕПЕ (0,74 %). Про наявність та особливості клінічного перебігу асоційованих форм РВІ вказують в своїх дослідженнях Н.М. Гема, Т.О. Кірсанова, Х.Ш. Мехтиев та ін.[20,28, 31, 38,61].

За даними багатьох наукових джерел [13, 32, 101] РВІ у дітей частіше розпочиналась гостро, коли основні симптоми захворювання з'являлись протягом 12-24 годин, при цьому в значній кількості хворих (90-100 %) одночасно підвищувалась температура тіла, з'являлись повторна блювота та діарея. У результаті проведеного нами дослідження встановлено, що на сучасному етапі існує тенденція до більш поступового розвитку захворювання. Так, тільки у 73,1 % дітей початок був гострий, у той час як у 26,9 % хворих спостерігався поступовий початок хвороби. При легкому ступені РВІ гострий початок фіксувався у переважній кількості хворих – 36 дітей (87,8 %), що було достовірно вище, ніж при важкому ступені ($p < 0,05$), де гострий початок відмічали лише у 21 дітей – 63,6 %. Поступовий початок

маніфестації клінічних симптомів при легкому ступені важкості відмічався у 5 хворих (12,2 %), при середньому ступені у 19 дітей (31,7 %), а найвищий відсоток поступового початку захворювання був зареєстрований серед дітей з важким ступенем інфекції – 36,4 % (12 хворих). Отже, поступовий початок клінічних симптомів захворювання асоціюється з розвитком більш важких форм РВІ у дітей, що відповідає літературним даним [114, 155].

За даними літератури, при РВІ приблизно у $1/2$ - $2/3$ хворих зустрічалось враження ВДШ із розвитком катарального синдрому протягом перших трьох днів хвороби [13, 32]. На сучасному етапі катаральний синдром спостерігався у меншій кількості дітей (36,1 %). При цьому в частини хворих катаральні явища з'являлись раніше диспепсичного синдрому й у більшості дітей передували гіпертермії, що співпадає з науковими даними [25, 75].

Перебіг РВІ відрізнявся мозаїчністю клінічної симптоматики і супроводжувався ознаками інтоксикаційного синдрому, катарального синдрому та враженням шлунково-кишкового тракту.

Легкий ступінь РВІ у дітей характеризувався гострим початком, коли першим симптомом захворювання здебільшого була температурна реакція, рідше відмічалось блювання, а найрідше в якості першого клінічного симптому була діарея, що відповідає літературним даним [13,47,76]. У переважній більшості 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, схожі результати отримані при дослідженні Ю.Ю. Забігайло (2015) [13]. При легкому ступені в 95,1% дітей відмічалось одноразове блювання, яке реєструвалось переважно впродовж першої доби хвороби у 92,7 % дітей. Проаналізувавши тривалість діареї в залежності від ступеню важкості, виявили, що при легкому ступені інфекції у 100 % хворих мала місце нетривала діарея (1-4 дні), з 1-3 випорожнення на добу. При легкому ступені РВІ у жодної дитини не відмічали розвитку ексикозу. Запальні зміни в гемограмі були невираженими

і проявлялись підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів, що відповідає даним отриманих рядом авторів [13, 57, 77]. У той час, як Б.Я. Васильєв (2000) вказує, у 48 % випадків що при ротавірусній інфекції зустрічалась лейкопенія [15].

Копрологічні дані характеризувались порушенням функції травлення у вигляді стеатореї та амілореї з відсутністю ознак запалення. В перші дні хвороби відмічалась висока концентрація вірусного антигену, яка вже на 5-6 добу достовірно зменшувалась, тобто наступала елімінація вірусу з організму. Тривалість захворювання у більшості хворих складала 2-5 діб, в середньому $4,8 \pm 0,2$ діб.

Для середнього ступеня важкості даної інфекції був характерний більш поступовий початок хвороби, в першу добу захворювання частіше відмічали гіпертермію, а блювання та діарея, як перший симптом РВІ зустрічались практично з однаковою частотою 36,7 % та 25 % відповідно. При середньому ступені важкості РВІ відмічали більш виражену та тривалу температурною реакцією. Блювання спостерігалось в різні терміни хвороби, але в переважній кількості дітей було одноразовим. Нормалізація консистенції випорожнень наступала приблизно на 5 добу з початку захворювання. Близько половини дітей при середньому ступені інфекції мали рясні випорожнення (більше 6 на добу). Ексикоз I-II ступеня мав місце близько у 1/4 дітей даної групи [13, 32]. Зміни в гемограмі у вигляді збільшення паличкоядерних нейтрофілів при нормальному рівні лейкоцитів. Це можна пояснити високим відсотком мікст-варіантів РВІ, коли з кишечника одночасно виділяється вірус та бактерія, аналогічні пояснення отриманим результатам своїх досліджень надає Кірсанова та Благодатний В.М. (2008) [38]. В копрограмі спостерігались ознаки синдрому мальабсорбції та виявлявся слиз з підвищеною кількістю лейкоцитів, що теж може вказувати на сполучену етіологію РВІ.

На 5-6 добу відмічали зменшення концентрації вірусу в кишечнику на $\frac{1}{2}$ від початкового рівня. Перебіг захворювання гострий, тривалість захворювання становила $5,5 \pm 0,2$ діб.

Важкий ступінь інфекції в 1/3 дітей мав поступовий розвиток, а найпершим симптомом було блювання, гіпертермія мала місце лише в третини хворих. Важкий ступінь захворювання асоціювався з розвитком фебрильної лихоманки, яка тривала близько 3 діб. У 2/3 обстежених дітей даної групи мало місце блювання в пізні терміни хвороби (пізніше 3 доби) інші дослідники також відмічали цей симптом у 72 – 96 % хворих з важким перебігом РВІ [13, 32, 57]. Діарейний синдром був яскравим, з багаторазовими випорожненнями протягом доби та повільною нормалізацією консистенції випорожнень, тому ексікоз I-II ст. розвивався у переважної кількості дітей з важким ступенем РВІ [12, 18, 69]. Як відомо, вірусні інфекції зазвичай перебігають на фоні нормального вмісту лейкоцитів або лейкопенії з лімфоцитозом та нормальним показником ШОЕ [12, 13], при важкому ступені РВІ гематологічні зміни були представлені підвищенням паличкоядерних нейтрофілів вище норми. Копроцитограма характеризувалась порушенням травлення у вигляді стеатореї, амілореї та помірним запальним процесом у вигляді наявності слизу та підвищенням рівня лейкоцитів.

Перебіг РВІ у хворих різних вікових груп також мав свої особливості.

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 блювота зникали вже до 3 доби захворювання, діарея тривала від 5 до 10 днів. Такий перебіг РВІ у дітей до року відповідає літературним даним [13, 69]. 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. Захворювання перебігало без суттєвих змін з боку загального аналізу крові. В копроцитограмі була виражена стеато- та амілорея, у більшості хворих наявний слиз та частіше, ніж у інших вікових групах, були ознаки помірних запальних змін у кишечнику у вигляді підвищеного рівня лейкоцитів. Елімінація ротавірусу з кишечника була повільною. Термін перебування в стаціонарі у дітей від 3 місяців до 1 року тривав $5,63 \pm 0,23$ доби

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 кратним 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 [13, 38].

У 1/3 частини хворих мав місце нетривалий катаральний синдром. Помірно виражені ознаки ексикозу. Загальний аналіз крові зі збільшенням кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів в порівнянні з віковою нормою, а також з низьким рівнем гемоглобіну в периферичній крові. Копроцитограма характеризувалась змінами з боку травлення у вигляді стеато-, амілореї, наявністю в калі слизу, ознаки запалення були найбільш виражені в даній групі дітей. Виділення вірусу продовжувалось на 5-6 добу хвороби. Тривалість перебування в стаціонарі склала $5,22 \pm 0,28$ доби.

Найбільш доброякісний перебіг РВІ був характерний для дітей *від 2 до 4 років*, що відповідає дослідженням Боднарюк О.В (2013) та Кірсанової Т.А. (2008). 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. В загальному аналізі крові у дітей даної групи мали місце зміни у вигляді підвищеного вмісту нейтрофілів та зниженого вмісту лімфоцитів в порівнянні з віковою нормою, а також зафіксована найвища ШОЕ.

В копроцитограмі прояви синдрому мальабсорбції зберігались, але їх вираженість була меншою ніж у дітей більш раннього віку. Елімінація вірусу в даній віковій групі наступала найшвидше, а тривалість захворювання була найменшою та складала $5,23 \pm 0,23$ доби.

Зважаючи на те, що основною ланкою патогенезу РВІ являється лактазна недостатність, не викликає сумніву той факт, що генетично детермінована активність ферменту лактази відіграє важливу роль у розвитку та перебігу інфекційного процесу.

Первинна гіполактазія і, відповідно, здатність утилізувати лактозу повністю корелює з поліморфізмом С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT). Ділянка поліморфізму гена розташований вище точки початку транскрипції, тобто в регуляторній області гена лактази. Генотип С/С-13910 відповідає практично повній відсутності лактази. Генотип С/Т-13910 асоціюється зі зниженим рівнем лактази, але достатнім для нормальної дигестії. Генотип Т/Т-13190 свідчить про високу активність даного ферменту [108, 130].

Тому, на нашу думку, важливим є вивчення зв'язку поліморфізму гена LCT з особливостями інфекційного процесу при РВІ у дітей, оцінки його впливу на перебіг захворювання та ефективність лікування. У популяції досліджуваних груп траплялися три можливих варіанти генотипів: гомозиготні пацієнти за С алелем (СС), гомозиготні особи за Т алелем (ТТ) та гетерозиготні діти з С та Т алелем (СТ).

Генотип С/С-13910, який асоціюється з практично повною відсутністю лактази, встановлено у 48 дітей основної групи, що становить 46,6 %, гетерозиготний генотип С/Т-13910, що відповідає зниженій, але достатній для дигестії активності лактази, виявлений у 43 дітей (41,7 %), причому саме гетерозиготи за поліморфізмом С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT)

найбільш схильні до розвитку вторинної лактазної недостатності [138, 161, 165]. У 12 дітей (11,6 %) був встановлений генотип Т/Т-13910. Гомозиготи – носії даного генотипу мають найвищу активність ферменту лактази. У контрольній групі дітей частоти генотипів виглядали наступним чином: генотип С/С-13910 був встановлений у 33,3 % дітей, на долю генотипу С/Т-13910 приходилось 27,3 %, а 39,4 % дітей контрольної групи мали генотипТ/Т-13910. Частота виявлення різних генотипів гену LCT у дітей з ротавірусною інфекцією в нашому дослідженні практично ідентична результатам, отриманим Ю. Забігайло та співав.(2015). За даними інших авторів, частота гіполактазії серед дорослого населення різних національностей країн колишнього СРСР така: росіяни – 16 %, українці – 5,8 %, білоруси – 13 %, грузини – 66 %, азербайджанці – 83 %, узбеки – 82 %, таджики – 82 %, казахи – 62 %, вірмени – 64 %, євреї – 42 %, татари – 62 %, естонці – 24 %, латиші -24%, литовці – 32 % [32, 168].

За допомогою клініко-генеалогічного методу, проаналізовано сімейний анамнез щодо непереносимості молока та молочних продуктів. З'ясовано, що у близько 37 % обстежених дітей (38 хворих) мав місце обтяжений сімейний анамнез.

Проаналізувавши розподіл генотипів дітей з обтяженим генеалогічним анамнезом, виявили, що у 23 дітей (22,3 %), був встановлений генотип С/С-13910 гена лактази, який асоціюється з первинною гіполактазією. Натомість у дітей з високою активністю фермента лактази, що відповідає генотипу Т/Т-13910, лише у 1 дитини (0,97 %) обтяжений сімейний анамнез, схожі дані продемонстрували дослідження Забігайло Ю.Ю. [32].

Серед дітей з генотипом С/С-13910 легкий перебіг РВІ відмічався у 26,5 %, середній ступінь зустрічався майже в 2 рази частіше – 44,9 % ($p < 0,05$), а важкий у 28,6 % обстежених дітей. У носіїв генотипу С/Т-13910, 38,1% дітей мали легкий перебіг, у 33,3 % дітей РВІ перебігала у середньоважкій формі, а у 12 хворих, що становило 28,6 %, реєструвався важкий перебіг даної інфекції, тобто переважна кількість важких форм РВІ

відмічалась у дітей з генотипами, які відповідають за гіполактазію, тобто знижену активність фермента лактази, що є ключовою ланкою патогенезу РВІ.

У переважної кількості дітей з генотипом Т/Т-13910, що асоціюється з високою активністю фермента, був відмічений легкий перебіг РВІ у 66,7 %, середня важкість перебігу інфекції була зареєстрована у третини хворих – 33,3 %. У жодної дитини з генотипом Т/Т-13910 не було відмічено важкого перебігу РВІ. Таким чином, можна зробити висновок, що діти, у яких має місце генетично детерміноване зниження активності лактази більш важче переносять РВІ в порівнянні з дітьми, які мають високу активність даного ферменту. З'ясувалось, що у дітей з генотипом С/С-13910, який асоціюється алактазією, ризик розвитку важких форм інфекції в 1,033 рази вищий, ніж у дітей гетерозигот С/Т-13910.

У дітей з генотипом С/С-13910 достовірно частіше реєструвався гастроентерит – 68,8 %, серед дітей-гетерозигот С/Т-13910 також найбільш часто відмічали гастроентерит – 60,5 %, крім того, в даній групі дітей фіксували розвиток гастроентероколіту, причому даний відсоток перевищував аналогічний показник серед дітей з генотипом С/С-13910 в 1,6 разів та у дітей з генотипом Т/Т-13910 в 2,2 рази.

РВІ у дітей з генотипом С/С-13910 характеризувалась переважно гострим початком, хоча в 1/3 дітей мав місце поступовий розвиток симптомів, першим симптомом захворювання здебільшого була температурна реакція та діарея. У дітей з генотипом С/Т-13910 також був характерний гострий початок хвороби, в першу добу захворювання частіше відмічали гіпертермію та блювання. Серед хворих з генотипом Т/Т-13910, у переважної кількості дітей мав місце гострий початок інфекції, блювання та діарея, як перший симптом РВІ зустрічались з однаковою частотою у даній групі дітей.

У дітей з генотипами, відповідальними за дефіцит лактази, частіше відмічали фебрильну лихоманку, ніж у хворих з генотипом Т/Т-13910.

Середня тривалість лихоманки була достовірно довшою ($p < 0,05$) у дітей з генотипом С/С-13910 – $2,6 \pm 0,22$ днів, ніж у дітей, які мають генотип Т/Т-13910, в яких тривалість гіпертермії становила $1,66 \pm 0,39$. Блювання є одним з кардинальних симптомів РВІ. Цей симптом був присутній у всіх хворих (100 %) з генотипом С/С-13910, який відповідає практично повній відсутності лактази. Середня тривалість блювання у дітей з генотипами, що асоціюються з гіполактазією, становила $1,58 \pm 0,19$ днів та $1,76 \pm 0,17$ днів відповідно. У дітей з генотипом Т/Т-13910, що відповідає високій активності лактази, блювання тривало в середньому $1,08 \pm 0,22$.

Таким чином, наявність тривалого блювання у дітей з РВІ у великій мірі залежить від активності ферменту лактаза.

Діарейний синдром є провідним симптомом РВІ, в основі розвитку якого лежать метаболічні порушення, в першу чергу дисахаридна недостатність, яка й визначає осмотичний характер діареї, тому вираженість даного синдрому тісно зв'язана з активністю дисахаридаз, а саме, лактази в просвіті кишечника.

Так, найдовше діарея спостерігалась у дітей з генотипом С/С-13910: на 6 добу вона зберігалась у 18,75 % хворих, серед дітей з генотипом С/Т-13910 у 11,63 %, а у випадку генотипу Т/Т-13910 на 6 і пізніше добу діарея зафіксована не була.

У дітей з генотипом С/С-13910 середня тривалість діареї становила $3,45 \pm 0,25$ днів. Діти з генотипом Т/Т-13910 мали діарею впродовж $2,66 \pm 0,48$ днів. Достовірно довше діарейний синдром відмічався у гетерозигот поліморфізму з генотипом С/Т-13910 - $4,04 \pm 0,24$ днів ($p < 0,05$), в порівнянні з гомозиготами Т/Т-13910, що відповідає даним отриманих Забігайло Ю. та співав. (2015).

Максимальна кількість випорожнень на добу спостерігалась у дітей з генотипами, що асоціюються з непереносимістю лактози у дітей, а от серед хворих з високою активністю лактази в просвіті кишечника найчастіше відмічалось від 1 до 3 випорожнень на добу.

Ексикоз являється важливим і грізним проявом РВІ, саме ексикоз у великій мірі визначає важкість інфекції у дітей, адже дитячий організм дуже швидко втрачає рідину і електроліти, діти з генотипом С/Т-13910 найбільш схильні до розвитку вираженого ексикозу, що, звісно, обтяжує перебіг у них РВІ.

Отримані нами дані свідчать, що найдовше потребують стаціонарного лікування діти з генотипом С/Т-13910, який за даними літератури, визначає розвиток вторинної лактазної недостатності – $5,52 \pm 0,27$ днів, у дітей з генотипом С/С-13910 тривалість перебування в стаціонарі становить $5,22 \pm 0,40$ днів. А от діти, яким встановлено генотип Т/Т-13910, перебувають в стаціонарі $4,33 \pm 0,18$ днів, що достовірно менше ніж у дітей з генотипом С/Т-13910 ($p < 0,05$). Отже, генетично-детермінована активність ферменту лактази впливає на термін перебування хворих з РВІ в стаціонарі.

Рядом авторів встановлено, що при гострих кишкових інфекціях, зокрема при РВІ, порушується мікробіоценоз кишечника та виникає метаболічний дисбаланс по відношенню до основних кишкових метаболітів – летких жирних кислот (ЛЖК) [6, 41, 51, 62].

У дітей з РВІ був знижений як загальний рівень ЛЖК, так і вміст окремих жирних кислот, тобто мало місце виснаження сумарного пулу мікробних метаболітів.

У здорових дітей загальний рівень ЛЖК становив – $0,803 \pm 0,340$, а у дітей з РВІ – $0,048 \pm 0,008$ ($p < 0,01$), тобто був достовірно нижчим. Крім виснаження загального пулу ЛЖК, ми виявили зниження концентрацій основних жирних кислот у випорожненнях дітей, хворих на РВІ в порівнянні зі здоровими дітьми. Подібні дані були отримані при дослідженнях Коган Н.В. та Мазанкової Л.Н. [41, 54].

Абсолютні концентрації масляної кислоти у копрофільтратах хворих дітей на початку хвороби були значно знижені, що свідчить про порушення метаболічних процесів на рівні колоноцитів та розвиток дистрофії слизової оболонки за рахунок енергодефіциту, що підтверджують також ряд авторів

[127, 128, 154].

Пропіонова кислота (С3) регулює мікроциркуляцію в слизовій оболонці і підтримує в ній трофічні процеси, бере участь в глюконеогенезі і синтезі біогенних амінів, блокує адгезію патогенів [57, 58, 67]. При оцінці рівня пропіонової кислоти (С3), продуцентами якої являються *Veilonella*, *Propionobacteriam*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, у більшості дітей відмічалось зниження останньої відносно показників даної кислоти у здорових дітей.

Що стосується валеріанової кислоти, яку продукують *Clostridium*, *Megasphaera*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, то її концентрація у дітей з РВІ практично не відрізнялась від показників здорових дітей.

У наш час існує багато різноманітних схем лікування РВІ. Проте, враховуючи високу захворюваність серед дітей, відсоток госпіталізацій та важкого перебігу РВІ, існує необхідність створення нових ефективних схем лікування хвороби, які б могли покращити стан хворого та прискорити процес одужання, а також дозволили б зменшити кількість тяжких, особливо смертельних, випадків РВІ.

Повідомлення, які з'явилися в останні роки, свідчать про наявність вірусу в кишечнику після перенесеної РВІ [85, 90] і визначають необхідність пошуку адекватного алгоритму лікування захворювання, спрямованого не тільки на зменшення вираженості основних проявів хвороби, але і на зниження ризику персистенції ротавірусу в організмі дитини, адже доведено, що діти з гіполактазією здатні виділяти вірус в навколишнє середовище протягом тривалого часу. У випадку РВІ заслуговує уваги використання саме *Saccharomyces boulardii*, враховуючи всі позитивні ефекти цих мікроорганізмів, які добре висвітлені в літературних джерелах [13, 94, 109, 177]. Проведені дослідження щодо використання цих мікроорганізмів у комплексному лікуванні ГКІ у дітей, які описані в літературі, свідчать про ефективність та доцільність застосування *Saccharomyces boulardii* при РВІ [99, 174]. Крім того, великої уваги заслуговує дієтичне харчування, особливо з точки зору розвитку лактазної недостатності при РВІ у дітей раннього віку

[132, 150,117].

В результаті дослідження ми встановили, що призначення БЛС в комбінації з *Saccharomyces boulardii* при лікуванні дітей з РВІ сприяло більш швидкому покращенню загального стану хворих, скороченню тривалості лихоманки, кратності та тривалості блювоти, діарейного синдрому, а також сприяло зникненню явищ токсикозу та ексикозу. Скоротились також строки виділення вірусу на основі аналізу концентрації ротавірусних антигенів у випорожненнях (ІФА). Це дозволило скоротити строки перебування в стаціонарі на 1,14 доби, порівняно з групою дітей, які отримували базисну терапію. Схема лікування добре переноситься хворими, зручна та проста у дозуванні та застосуванні, відмови від прийому або інших небажаних ефектів при використанні даної схеми лікування не спостерігалось. Проведені дослідження по використанню схеми лікування РВІ комбінацією БЛС та *Saccharomyces boulardii* у комплексному лікуванні РВІ у дітей свідчать про ефективність та доцільність застосування даної схеми лікування при вказаній патології.

На фоні прийому оптимізованого лікування скоріше відновлювались метаболічні процеси в просвіті кишечника шляхом нормалізації концентрацій основних мікробних метаболітів – летких жирних кислот.

Отже, проведене наукове дослідження на основі вивчення метаболічних процесів в просвіті кишечника при РВІ, дозволило виявити особливості перебігу даної інфекції в залежності від генетично-детермінованих факторів, а також зменшити відсоток важких форм захворювання, скоротити їх тривалість та попередити розвиток ускладнених форм РВІ.

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 *Vezikari* – $9,12 \pm 0,22$ 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

C/C-13910, даний показник спостерігали в 1,39 разів частіше ніж у здорових дітей, генотип C/T-13910, виявлений у 41,7 % хворих, тоді як генотип T/T-13910, що відповідає високій активності лактази лише у 11,6 % проти здорових дітей – 39,4 %.

5. Клінічний перебіг РВІ у дітей з генотипом C/C-13910, характеризувався інтоксикаційним синдромом з лихоманкою впродовж $2,61 \pm 0,22$ діб, в порівнянні з дітьми з генотипом T/T-13910 ($1,66 \pm 0,39$ діб при $p < 0,05$) та вираженим блюванням. Серед дітей з генотипом C/T-13910 відмічався найбільш тривалий діарейний синдром – $4,04 \pm 0,24$ доби, в порівнянні з дітьми з генотипом C/C-13910 ($3,45 \pm 0,25$ доби) та T/T-13910 ($2,66 \pm 0,48$ діб при $p < 0,05$). Перебіг РВІ у хворих з генотипом T/T-13910 характеризувався мінімальною клінічною симптоматикою, що відповідає легкому перебігу захворювання. У дітей з генотипом C/C-13910 ризик розвитку важких форм інфекції в 1,1 рази вищий, ніж у дітей гетерозигот C/T-13910, натомість у дітей з генотипом T/T-13910 шанси розвитку легкого перебігу РВІ 1,4 рази вищі порівняно з дітьми носіями генотипу C/C-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 Vezikari (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 – летких жирних кислот за допомогою методу газово-рідинної хроматографії випорожнень. При рівні ЛЖК менше 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А.Е. Ротавирусная инфекция у детей / А.Е. Абатуров, Ю.Ю. Степанова. – Київ: НПВ "Інтерсервіс", 2013. – 188 с.
2. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин // Терапевтический архив. – 2001. – №2. – С. 67-72.
3. Ардатская М.Д. Летучие жирные кислоты и их диагностическое и прогностическое значение в гастроэнтерологической клинике / М. Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, Н.И. Прихно // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2000. - Т. X, №3. - С. 63-70.
4. Бабаян М.Л. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения / М.Л. Бабаян // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 24–27.
5. Бабик Р.К. Этиологическая характеристика вирусных кишечных инфекций у детей / Р.К. Бабик // Вестник ЮУрГУ. – 2010. – №24. – С. 34–37.
6. Баликин В.Ф. Короткоцепочечные жирные кислоты в оценке тяжести и выздоровления при кишечных инфекциях / В.Ф. Баликин, Н.Н. Федотова, Э.С. Акайзин// Детские инфекции. – 2009. –№2. – С. 22-26.
7. Безроднова С.М. Клиническая характеристика ротавирусной инфекции в зависимости от возраста / С.М. Безроднова, О.В. Гунченко, Е.В. Алиева // Фундаментальные исследования. 2013. – № 9-4. – С. 586–590.
8. Белан Ю.Б. Особенности клинического течения моно – и микст – вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Ю.Б. Белан, Н.А. Полянская // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 19. – С. 1–4.
9. Белобородова, Н.В. Метаболиты анаэробных бактерий (летучие жирные кислоты) и реактивность макроорганизма / Н.В. Белобородова, С.М. Белобородова // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - №2. - С. 28-36.
10. Бельмер С.В. Нарушения пищеварительных функций поджелудочной

железы у детей: метод, пособие / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина. - М., 2006. -40 с.

11. Бельмер С.В. Современный взгляд на непереносимость лактозы / С.В. Бельмер // Педиатрия. (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2012. – № 4. – С. 7–10.

12. Битиева Р.Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук ,: спец. 14.00.10 „Інфекційні хвороби” / Р.Л.Битиева. – М., 2007. – 23 с.

13. Боднарюк О.В. Ротавірусна інфекція у дітей: клініко-патогенетична характеристика, шляхи удосконалення лікування [Текст]: автореф. Дис. На здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.13 «інфекційні хвороби» / О.В. Боднарюк. – Київ, 2013.- 21с.

14. Буторова, Л.И. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры / Л.И. Буторова, А.В. Калинин // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии. - 2002. - №6. - С. 21-26.

15. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. – СПб. : Лань, 2000. – 268 с.

16. Васильева Н.А. Диференційна діагностика хвороб з гострим діарейним синдромом / Н.А. Васильева, Б.А. Локай. // Інфекційні хвороби. – 2006. – №1. – С. 58–66

17. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей / М.У. Асилова [и др.] // Журн. инфектологии. – 2011 – № 3. – С. 56–59.

18. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / О.В. Тихомирова, Н.В. Сергеева, А.К. Сироткин [и др.] // Детские инфекции. – 2003. – № 3. – С. 7 – 11.

19. Воротынцева Н.В. Острые кишечные инфекции у детей / Н.В.Воротынцева, Л.И. Мазанкова. – М.: Медицина. – 2001. – 480 с.

20. Гема Н.М. Мінеральний профіль у дітей при рота вірусній

інфекції в умовах ендемічної зони [Текст]: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «педіатрія» / Н.М. Гема – Київ, 2013.- 24с.

21. Гирьова Т.В. Клиническая эффективность энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / Т.В.Гирьова // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 90-91

22. Горелов А.В. Современные принципы лечения ротавирусной инфекции у детей дошкольного возраста / А.В. Горелов, Д.В. Усенко, Н.Х. Тхакушинова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 6. – С. 50–54.

23. Дарманян А.С. Лечение кишечных инфекций у детей / А.С. Дарманян // Фарматека. – 2012. – № 3. – С. 34–38.

24. Денисюк Н.Б. Клинико-патогенетические аспекты ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 3. – С. 18–22.

25. Дзюблик І.В. Виявлення ротавірусної інфекції у дітей в зимово-весняний період 2006 – 2007 рр. / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська, І.Г. Костенко // Рацион. фармакотер. – 2008. – № 3(08). – С. 1 – 4.

26. Дзюблик І.В., Задорожна В.І., Гавура В.В. т ін. Епідеміологія і профілактика рота вірусної інфекції: метод. рекомендації. – Київ, 2003. – 22с.

27. Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, И.В. Николаева, Ю.Р. Урманчеева // Практич. медицина. – 2012. – № 7 (62). – С. 126–130.

28. Еременко С.А. Ротавирусные гастроэнтериты: особенности клинического течения в зависимости от наличия микст-инфекции / С.А. Еременко // Актуальні проблеми сучасної медицини - Вісник укр. мед. стомат. академії. – 2013. – Т. 13, № 3 (43). – С. 124–129.

29. Эффективность різних схем терапії ротавірусного гастроентериту у дітей / С.А. Крамарев [та ін.] // Современная педиатрия. – 2012. – №2 (42). – С. 108-113.

30. Жидков Е.М. Клинико-патогенетические особенности течения

ротавирусной инфекции у детей на современном этапе: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «педіатрія» / Е.М. Жидков. – Хабаровск, 2008.- 24с.

31. Жидков Е.М. Сравнительное изучение клиники моно и микст-ротавирусной инфекции у детей приморского края / Е.М. Жидков, С.Н. Бениова, А.В. Гордеец // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 7. – С. 70–71.

32. Забігайло Ю.Ю. Особливості ротавірусної інфекції, що перебігає з дисахаридазною недостатністю, у дітей: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10«педіатрія» / Ю.Ю. Забігайло. – Запоріжжя, 2015.- 21с.

33. Захаренко С.М. Пероральная регидратационная терапия при острых кишечных инфекциях / С.М. Захарченко// Журнал инфектологии. – 2009. –Т. 1, № 2-3. – С. 58-63

34. Захарова И.Н. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у детей на фоне применения синбиотика, содержащего *Bifidobacterium*BB-12, *Lactobacillus acidophilus*LA-5 и фруктоолигосахарид / И.Н. Захарова // Педиатрия: журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2011. – Т. 90 №3. – С. 118-124

35. Звягинцева Т.Д. Вторичная лактазная недостаточность / Т.Д.Звягинцева, І.І. Шаргород // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - №2 (76). – С.43-49

36. Інфекційні хвороби у дітей / [Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, А.В. Бондаренко та ін.]. – Київ: Медицина, 2016. – 1016 с.

37. Кирсанова Т.А. Клинико-иммунологическая характеристика ротавирусной микст-инфекции у детей / Т.А. Кирсанова // Врачебная практика. – 2006. - №5. – С. 49-52.

38. Кирсанова Т.А. Клініко-імунологічні особливості ротавірусно-бактеріальної інфекції у дітей: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «педіатрія» / Т.А.Кирсанова. – Харків, 2008.-

21с.

39. Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей первого года жизни / Г.П. Мартынова, И.А. Соловьева, А.Н. Алексеенко // Журн. инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 12–16.

40. Клінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на сучасному етапі / Л.Р.Шостакович-Корецька, О.М. Герасименко, О.Л. Кривіша, Т.А. Гайдук // Здоровье ребенка. – 2007. – №3. – С. 66–69.

41. Коган Н.В. Ротавирусная инфекция у детей: значение изменений маркеров метаболической активности анаэробной микрофлоры кишечника: автореф. Дис. На здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.09 «педіатрія» / Н.В. Коган – Красноярск, 2009.- 21с.

42. Козина Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии (F 40/41) у детей: автореф.дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.09. «инфекционные болезни» / Г.А. Козина. – Москва, 2010. – 18 с.

43. Копанев, Ю.А. Применение Хилак форте для коррекции микробиологических нарушений и функциональных расстройств у детей и взрослых / Ю.А. Копанев // Трудный пациент. - 2007. - №10. - С. 6-8.

44. Косачева Т.А. Экскреция короткоцепочечных жирных кислот с калом как маркер степени тяжести язвенного колита / Т.А. Косачева, С.Ю. Сильвестрова, В.Н. Дрозд // Терапевтический архив.- 2010. –№2. – С. 48-51.

45. Кошкин А.П. Ротавирусная моно и микст инфекция у детей раннего возраста: автореф. дис на здобуття наук.ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.09 „Педиатрия”/ А.П. Кошкин. – Саратов, 1989. – 25 с.

46. Крамарев С.А. Острые кишечные инфекции у детей: клиника, диагностика, лечение / С.А. Крамарев // Здоров'я України. Темат. номер : Педіатрія. – 2013. – № 2. – С. 25–26.

47. Кривуша О.Л. Сучасні клініко-імунологічні особливості гострих кишкових інфекцій ротавірусної етіології у дітей / О.Л. Кривуша, Л.Р.

Шостакович-Корецька, І.О. Гіріна // Современная педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 66-69.

48. Куличенко Т.В. Ротавирусная инфекция у детей / Т.В. Куличенко // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 17–23.

49. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и ее коррекция на современном этапе / Е.Ф. Лукушкина, М.Г.Афраймович, К.А. Мошкова, Д.О. Походенько // Журн. МедиАль. – 2011. – № 2. – С. 7.

50. Летучие жирные кислоты в крови и слюне детей с гастродуоденальными заболеваниями / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, Э.С. Акайзин, У.Ю. Егорова// Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №8. – С. 38-40.

51. Мазанкова Л.Н. Диетическая коррекция метаболических нарушений кишечника при вирусных диареях у детей раннего возраста / Л.Н. Мазанкова, Л.В. Бегиашвили, Н.О. Ильина // Детские инфекции. – 2008. –№1. – С. 26-32

52. Мазанкова Л.Н. Метаболические эффекты пробиотической терапии при вирусных диареях у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина, Л.В. Бегиашвили // Русский медицинский журнал.- 2010. – Т. 18 №20. – С. 1232-1236

53. Мазанкова Л.Н. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии / Л.Н. Мазанкова, Г.Ю. Яковлева, М.Д. Ардатская // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10 №2. – С. 52-56

54. Мазанкова Л.Н. Характеристика метаболической активности кишечной микрофлоры и методы пробиотической коррекции при вирусных диареях у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина, Л.В. Бегиашвили // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2009. –№4. – С. 44-48.

55. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей/ Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2007. –№2. – С. 4-9.

56. Майданник В.Г. Антибиотико-ассоциированная диарея у детей /

В.Г.Майданник. -К.:ВБ Аванност-Прим, 2011.-250с.

57. Малый В.П. Вирусные диареи / В.П. Малый // Международный медицинский журнал. – 2006. -Том12,№4. – С.69-75.

58. Мартынова Г.П. Лечебное питание в составе комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей / Г.П. Мартынова, Н.В. Коган, Е.И. Прахин // Вопр. детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 66–69.

59. Марушко Ю.В. Проблема кишечных коликов и лактазная недостаточность у детей / Ю.В. Марушко, Т.В. Иовица, М.А. Аль-Наджар // Современная педиатрия. – 2012. – №2 (42). – С. 114-119.

60. Мескина Е.Р. Особенности микробиоты у детей с отягощенным преморбидным состоянием при вирусных диареях. Способы коррекции нарушений / Е.Р. Мескина // Русский медицинский журнал.- 2011. – Т. 19 №18. – С. 1126-1130.

61. Мехтиев Х.Ш. Характеристика острых кишечных инфекций смешанной вирусно-бактериальной этиологии у детей раннего возраста / Х.Ш. Мехтиев, Э.К. Мурадова, А.Н. Ахыева // Детские инфекции. – 2010. – №4. – С. 69-70.

62. Минушкин О.Н. Возможности и перспективы изучения короткоцепочных жирных кислот при патологии ЖКТ на примере заболеваний кишечника и органов гепатобилиарной системы / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, А.В. Сергеев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №2. – С. 19-31.

63. Минушкин О.Н. Исследование содержания короткоцепочных жирных кислот у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и без нее / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, А.В. Сергеев // Российский медицинский журнал. – 2003. – №6. – С. 35-38.

64. Мисник В.П. Непереносимость лактозы. Современные принципы патогенетической терапии / В.П. Мисник // Therapia. – 2007. – № 12. – С. 60–64.

65. Нагорная Н.В. Лактазная недостаточность у детей / Н.В. Нагорная, Е.В. Бордюгова, А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2012. – №7 – С. 107-114.
66. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста с вторичной лактазной недостаточностью / О.А. Кондракова, Л.Н. Мазанкова, А.М. Затевалов// Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – №2. – С.74-81.
67. Норовирусы как этиологический фактор острых кишечных инфекций у детей раннего возраста в Новосибирске./ В.В. Малеев, Н.В. Тикунова, С.А. Боднев [та ін.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №1. – С. 40–44.
68. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей (метод газо-жидкостной хроматографии) / [О.А. Кондракова, А.М. Затевалов, Л.Н. Мазанкова и др.]- М., 2005. - 55 с.
69. Особенности течения ротавирусного гастроэнтерита у детей на современном этапе / И.А. Зайцева, Е.В. Михайлова, Т.К. Чудакова [и др.] // Гастроэнтерология. – 2003. – № 2-3. – С. 108.
70. Перспективы исследования короткоцепочных жирных кислот у детей с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, Э.С. Акайзин, У.Ю. Егорова//Педиатрия. – 2005. – №5. – С. 16-18.
71. Подколзин А.Т. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы / А.Т. Подколзин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2004. - №2 (4). – С.85-91.
72. Подходы до лечения ротавирусной инфекции у детей / А.Е.Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко. // Современная педиатрия. – 2013. – №1. – С. 37–41.

73. Полиморфизм гена лактазы у детей с атопическими заболеваниями / В.М. Делягин, К.Г. Каграманова, Е.Г. Шугурина [та ін.] // Педиатрия. – 2008. – №4. – С. 15–18.
74. Ротавірусна інфекція / І.В.Дзюблик, Є.Є. Шунько, С.П. Катоніна, С.О. Крамарев. – Київ, 2004. – 116 с. – (Навчально-методичний посібник).
75. Ротавірусна інфекція у дітей: особливості клініки і діагностики / Л.В. Пипа, В.Р. Ленга, О.В. Піддубна [та ін.] // Лаб. діагностика. – 2008. – № 2 (44). – С. 31 – 38.
76. Саяпина С.О. Состояние билиарной системы и поджелудочной железы после перенесенной ротавирусной инфекции у детей в возрасте до 3-х лет: автореф. дис. на здобуття наук.ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.09 „Педиатрия”/ С.О. Саяпина. – Саратов, 2006. – 24 с.
77. Сміян О.І. Особливості клінічного перебігу ротавірусної інфекції в дітей сумської області / О.І. Сміян, Т.П. Бинда, К.О. Сміян // Вірусні хвороби, ВІЛ-інфекція, СНІД : мат. Всеукр. наук.-практ. конф. –Алушта, 2013. – С.159-160.
78. Соколова М.В. Полиморфизм С/Т 13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии / М.В. Соколова, Е.В. Васильев, А.И. Козлов // Экологическая генетика. – 2002. – Том.4, №3. – С. 25-34.
79. Тарасенко Н.В. Клініко-лабораторні і патогенетичні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, які знаходяться на грудному вигодовуванні / Н.В. Тарасенко, О.В., Усачова // Вірусні хвороби, ВІЛ-інфекція, СНІД : мат. Всеукр. наук.-практ. конф. –Алушта, 2013. – С.168-170.
80. Тикунов А.Ю. Исследования астровирусной инфекции у детей раннего возраста в г. Новосибирске в 2006 году / А.Ю. Тикунов, Е.В. Жираковская, С.А. Боднев // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №7. – С. 133-135
81. Тихомирова, О.В. Ротавирусная инфекция у детей: особенности

клинического течения, диагностические подходы и тактика терапии: пособие для врачей / О.В. Тихомирова, Н.В. Сергеева, О.А. Аксенов. - СПб., 2005. -32 с.

82. Токмалаев А.К. Применение энтеросорбентов в лечении острых кишечных инфекций / А.К. Токмалаев // Лечащий врач. – 2011. –№ 5. – С. 69-74.

83. Украинцев С.Е. Динамика спектра короткоцепочных жирных кислот в кале у детей с вирусными диареями на фоне применения смеси с пробиотиками / С.Е. Украинцев // Педиатрия: Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – №6, Том 87. – С.83-86

84. Урсова, Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей: рук. для практ. врачей / Н.И. Урсова. - М., 2006. - 240 с.

85. Учайкин В.Ф. Роль ротавирусов в хронической гастроэнтерологической патологии у детей / В.Ф Учайкин, А.Г. Талалаев, А.В. Новикова // Детские инфекции. – 2003. – № 1. – С. 10 – 12.

86. Фадеенко, Г.Д. Кишечная микрофлора и ее роль в дислипидемиях / Г.Д. Фадеенко. - Харьков, 2006. - 10 с.

87. Хавкин А.И. Лактазная недостаточность / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева // Доктор. Ру. – 2009. – № 1 (44). – С. 78–82.

88. Хаертынов Х.С. Современные принципы терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин // Казан. мед. журн. – 2010. – Т. 91, № 1. – С. 1–6.

89. Халиуллина С.В. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С.В.Халиуллина, В.А. Анохина, И.А. Гутор // Практич. медицина. – 2010. – №6 (45). – С. 44-47.

90. Чернишова Л.І. Проблема ротавірусної діареї у дітей / Л.І. Чернишова, Ю.П. Харченко, І.В. Юрченко// Современная педиатрия. – 2011. – №1(35). – С. 30-34

91. Шадрин О.Г. Проблемные вопросы течения и терапии лактазной недостаточности у детей раннего возраста / О.Г. Шадрин, Т.Л. Марушко,

В.П. Мисник // Современная педиатрия. – 2011. – №6 (40). – С.157-162

92. Шрайнер Е.В. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы / Е.В. Шрайнер, М.Ю. Денисов // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 154–162.

93. An NSP4-dependant mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte-like Caco-2 cells / I. Beau, J. Cotte-Laffitte, M. Geniteau-Legendre [et al.] // Cell Microbiol. – 2007. – Vol. 9 (9). – P. 2254–2266.

94. Application of the colon-stimulation technique for studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on basic parameters of porcine cecal microbial metabolism disturbed by Clindamycin / G. Breves, K. Faul, B. Schröder [et al.] // Digestion. – 2000;61:193–200

95. Assessment of the epidemic potential of a new strain of rotavirus associated with the novel G9 serotype which caused an outbreak in the United States for the first time in the 1995–1996 season / HF. Clark, DA. Lawley, A. Schaffer [et al.] // J Clin Microbiol. – 2004. – Vol. 14 (4). – P. 1434–1438.

96. Association between norovirus and rotavirus infection and histo-blood group antigen types in Vietnamese children / N.V. Trang, H.T. Vu, N.T. Le [et al.] // J Clin Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – P. 1366–1374.

97. Bon F. Prevalence of group A Rotavirus, Human Calicivirus, Astrovirus and Adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France // F. Bon, M. Dauvergne. – J. Clin. Microbiology. – 1999. – Vol.37. – P.3055-3058.

98. Buts J. P. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects : updates and perspectives / J. P. Buts // Dig. Dis. Sci. – 2009. – Vol.54, № 1. – P. 15–18.

99. Buts J-P. Transduction pathways regulating the trophic effects of *Saccharomyces boulardii* in rat intestinal mucosa / J.P Buts, N. De Keyser // Scand J Gastroenterol – 2000. – Vol. 45. – P. 175–185.

100. Changes in Small Intestinal Homeostasis, Morphology, and Gene

Expression during Rotavirus Infection of Infant Mice / J. A. Boshuizen, J. H. J. Reimerink, A. M. Korteland-van Male [et al.] // *J. Virol.* - 2003. - V. 77, №24. - P. 13005-13016.

101. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children / M. A. Staat, P. H. Azimi, T. Berke [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2002. - Vol. 21, № 3. - P. 221-227.

102. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis/A. Deshpande, V. Pasupuleti, P. Thota [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* - 2013. - Vol. 68. - P. 1951-1961.

103. Cuadras M.A. Gene expression pattern in Caco-2 cells following rotavirus infection / M.A.Cuadras, D.A. An S.Feigelstock, H.B. Greenberg // *J. Virol.* - 2002. - Vol. 76, №9. - P.4467-4482.

104. Dennehy P. H. Treatment and prevention of rotavirus Infection in children / P. H. Dennehy // *Curr. Infect. Dis. Rep.* - 2013. - Vol. 15 (3). - P. 242-250.

105. Detection of Antibodies against Turkey Astrovirus in Humans / A. Victoria Meliopoulos, Gh. Kayali, A. Burnham [et al.] // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9(5). - P. 96934.

106. Development and assessment of molecular diagnostic tests for 15 enteropathogens causing childhood diarrhoea: a multicentre study/ J.Liu, F.Kabir, J.Manneh [et al.] // *Lancet Infect Dis.* - 2014. - Vol. 14. - P. 716-724.

107. Development of gammadelta T cell subset responses in gnotobiotic pigs infected with human rotaviruses and colonized with probiotic lactobacilli / K. Wen, G. Li, W. Zhang [et al.] // *Vet Immunol Immunopathol.* - 2011. - Vol. 141(3-4). - P. 267-75.

108. Differential impact of lactose:lactase phenotype on colonic microflora / A. Szilagyi, I. Shrier, D. Heilpern [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 24(6). - P. 373-379.

109. Dose-response relationship and mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. / P. Girard, Y.

Pansart, I. Lorette [et al.] // *DigDis Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P. 770–774.

110. Dupont C. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children : a review/ C.Dupont, B. Vernisse // *Pediatr. Drugs.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 89-99.

111. Effect of lactase preparations in asymptomatic individuals with lactase deficiency-gastric digestion of lactose and breath hydrogen analysis / K. P. Gao, T. Mitsui, K. Fujiki [et al.] // *Nagoya J. Med. Sci.* – 2002. – Vol. 65 (1-2). – P. 21–28.

112. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition / SM. Schneider, F. Girard-Pipau, J. Filippi [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6165–6169.

113. Elliot E.J. Acute gastroenteritis in children / E. J. Elliott // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334. – P. 35-40.

114. Epidemiologic and clinical features of other enteric viruses associated with acute gastroenteritis in American Indian infants /L. Grant, J.Vinje, U.Parashar [et al.] // *J Pediatr.* – 2012. – Vol. 161. – P. 110–115.

115. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy / G. Zuccotti, F. Meneghin¹, D. Dilillo [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2010. – № 10. – P. 218.

116. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis ssp. lactis*, BB-12(R) and *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei*, L. casei 431(R) in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study / G. Rizzardini, D. Eskesen, PC. Calder [et al.]//*Br J Nutr.* – 2012. – Vol. 107(6). – P. 876–84.

117. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment / D. Pohl, E. Savarino, M. Hersberger [et al.] // *Br J Nutr.* – 2010. – Vol. 104. – P. 900–907.

118. Expression of Rotavirus NSP4 Alters the Action Network Organization through the Actin Remodeling Protein Cofilin / Z. Berkova, S. E.

Crawford, S. E. Blutt [et al.] // *J. Virol.* - 2007. - V. 81, №7. - P. 3545-3553.

119. Filho E. P. Adenoviruses associated with acute gastroenteritis in hospitalized and community children up to 5 years old in Rio de Janeiro and Salvador, Brazil / E. P. Filho // *J. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol. 56. – P. 313–319

120. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa / A. Ranciaro, M.C. Campbell, J. B. Hirbo [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 94 (4). – P. 496–510.

121. Greenberg H.B. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination / H.B. Greenberg, M.K. Estes // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, № 6. – P. 1939–1951.

122. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea / S. Guandalini // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 45. – P. 149-153.

123. Guarino A. Probiotics as Prevention and Treatment for Diarrhea / A.Guarino, Vecchio A. Lo, R. B. Canani // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 25, № 1. – P. 18-23.

124. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections / CM. Surawicz, LJ. Brandt, DG. Binion [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 478–498.

125. High dose and low dose *Lactobacillus acidophilus* exerted differential immune modulating effects on T cell immune responses induced by an oral human rotavirus vaccine in gnotobiotic pigs / K. Wen, G. Li, T. Bui [et al.] // *Vaccine.*- 2012. – Vol. 30(6). – P. 1198–207.

126. HodgesK. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms / K.Hodges, R.Gill// *Gut Microbs.* – 2010. – Vol.1,№1. – P.4-21

127. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, SU. Seo, GY. Chen // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 321–335.

128. Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells

and myeloid cells. // C. Iraporda, A. Errea, DE. Romanin [et al.] //Immunobiology. – 2015. – Vol.220. – P. 1161–1169.

129. Lactobacillus GG as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial / LE.Davidson, AM. Fiorino, DR. Snyderman [et al.] //Eur J Clin Nutr – 2011. – P. 65(4). -501–7.

130. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf [et al.] // United. European. Gastroenterol. J. – 2013. – № 1 (3). – P. 151–159.

131. LazzeriniM. Oral zinc for treating diarrhea in children/ M.Lazzerini, L. Ronfani // Cochrane Data base Syst. Rev. – 2008. –Vol. 3. – CD005436

132. Levitt M. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance / M. Levitt, T. Wilt, A.Shaukat // J Clin Gastroenterol. – 2013. – Vol. 47. – P. 471–480.

133. Lorrot M. Mechanisms of net chloride secretion during rotavirus diarrhea in young rabbits: do intestinal villi secrete chloride? / M. Lorrot, H. Benhamadouche Casari, M. Vasseur // Cell Physiol. Biochem. – 2006. – Vol. 18 (1-3). – P. 103–112.

134. Lorrot M. Physiopathologie de la diarrhee a rotavirus / M. Lorrot, M. Vasseur // Arch. Pediatr. – 2007. – Vol. 14 (3). – P. 145–51.

135. Magnuson B. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase within mTOR signaling networks/ B.Magnuson, B.Ekim, D.Fingar // Biochem. J. – 2012. – Vol. 441, №1. – P. 1-21.

136. Magwalivha M. High prevalence of species D human adenoviruses in fecal specimens from urban Kenyan children with diarrhea / M. Magwalivha // J. Med. Virol. – 2010. – Vol. 82. – P. 77–84.

137. Management and treatment of lactose malabsorption / M. Montalto, V. Curigliano, L. Santoro [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12 (2). – P. 187–191.

138. Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors /

R. Mattar, D.F. de Campos Mazo, F. J. Carrilho // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2012. – № 5. – P. 113–121.

139. Naficy M. R. Astrovirus diarrhea in Egyptian children / M. R.Naficy, J. L.Holmest // J. Inf. Dis. – 2000. – P.182:685

140. Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children / DC. Payne, J. Vinjé, PG. Szilagyi // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 14. – P. 1121–1130.

141. Norovirus and other human viruses in Moroccan shellfish / L. Benabbes, J. Ollivier, J. Schaeffer [et al.] // Food Environ Virol. – 2013;14:35–40.

142. Norovirus gastroenteritis in young children receiving rotavirus vaccine / SQ. Zeng, A. Halkosalo, M. Salminen [et al.] // Scand J Infect Dis. - 2010. – Vol. 14/ - P. 540–544.

143. Norovirus infections in children under 5 years of age hospitalized due to the acute viral gastroenteritis in northeastern Poland / E. Oldak, A. Sulik, D. Rozkiewicz [et al.]// Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2012. – Vol. 14. – P. 417–422.

144. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany / M. Behnke, S. Hansen, R. Leistner [et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2013. – Vol. 110. – P. 627–633.

145. Novel Probiotic *Bifidobacterium longums infantis* CECT 7210 Strain Active against Rotavirus Infections / J. A. Moreno, E. Chenoll, B. Casinos [et al.] // Microbiol. – 2011. – Vol. 77(24). – P. 8775–8783.

146. NSP4 enterotoxin of rotavirus induces paracellular leakage in polarized epithelial cells / F. Tafazoli, C. Q. Zeng, M. K. Estes [et al.] // J. Virol. – 2001. – Vol. 75 (3). – P. 1540–1546.

147. Pang X.L. Enhanced enteric virus detection in sporadic gastroenteritis using a multi-target real-time PCR panel: a one-year study / X.L.Pang, J.K.Preiksaitis, B.E.Lee. //JMed Virol. – 2014. – Vol. 86. – P. 741-765.

148. Pathology of astrovirus associated diarrhoea in a paediatric bone

marrow transplant recipient / NJ. Sebire, M. Malone, N. Shah [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 1001–1003.

149. Peterson LW. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis / LW. Peterson, D. Artis // *Nat Rev Immunol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 141–153.

150. Prevalence of lactose intolerance in Chile: a double-blind placebo study / G. Latorre, P. Besa, CG. Parodi [et al.] // *Digestion.* – 2014. – Vol. 90. – P. 18–26.

151. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children / Grandy [et al.] // *BMC Inf. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 253

152. Ramig R. F. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection / R. F. Ramig // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 19. – P. 10213–10220.

153. Real-time PCR threshold cycle cutoffs help to identify agents causing acute childhood diarrhea in Zanzibar / K. Elfving, M. Andersson, M. Msellem I. [et al.] // *J Clin Microbiol.* – 2014. – Vol. 52. – P. 916–923.

154. Regulation of inflammation by short chain Fatty acids / MA. Vinolo, HG. Rodrigues, RT. Nachbar [et al.] // *Nutrients.* – 2011. – Vol. 3. – P. 858–876.

155. Rerksuppaphol S. Prevalence and clinical manifestations of rotavirus diarrhea in children of rural area of Thailand / S. Rerksuppaphol, L. Rerksuppaphol // *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health.* – 2011. – Vol. 3, № 9. – P. 695–702.

156. Review article: the management of acute gastroenteritis in children / M. Pieścik-Lech, R. Shamir, A. Guarino [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 37. – P. 289–303.

157. Rotavirus and Severe Childhood Diarrhea / UD. Parashar, J.S. Gibson, JS Bresee [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 30.

158. Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin / J. M. Ball, D. M. Mitchell, T. F. Gibbons, R. D. Parr // *Viral Immunol.* – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 27–40.

159. Russka T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhea episodes / T.Russka, T.Vezikari // *Scand J Infect Dis.* – 1990. – Vol. 22 (3). – P. 259-267.
160. Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding in the gastrointestinal tract / C. Pothoulakis, CP. Kelly, MA. Joshi [et al.] // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 104. – P. 1108–1115.
161. Savaiano D. A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance / D. A. Savaiano // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 99 (5 suppl.). – P. 1251S–1255S.
162. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice / MH. Kim, SG. Kang, JH. Park, [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145. – P. 396–406, e391-310.
163. Surendran S. Rotavirus infection: molecular changes and pathophysiology / S. Surendran // *EXCLI J.* – 2008. – Vol. 7. – P. 154-162
164. Synergistic effects between rotavirus and coinfecting pathogens on diarrheal disease: evidence from a community-based study in northwestern Ecuador / D.Bhavnani, J.E.Goldstick, W.Cevallos [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2012. – Vol. 176. – P. 387–395.
165. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance / A. Shaukat, M.D. Levitt, B. C. Taylor [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152 (12). – P. 797–803.
166. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem / S. B. Matthews, J. P. Waud, A. G. Roberts, A. K. Campbell // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81 (953). – P. 167–173.
167. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition / PV. Chang, L. Hao, S. Offermanns [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA* – 2014. – Vol. 111. – P. 2247–2252.
168. The origins of lactase persistence in Europe / Itan Y., Powell A., Beaumont M. A. [et al.] // *PLoS Comput Biol.* – 2009. – Vol. 5 (8). – P. e1000491.
169. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut

microbiota, and host energy metabolism / Karen van Eunen, Albert K. Groen, Koen Venema [et al.] // *J Lipid Res.* – 2013. – № 54(9). – C. 2325–2340.

170. The warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation/ DR. Donohoe, LB. Collins, A. Wali [et al.] // *Mol Cell.* – 2012. – Vol.48. – P. 612–626.

171. Tomar B. S. Lactose intolerance and other disaccharidase deficiency / B. S. Tomar // *Indian. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 81 (9). – P. 876–880.

172. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia / M. Kuokkanen, N. S. Enattah, A. Oksanen [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52 (5). – P. 647–652.

173. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants / N. B. Corrêa, F. J. Penna, F.M. Lima [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 53 № 5. – P. 497-501.

174. Tsilingiri K. Postbiotics: what else?/ Tsilingiri K, Rescigno M // *Benef Microbes.* – 2013. – Vol. 4. – P. 101–107.

175. Usai-Satta P. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management/ P. Usai-Satta, M.Scarpa, F.Oppia, F.Cabras // *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* – 2012. – №6, 3 (3). – P.29-33

176. Valentini D. Coinfection in acute gastroenteritis predicts a more severe clinical course in children / D. Valentini, A. Vittucci // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2013. – Vol.1007. – P. 1825-1829

177. Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* in childhood / Y. Vandenplas, O. Brunser, H. Szajewska // *Eur. J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 168, № 3. – P. 253–65.

178. Walter JE. Astrovirus infection in children/ JE. Walter, DK. Mitchell // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 16. – P. 247–253.

179. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008-2012 / M. M. Agócs, F. Serhan, C. Yen [et al.] // *MMWR Morb Mortal. Wkly Rep.* – 2014. – Vol. 63, № 29. – P. 634–637.

ДОДАТКИ

ВНМУ ім. М.І.Пирогова Кафедра дитячих інфекційних хвороб Карта спостереження складена НАУМЕНКО О.М. Карта спостереження хворого з вірусною діареєю № _____ Історія хвороби № _____	Вага при народженні: _____; Зріст: _____; Строки: прикладання до грудей _____ відпадиння пупкового залишку _____ виписки з пологового будинку _____ Вигодовування: - природне _____ - штучне _____ - змішане _____ Матеріально-побутові умови сім'ї: - задовільні; - незадовільні; Непереносимість молока в родині: -є; -немає; Переливання компонентів крові: _____ Перенесені хвороби дитини: _____
П.І.П. хворого _____ Стать: _____ Вік: _____ Дата народження: _____ М тіла : _____ Мешканець: 1- міста; 2 – села; Адреса: _____	
П.І.П. матері: _____ Вік: _____ Клінічний діагноз: основний: _____ ускладнення: _____ – супутній: _____ – Дата захворювання: _____ Дата поступлення: _____ Дата виписки: _____ Час перебування в стаціонарі: _____ Поступив (ла) в клініку за направленням: 1- ШМД; 2 - дільничного педіатра; 3 - лікаря КІЗу 4 - самозвернення. <u>АНАМНЕЗ ЖИТТЯ:</u> Дитина народилась від _____ вагітності, _____ пологів в терміні _____ тижнів, яка перебігала:	<u>АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ АНАМНЕЗ:</u> _____ _____ <u>ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АНАМНЕЗ:</u> _____ _____ _____ _____
1. без особливостей; 2. з токсикозом I-II половини вагітності; 3. з загрозою переривання в терміні _____ тижнів; 4. на фоні екстрагенітальної патології: _____	

К Л І Н І К А	До шпитальний етап					Дні перебування в стаціонарі													
Дата																			
День хвороби																			
Загальний стан																			
Температура																			
Нудота ,блювання																			
Емоційний тонус																			
Спрага																			
Апетит (N, ↓, -)																			
Біль в животі																			
Метеоризм																			
Печінка																			
Сечовиділення																			
ЧСС																			
Тургор та еласт. тканин																			
Токсико-ексикоз ст.																			
Частота випорожнень																			
Консистенція																			
Колір																			
Слиз																			
Кров																			
Зелень																			
Л І К У В А Н Н Я																			

Лист лабораторних досліджень

Загальний аналіз крові			Біохімічне дослідження крові		
Гемоглобін			К		
Еритроцити			Na		
Тромбоцити			Cl		
Лейкоцити			Цукор		
Еозинофіли			Загальний білок		
Палички			Сечовина		
Лімфоцити			Креатинін		
Моноцити			Білірубін загальний		
ШОЕ			- прямий		
Гематокрит			- непрямий		
Згорання крові: початок			АЛТ		
кінець			АСТ		
Загальний аналіз сечі			Копрологічне дослідження		
Колір			Консистенція		
Реакція			Колір		
Питома вага			Мила		
Прозорість			Нейтральний жир		
Білок			Жирні кислоти		
Цукор			Неперетравлена клітковина		
Ацетон			Перетравлена клітковина		
Осад			Крохмал		
Епітеліальні клітини			Слиз		
Плоскі			Лейкоцити		
Поліморфні			Еритроцити		
Лейкоцити			Епітелій		
Еритроцити			Сполучна тканина		

Лист лабораторних досліджень

Газово-рідинна хроматографія випорожнень:

Дата	C2	C3	isoC4	C4	isoC5	C5	isoC6	C6	сума	інтеграл	примітки

Бактеріологічне дослідження випорожнень:

№	дата	результат	Чутливість до АБ

Імунохроматографія випорожнень (CITOTEST):

№	дата	результат

Імуноферментний аналіз випорожнень:

№	дата	результат

Молекулярно-генетичне дослідження:

№	дата	генотип

Шкала T. Vezikari

Показник	Бальна оцінка
Гіпертермія: 35,8-37,2°C 37,3-38,5° 38,5 °C і вище	1 бал 2 бали 3 бали
Тривалість блювання 1 день 2 дні 3 дні	1 бал 2 бали 3 бали
Максимальна кількість епізодів блювання 0-1 2-4 5 і більше	1 бал 2 бали 3 бали
Тривалість діареї 1-4 дні 5 днів 6 і більше днів	1 бал 2 бали 3 бали
Максимальна кількість випорожнень на добу: 1-3 4-5 6 і більше	1 бал 2 бали 3 бали
Ексикоз: Немає 1 ст 2 ст	1 бал 2 бали 3 бали

Загальний рівень та концентрація окремих ЛЖК у копрофільтратах здорових дітей та дітей з різною важкістю РВІ на 1-2 добу хвороби, (M±m)

ЛЖК (мг/мл)	Контрольна група (n=31)	Легкий ступінь (n=10)	Середній ступінь (n=14)	Важкий ступінь (n=7)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₂₋₃	P ₂₋₄	P ₃₋₄
Загальний рівень ЛЖК	0,803± 0,34	0,0501± 0,189	0,038± 0,008	0,0659± 0,21	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Масляна кислота (С4)	0,69± 0,33	0,009± 0,0023	0,0124± 0,0039	0,0404± 0,22	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Пропіонова кислота(С3)	0,640± 0,02	0,0385± 0,172	0,0204± 0,057	0,0225± 0,0058	<0,01	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
Валеріанова кислота (С5)	0,048± 0,003	0,0027± 0,00028	0,0059± 0,0014	0,0029± 0,0003	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05	<0,01

Примітка. p<0,05; <0,01; <0,001 – достовірна різниця показників між дітьми контрольної групи та хворих на РВІ.