



6903924111488283

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

БІЛИХ ВАРВАРА МИХАЙЛІВНА

УДК: 616.34-008.314.4-036.11-053.3-092-074+616.34-092-037

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ
ІНФЕКЦІЙНОЇ ТА НЕІНФЕКЦІЙНОЇ ПРИРОДИ У ДІТЕЙ ВІД 6 ДО 24
МІСЯЦІВ І ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ
КИШЕЧНИКУ**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ В. М. Білих

Науковий керівник – **Іванько Олег Григорович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2024



АНОТАЦІЯ

Білих В. М. Клініко-лабораторні особливості гострої діареї інфекційної та неінфекційної природи у дітей від 6 до 24 місяців і прогноз розвитку функціональних порушень кишечника. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 Охорона здоров'я) - Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України, Запоріжжя, 2024.

Робота виконана на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, на базі поліклінічного відділення №2 Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради та Запорізького державного медико-фармацевтичного університету протягом 2019 – 2023 років.

Дисертаційна робота присвячена уточненню особливостей гострої інфекційної та неінфекційної діареї у дітей віком від 6 до 24 місяців та удосконаленню прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів.

В основу дисертаційної роботи покладено результати власних спостережень клінічних, інструментальних, лабораторних методів дослідження.

Основа клінічної частини склали результати проспективного спостереження за участі 96 пацієнтів, з яких 65 дітей було включено до основної групи із середнім віком 9 ± 5 місяців з проявами гострої діареї. Спостереження тривали з вересня 2019 року по травень 2021 року. Група контролю сформована з 31 дитини того ж самого віку без будь-яких гастроінтестинальних порушень.

Для залучення до участі у дослідженні використовувались наступні критерії: вік дітей становив від 6 до 24 місяців; виключно грудне вигодовування дітей з вчасним неускладненим введенням прикорму відповідно до загальних стандартів ВООЗ, наявна гостра діарея, що потребувала госпіталізації в



інфекційно-боксоване відділення; надання добровільної письмової згоди батьків на участь у дослідженні. Критеріями виключення були вродженні аномалії розвитку, гострі хірургічні хвороби ШКТ, вроджений та набутий імунодефіцит та відмова батьків від участі у дослідженні.

Дослідження було проведено у денному стаціонарі інфекційно-боксованого відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради м. Запоріжжя, поліклінічного відділення №2 Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня №5» Запорізької міської ради, на базі кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та відділу рідинної хроматографії Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

На момент шпиталізації усім пацієнтам проведено збір анамнезу захворювання, життя та епідеміологічний анамнези, виконані загальні клініко-лабораторні методи обстеження, додатково обстежували кал на наявність токсинів A/B *Clostridium Difficile*, людського гемоглобіну в калі, антигенів адено,- та ротавірусів. Вивчали рівні редукуючих субстанцій, кількісний вміст фекального кальпротектину, коротколанцюгових жирних кислот та молочної кислоти та рН в зразках калу.

Після виписки зі стаціонару через 3 та 6 місяців проведено пряме інтерв'ювання батьків щодо наявності у дітей порушень стану кишечника.

За висновками медичних працівників стаціонару, зроблених на засадах проведеного комплексного клініко-лабораторного дослідження випадків гострої діареї у дітей молодшої вікової групи, які відповідали критеріям залучення до дослідження, було встановлено, що гострі кишкові інфекції зі встановленим етіологічним чинником були діагностовано в 29 (45 %) хворих, тоді як діарея, пов'язана функціональними порушеннями травлення або та, що була не з'ясована щодо її причини у 36 хворих (55 %).



Серед інфекційних причин гострої діареї гострий гастроентерит (ГГЕ) бактеріальної етіології виявлено у 14 (22 %) хворих. Ротавірусний ГГЕ було діагностовано у 13 дітей (20 %), лямбліоз у 2 (3 %). Значну кількість дітей – 36 (55 %), склали хворі з негативними результатами мікробіологічних, вірусологічних або паразитологічних тестів, що дозволило встановити у них діагноз функціонального порушення травлення або випадки діагнозу діареї з невстановленою причиною.

Після проведеного кластерного аналізу, за допомогою якого визначали подібність клінічних ознак в групах, було встановлено, що 13 (52 %) дітей з гострою діареєю невстановленої етіології відповідали характеристикам інфекційних діарей (бактеріальної або вірусної). Інші 12 (48 %) хворих високо вірогідно мали неінфекційну природу, а саме функціональну діарею, яка була пов'язана з ізольованою гіпермотильністю кишечника, станом накопичення неперетравлених вуглеводів та кластер з ізольованим запальним ураженням кишківника з підвищенням фекального кальпротектину. Класифікація за допомогою кластерного аналізу підтвердила також існування окремого таксону - симптоматичної («парентеральної») діареї.

Грунтовний аналіз стану дітей згідно із сформованими кластерами встановив, що у дітей з гострим бактеріальним гастроентеритом в 92 % випадків спостерігається значно виражений процес запалення слизової кишечника з лейкоцитарною реакцією з підвищеними рівнями фекального кальпротектину (ФКП) 1486,9 [1285,7; 1800,0] мкг/г. У 71 % дітей цього кластеру також відмічається значне порушення пристінкового перетравлення вуглеводів, яке характеризується збільшенням у випорожненнях редуруючих субстанцій (РС) вище допустимих вікових значень 0,50 % [0,25; 2,00].

Схожа клініко-лабораторна картина виявлена у дітей з ротавірусним гастроентеритом, у яких суттєві запальні зміни слизової оболонки за результатами рівнів ФКП спостерігались у 77 % хворих - 880,4 мкг/г [610,9; 1415,6] у комбінації із підвищеними показниками РС - 0,50 % [0,4; 0,5] у 85 % пацієнтів.



При симптоматичній («парентеральній») діареї на тлі позакишкових захворювань підвищення ФКП - 443,9 [284,9; 743,1] мкг/г та РС 0,35 [0,10; 0,50] % відмічалось не часто - менше ніж в половині випадків.

Характерною особливістю лямбліозу є нормальні значення ФКП 259,6 [172,3; 346,9] мкг/г та значно підвищений вміст редуруючих субстанцій - 1,15 [0,3; 2,0] %.

У дітей із діареєю невстановленої етіології клінічна картина характеризувалась значною варіабельністю. Результати статистичного аналізу копрологічних даних за гістограмами характеризувались «двогорбими» полігонами розподілу частот із двома максимумами, що відповідали як нормальним, так й істотно запальним значенням ФКП - 730,2 [416,4; 1232,8] мкг/г та РС - 0,50 [0,25; 0,65] % у кластері.

За результатами проведеного системного аналізу встановлено існування та клінічні особливості 8 груп причин гострої діареї у дітей віком 6 – 24 місяців: бактеріальний ГГЕ, ротавірусний ГГЕ, симптоматична діарея на тлі позакишкових захворювань, лямбліоз кишечника, високо вірогідна інфекційна діарея, але з невстановленим інфекційним агентом, неінфекційна діарея з накопиченням РС, неінфекційна ізольована гіпермотильність кишечника, неінфекційна діарея з ізольованим підвищенням ФКП.

Ці групи утворили 4 кластери: кластер інфекційних ураження вірусної або бактеріальної природи (наявних або тих, які існують з високою імовірністю); кластер інфекційно незалежної гіперосмолярності вмісту кишечника на тлі мальабсорбції вуглеводів або у разі ураження кишечника лямбліями; кластер інфекційно незалежної кишкової гіпермотильності та кластер стану неінфекційного ізольованого лейкоцитарного запалення слизової кишечника (алергічної або імунної природи).

Окремим етапом дослідження, який доповнив одержані результати щодо особливостей інфекційних або неінфекційних діарей, було визначення молочної кислоти (МК) та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) у випорожненнях дітей із гострою діареєю та встановлення їх ролі в розвитку інфекційних або



неінфекційних випадків захворювання у дітей віком від 6 до 24 місяців при гострій діарейі.

Нами доведено, що концентрації МК в стільці здорових дітей відповідають дуже низьким концентраціям, що майже дорівнювали нулю - 0,0006 [0,00003; 0,0170] мкмоль/л, в той час, як у дітей, хворих на гострі діарейі, рівень МК був майже в 100 разів вище від 0,03 до 0,08 мкмоль/л.

На протилежність МК загальний вміст КЛЖК в стільці дітей з гострою діареєю є значно зменшеним у порівнянні з показниками групи контролю.

За результатами проведеного дослідження доведено, що суттєвих змін серед КЛЖК зазнає оцтова кислота (ОК). Так, концентрації ОК у пацієнтів з інфекційними діареями бактеріальної та вірусної етіології та при симптоматичній («парентеральній») діарейі (відповідно 199,6 [78,3; 382,8] мкмоль/л; 265,9 [90,0; 401,3] мкмоль/л; 103,8 [64,6; 518,8] мкмоль/л) були меншими ($p < 0,05$), ніж у дітей контрольної групи. В той же час рівні ОК у дітей контрольної групи 670,0 [501,0; 765,9] мкмоль/л майже не відрізнялись від показників хворих у групі з неінфекційною діареєю, ОК у яких складала 407,0 [232,2; 803,7] мкмоль/л.

Встановлені також низькі концентрації пропіонової та масляної кислот у фекаліях дітей молодшої вікової групи з гострими діареями, незалежно від етіології хвороби. Вони були критично низькими, тоді як концентрації пропіонової та масляної кислот у дітей контрольної групи становили 12,9 [7,1; 20,7] мкмоль/л та 64,7 [30,2; 89,9] мкмоль/л відповідно.

На останньому етапі дослідження, присвяченого вивченню особливостей інфекційної та неінфекційної діарей та попередженню рецидивів, методом інтерв'ювання батьків щодо стану дитини була визначена частота і характер скарг з боку кишечника у 46 дітей молодшої вікової групи за 6 місяців після перебування в стаціонарі. При цьому намагались встановити зв'язки між станом дитини та ступенем порушень ФКП, РС, МК та КЛЖК, які були одержані на висоті захворювання.



Після аналізу даних проведеного інтерв'ювання встановили, що протягом 6-ти місяців після виписки зі стаціонару в 59 % дітей, які перенесли гостру діарею, батьки відзначали скарги у дітей на персистуючі розлади кишечника. Функціональна діарея впродовж спостереження виникала в 79 % дітей, які перенесли гострий гастроентерит бактеріальної етіології. Водночас в 79 % випадків у цих дітей реєструвались й скарги на рецидивуючий абдомінальний біль. Особливістю цих скарг був початок і пік проявів в перші 3 місяці після перенесеної гострої діареї.

У групі дітей, які перенесли гострий гастроентерит ротавірусної природи, функціональні гастроінтестинальні розлади реєструвались менш часто в порівнянні з групою дітей з бактеріальним гастроентеритом. Симптоми функціональної діареї та абдомінального болю були виявлені в 54 % та 31 %, відповідно, та мали тенденцію до поліпшення протягом перших трьох місяців спостереження.

За результатами катamnестичних даних у групах дітей з неінфекційною діареєю (симптоматичною та функціональною) батьки дітей майже не відмічали суттєвих залишкових скарг як-то на рідкі випорожнення, раптовий абдомінальний біль. Це свідчить про найсприятливіший перебіг відновлення після цих діарей.

Нами доведено існування статистично значущих ($p < 0,05$) кореляцій між кількісними копрологічними показниками, одержаними у гострому періоді хвороби (фекальним кальпротектином, редукуючими субстанціями, КЛЖК та МК), та частотою виникнення функціональної діареї та/або абдомінального болю протягом перших 6 місяців після епізоду перенесеної гострої діареї, що уможливорює на засадах ROC-аналізу прогнозування стану здоров'я в залежності від причини гострої діареї.

Наукова новизна одержаних результатів. На засадах кластерного аналізу, результатів мікробіологічних досліджень, особливостей клінічного стану та показників копрологічних досліджень уточнено співвідношення інфекційних та неінфекційних чинників та симптомів, які формують гостру діарею у дітей



молодшої вікової групи включно із випадками, коли на початку захворювання етіологічний діагноз не встановлено. Доведено значення накопичення МК та дефіциту КЛЖК в кишковому вмісті у дітей віком 6 – 24 місяців життя у розвитку гострої діареї. Уточнені умови формування функціональної діареї та функціонального рецидивуючого абдомінального болю у дітей молодшої вікової групи після перенесеної гострої діареї. Найчастіше їх складають стани, пов'язані, насамперед, з існування запалення кишківнику низького ступеню активності саме після перенесеного бактеріального ентероколіту. В свою чергу формування функціональної діареї після перенесеної гострої діареї неінфекційного походження більшою мірою пов'язане з порушеннями утилізації вуглеводів та метаболізму КЛЖК, які формують гіпермотильність кишечнику. Теоретично обґрунтовані рекомендації щодо догляду дітей, які перенесли гостру діарею, на засадах обмеження вживання фруктози, осмотично активних дисахаридів, які погано адсорбуються, перенасичення організму дитини питвом. В умовах системного пошкодження мікробіому з розвитком дефіциту КЛЖК, насамперед, оцтової, які виникають у дітей молодшої вікової групи на тлі гострої діареї, є доречним призначення апробованих пребіотичних препаратів і дієт, які спрямовані на відновлення власної мікрофлори, відпльвдальної за перетравлення рослинних волокон їжі. За всяких умов треба підтримувати природне вигодовування з гарантованим отриманням дитиною пребіотичних олігодисахаридів.

Практичне значення отриманих результатів. За умов, що у дитини молодшого віку з гострою діареєю мають місце негативні результати мікробіологічних, вірусологічних та паразитологічних досліджень, мінімальні клінічні ознаки запальних реакцій та гострофазових гематологічних показників, рекомендовано визначити рівні молочної кислоти, фекального кальпротектину та коротколанцюгових жирних кислот в калі. При отриманні нормальних показників фекального кальпротектину та оцтової кислоти при підвищенні рівнів молочної кислоти слід діагностувати функціональну діарею.



Дітям, які перенесли гостру діареєю, у яких виявлено загальний дефіцит коротколанцюгових жирних кислот, обґрунтовано застосовувати пребіотики в гострий період хвороби та модифікувати харчування дітей з додаванням продуктів, що містять в своїй структурі харчові волокна з метою нормалізації популяції кишкової мікробіоти, та якомога довго підтримувати грудне вигодовування, що сприятиме отриманню дитиною пробіотично активних олігосахаридів грудного молока.

Розроблено та запропоновано використання способу прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку після перенесеної інфекційної та неінфекційної діареї, а саме функціональної діареї за формулою, що враховує значення фекальних концентрацій молочної, пропіонової кислот та фекального кальпротектину.

Публікації результатів дослідження

За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 16 наукових праць: 3 статті у фахових наукових виданнях України, що включені до наукометричних баз Web of Science та Scopus; 13 тез опубліковані у матеріалах міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій на конгресів.

Ключові слова: *коротколанцюгові жирні кислоти, діти, діти раннього віку, кишкова інфекція, діагностика, діарея, синдром мальабсорбції вуглеводів, хвороби органів травлення, пробіотики, бактеріальні інфекції, білок коров'ячого молока, синдром подразненого кишечника, функціональна діарея, функціональні гастроінтестинальні розлади.*



ABSTRACT

Bilykh V. M. Clinical and laboratory features of acute diarrhea of infectious and non-infectious nature in children from 6 to 24 months and prognosis of development of functional intestinal disorders. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 "Paediatrics" (22 Health Care) - Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

The work has been carried out on the basis of the Municipal Non-commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Zaporizhzhia City Council, in the Outpatient Department No. 2 of the Municipal Non-commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Zaporizhzhia City Council and in Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University during 2019-2023.

The dissertation is devoted to clarifying the characteristics of acute infectious and non-infectious diarrhea in children aged 6-24 months and improving the prediction of the development of functional gastrointestinal disorders.

The thesis is based on the results of the author's own observations of clinical, instrumental and laboratory research methods.

The clinical part is based on the results of a prospective observation of 96 patients, of which 65 children with an average age of 9 ± 5 months with manifestations of acute diarrhea were included in the main group. The observation lasted from September 2019 to May 2021. The control group consisted of 31 children of the same age without gastrointestinal disorders.

The following criteria were used to include children in the study: age between 6 and 24 months; exclusive breastfeeding with timely and uncomplicated introduction of complementary foods according to WHO general standards; acute diarrhea requiring hospitalisation in an infectious disease unit; voluntary written parental consent to participate in the study. Exclusion criteria were congenital developmental anomalies,



acute gastrointestinal surgery, congenital and acquired immunodeficiency, and parental refusal to participate in the study.

The study was conducted in the day hospital of the Infectious Diseases Department of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Zaporizhzhia City, in the Outpatient Clinic No. 2 of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Zaporizhzhia City, on the basis of the Department of Paediatric Diseases of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, the Educational Medical and Laboratory Centre of Zaporizhzhia City, the Educational Medical and 5" Children's Hospital of Zaporizhzhia City, on the basis of the Department of Children's Diseases of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, the Teaching Medical and Laboratory Centre of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and the Liquid Chromatography Department of the Teaching Medical and Laboratory Centre of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

At the time of enrolment, anamnesis of the disease, life and epidemiological anamnesis was collected for all patients, general clinical and laboratory tests, and stool samples were additionally examined for the presence of *Clostridium difficile* A/B toxins, human haemoglobin in stool, adeno- and rotavirus antigens. The levels of reducing substances, the quantitative content of faecal calprotectin, short-chain fatty acids and lactic acid, and the pH of faecal samples were examined.

After discharge from the hospital 3 and 6 months later, parents were directly interviewed about the presence of bowel disorders in their children.

Based on a comprehensive clinical and laboratory review of cases of acute diarrhea in young children who met the study inclusion criteria, the doctors at the hospital concluded that 29 (45 %) patients were diagnosed with acute intestinal infections with an established aetiological factor, while 36 (55 %) patients were diagnosed with diarrhea associated with functional digestive disorders or whose cause was unknown.

Among the infectious causes of acute diarrhea, acute gastroenteritis (AGE) of bacterial etiology was diagnosed in 14 (22 %) patients. Rotavirus AGE was diagnosed



in 13 children (20 %) and giardiasis in 2 (3 %). A significant number of children - 36 (55 %) - were patients with negative results of microbiological, virological or parasitological tests, which allowed us to diagnose them with functional digestive disorders or cases of diarrhea of undetermined etiology.

After cluster analysis, which determined the similarity of clinical signs in the groups, it was found that 13 (52 %) children with acute diarrhea of undetermined etiology had the characteristics of infectious diarrhea (bacterial or viral). The remaining 12 (48 %) patients were most likely to have non-infectious diarrhea, namely functional diarrhea associated with isolated intestinal hypermotility, accumulation of undigested carbohydrates and a cluster with isolated inflammatory bowel disease with increased faecal calprotectin. Cluster analysis also confirmed the existence of a separate taxon - symptomatic ('parenteral') diarrhea.

A thorough analysis of the condition of the children according to the clusters formed revealed that in 92 % of cases, children with acute bacterial gastroenteritis have a significantly marked inflammation of the intestinal mucosa with a leucocytic reaction with increased levels of faecal calprotectin (FCP) 1486.9 [1285.7; 1800.0] $\mu\text{g/g}$. In 71 % of the children in this cluster, there was also a significant impairment of parietal carbohydrate digestion, characterised by an increase in stool reducing substances (RS) above the age-appropriate level of 0.50 % [0.25; 2.00].

A similar clinical and laboratory picture was found in children with rotavirus gastroenteritis, in whom significant inflammatory changes in the mucosa were observed based on the results of FCP levels in 77 % of patients - 880.4 $\mu\text{g/g}$ [610.9; 1415.6] in combination with increased RS levels - 0.50 % [0.4; 0.5] in 85 % of patients.

In symptomatic ("parenteral") diarrhea associated with extraintestinal diseases, an increase in FCP - 443.9 [284.9; 743.1] $\mu\text{g/g}$ and RS 0.35 [0.10; 0.50] % was rarely observed - in less than half of the cases.

A characteristic feature of giardiasis is the normal value of FCP 259.6 [172.3; 346.9] $\mu\text{g/g}$ and a significantly increased content of reducing substances - 1.15 [0.3; 2.0] %.



In children with diarrhea of unknown etiology, the clinical picture was characterised by significant variability. The results of the statistical analysis of the coprological data by histograms were characterised by "two-humped" frequency distribution polygons with two maxima corresponding to both normal and significantly inflammatory values of FCP - 730.2 [416.4; 1232.8] $\mu\text{g/g}$ and RS - 0.50 [0.25; 0.65] % in the cluster.

According to the results of the systematic analysis, the existence and clinical characteristics of 8 groups of causes of acute diarrhea in children aged 6-24 months were established: bacterial AGE, rotavirus AGE, symptomatic diarrhea associated with non-intestinal diseases, intestinal giardiasis, highly probable infectious diarrhea but with unidentified infectious agent, non-infectious diarrhea with accumulation of reducing substances, non-infectious isolated intestinal hypermotility, non-infectious diarrhea with isolated increase in FCP.

These groups formed 4 clusters: a cluster of infectious lesions of a viral or bacterial nature (existing or highly probable); a cluster of non-infectious hyperosmolarity of the intestinal contents against a background of carbohydrate malabsorption or in the case of intestinal giardia; a cluster of non-infectious intestinal hypermotility and a cluster of non-infectious isolated leucocytic inflammation of the intestinal mucosa (allergic or immunological in nature).

A separate phase of the study, which complemented the results obtained on the characteristics of infectious and non-infectious diarrhea, was the determination of lactic acid (LA) and short-chain fatty acids (SCFA) in the stool of children with acute diarrhea, and the establishment of their role in the development of infectious or non-infectious cases in children aged 6 to 24 months with acute diarrhea.

We proved for the first time that concentrations of LA in the stool of healthy children correspond to very low concentrations that were almost zero - 0.0006 [0.00003; 0.0170] $\mu\text{mol/L}$, while in children with acute diarrhea, the level of LA was almost 100 times higher from 0.03 to 0.08 $\mu\text{mol/L}$.

In contrast to LA, the total content of SCFA in the stool of children with acute diarrhea is significantly reduced compared to the indicators of the control group.



The study established that acetic acid significantly fluctuates among the SCFA. As a result, there were lower concentrations of acetic acid in patients with infectious diarrhea of bacterial and viral origin, and those with symptomatic ("parenteral") diarrhea (199.6 [78.3; 382.8] $\mu\text{mol/l}$; 265.9 [90.0; 401.3] $\mu\text{mol/l}$; 103.8 [64.6; 518.8] $\mu\text{mol/l}$, respectively) compared to children in the control group ($p < 0.05$). The levels of acetic acid in the control group children (670.0 [501.0; 765.9] $\mu\text{mol/l}$) were almost identical to those with non-infectious diarrhea whose acetic acid level was 407.0 [232.2; 803.7] $\mu\text{mol/l}$.

In addition, low concentrations of propionic and butyric acids were also found in the feces of children of the younger age group with acute diarrhea, regardless of the etiology of the disease. They were critically low, while the concentrations of propionic and butyric acids in children of the control group were 12.9 [7.1; 20.7] $\mu\text{mol/l}$ and - 64.7 [30.2; 89.9] $\mu\text{mol/l}$.

At the last stage of the study, dedicated to the study of the characteristics of infectious and non-infectious diarrhea and the prevention of relapses, the frequency and nature of intestinal complaints in 46 children of the younger age group was determined by the method of interviewing parents about the child's condition 6 months after a stay in the hospital. At the same time, they tried to establish the relationship between the condition of the child and the degree of violations of FCP, RS, LA and SCFA, which were obtained at the height of the disease.

After analysing the interview data, it emerged that, within 6 months of being discharged from hospital, parents reported persistent bowel complaints in 59 % of children who had endured acute diarrhea. Similarly, 79 % of children who experienced acute gastroenteritis from bacterial origin during the follow-up period suffered from functional diarrhea, and had recurrent abdominal pain complaints. The unique aspect of these symptoms was their onset and peak occurring within the initial three months following acute diarrhea.

Our study found a lower prevalence of functional gastrointestinal disorders in the group of children with acute rotavirus gastroenteritis in comparison to those with bacterial gastroenteritis. The instances of functional diarrhea and abdominal pain were



observed in 54% and 31% of cases, correspondingly, and showed a tendency towards improvement during the first three months of the follow-up period.

Based on the catamnestic data, parents of children in the groups with non-infectious diarrhea (symptomatic and functional) reported minimal residual complaints like loose stools and sudden abdominal pain. These findings suggest a favorable recovery course from such diarrheal episodes.

Statistically significant ($p < 0.05$) correlations were found between quantitative coprological parameters obtained during the acute phase of the disease (including fecal calprotectin, reducing substances, SCFA and lactic acid) and the frequency of functional diarrhea and/or abdominal pain in the first six months following the episode of acute diarrhea. These results facilitate prediction of patients' health outcomes depending on the cause of the acute diarrhea.

The scientific novelty of the results. Through the use of cluster analysis on microbiological, clinical and coprological studies, we were able to establish the correlation between infectious and non-infectious factors and the symptoms that lead to acute diarrhea in young children. Our research further clarifies cases where an initial etiological diagnosis could not be established. The significance of the accumulation of LA and the deficiency of SCFA in the intestinal contents of children aged 6-24 months in the development of acute diarrhea was established. The conditions leading to functional diarrhea and functional recurrent abdominal pain in young children following acute diarrhea have been explained, with low-grade intestinal inflammation following bacterial enterocolitis being the primary associated condition. Functional diarrhea is more likely to develop after acute diarrhea of non-infectious origin when there is impaired carbohydrate utilisation and the metabolism of triglycerides, which cause intestinal hypermotility. Theoretical recommendations for caring for children with acute diarrhea include limiting the intake of fructose and poorly adsorbed osmotically active disaccharides, as well as avoiding over-saturation of the child's body with fluids. In the context of systemic microbiome damage resulting in SCFA deficiency in young children with acute diarrhea, it is advisable to administer proven prebiotic preparations and diets to restore their microflora. Additionally, natural



feeding should be maintained while ensuring the child receives guaranteed probiotic oligosaccharides.

Practical significance of the obtained results.

Provided that a young child with acute diarrhea has negative microbiological, virological and parasitological studies, minimal clinical signs of inflammatory reactions and acute-phase hematological indicators, it is recommended to determine the levels of lactic acid, fecal calprotectin and short-chain fatty acids in feces. If the fecal calprotectin and acetic acid values are normal, the propionic acid content is reduced by no more than 2 times, and the lactic acid levels are elevated, functional diarrhea should be diagnosed.

Under the condition that a young child with acute diarrhea has negative microbiological, virological and parasitological studies, minimal clinical signs of inflammatory reactions and acute-phase hematological indicators, it is recommended to determine the levels of LA, FCP and SCFA in feces. When obtained normal indicators of FCP and acetic acid, reduced content of propionic acid no more than 2 times and increased levels of lactic acid, diagnose functional diarrhea.

Children who suffered from acute diarrhea, in whom a general deficiency of SCFA was found, are recommended to modify the diet of children with the addition of products containing fiber in their structure in order to normalize the population of intestinal microbiota, and to maintain breastfeeding for as long as possible, which helps the child to receive prebiotically active oligosaccharides of the breast milk.

A formula has been developed for predicting the occurrence of functional gastrointestinal disorders (FGID) in young children following infectious or non-infectious diarrhea. This formula considers the concentrations of lactic and propionic acids as well as faecal calprotectin levels. The method is intended for the prediction of FGID and has been proposed for publication as a research finding.

Publication of the research results

Based on the findings of the dissertation research, 16 scientific papers have been published. These include 3 articles in professional scientific journals of Ukraine, which are listed in the scientometric databases Web of Science and Scopus. Furthermore, 13



6903924111488283

abstracts have been published in the proceedings of international and national scientific and practical conferences and congresses.

Key words: *short-chain fatty acids, children, young children, intestinal infection, diagnosis, diarrhea, carbohydrate malabsorption syndrome, digestive system diseases, probiotics, bacterial infections, cow's milk protein, irritable bowel syndrome, functional diarrhea, functional gastrointestinal disorders.*



СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення. *Патологія*. 2021. Том 18, № 2(52). С. 196-202. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500>. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, літературний пошук, статистична обробка даних, опис результатів дослідження, підготовка до друку статті, Іванько О.Г. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).
2. Іванько О.Г., Білих В.М. Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Том 24, №3 (132). С. 332-337. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, літературний пошук, опис результатів дослідження, підготовка до друку статті, Іванько О.Г. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).
3. Білих В.М., Іванько О.Г. Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення. *Здоров'я дитини*. 2022. Т. 17, № 6. С. 282-288. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1530>. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, літературний пошук, статистична обробка даних, опис результатів дослідження, Іванько О.Г. – концепція та остаточне затвердження статті).
4. Oleg Ivanko, Varvara Bondarenko. Total carbohydrates in stool as a factor of infectious or non-infectious diarrhea in toddlers. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Lublin, 26-28 november 2020. P. 174. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, статистичну обробку,



написання та підготовку тез до друку, усна доповідь, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

5. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Аналіз маркерів стану кишечника у дітей перших років життя як спроба виявлення запального стану. X Міжнародна науково-практична конференція «*Modern science: problems and innovations*», 13-15 грудня 2020 р. Стокгольм, Швеція. С. 99. *(Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*
6. Бондаренко В.М., Іванько О.Г. Клініко-лабораторні підходи до вивчення стану запалення низького ступеню активності кишечника у дітей раннього віку після перенесеного епізоду неспецифічної діареї. Всеукраїнської науково - практичної конференції з міжнародною участю «*Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020*» 05-06 березня 2020 р. м. Запоріжжя С.10. *(Здобувачем здійснено збір клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів, статистична обробка матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*
7. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Причини діареї у дітей у віці від 6 до 24 місяців життя за даними госпіталізацій. Наукова конференція студентів ЗДМУ «*Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020*» 16 грудня 2020 р. м. Запоріжжя С. 26. *(Дисертантом виконано клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження).*
8. Бондаренко В.М. Досвід визначення причин гострої діареї у дітей раннього віку шляхом пошуку класифікацій. Науково-практична конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «*Актуальні питання*



6903924111488283

сучасної медицини і фармації - 2021» online .15-16 квітня 2021р., м.

Запоріжжя. С. 69. (Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

9. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Сучасний погляд на причини гострих діарей у дітей молодшого віку, госпіталізованих у діагностичний стаціонар. Матеріали XV конгресу педіатрів України (12-13 жовтня 2021 р. м. Київ) «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.» Липень-вересень 2021 Том14 №1. С. 34-35. (Аспірантом проведено аналіз та систематизацію літературних даних, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та остаточне затвердження роботи).
10. Іванько О.Г., Білих В.М. Вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот в стільці дітей молодшого віку з діареями різного походження. Матеріали науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків». м. Харків, 17-18 листопада 2021 року. С.34. (Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. – дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).
11. Білих В.М. Вміст коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку з гострими діареями в залежності від характеру стулу за Бристольською шкалою. 83-тій Всеукраїнський науково-медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина ХХІ сторіччя» (з міжнародною участю) присвяченого 91-й річниці Донецького національного медичного університету та 91-й річниці студентського наукового товариства імені професора М. Д. Довгялло 18-19 листопада 2021 року м. Лиман, Україна. С.135-136. (Дисертантом проведено збір



матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації,

Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження).

12. Білих В.М. Стан кишечника у дітей після перенесеної гострої діареї інфекційного походження та його взаємозв'язок з показниками коротколанцюгових жирних кислот у стільці. Конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» С.28-29. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, доповідь з активною участю, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*
13. Білих В.М. Стан кишечника у дітей раннього віку після перенесеної гострої діареї за даними 6 місячного катамнезу. 82 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022» Online, 17 травня 2022 р., м. Запоріжжя. С.12. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*
14. Білих В.М. Complaints after intastinal infactions in young children in the 6 mo long catamnesis and looking for their pathogenetical mechanisms. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «*YOUNG SCIENCE 4. 0*» (для молодих вчених) 30 травня 2022 року. С.14-15. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*
15. Білих В.М. Характеристика стану кишечника з урахуванням копрологічних показників у дітей раннього віку, які перенесли гостру діарею, за даними 6 місячного катамнезу. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» 24-25 листопада 2022 року. С. 19-



6903924111488283

20. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*
16. Білих В.М. Віддалений вплив перенесеної гострої діареї у дітей молодшої вікової групи на стан здоров'я кишечника. Матеріали VIII Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. «Проблеми сьогодення в педіатрії». м. Харків, 23 лютого 2023р. С.4-6. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	26
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЙНУ ТА НЕІНФЕКЦІЙНУ ДІАРЕЇ	35
1.1 Обґрунтування існування інфекційних (органічних) і неінфекційних (не органічних) діарей у дітей	35
1.2 Основні чинники гострих діарей у дітей молодшої вікової групи.....	37
1.2.1 Клінічні особливості діареї бактеріальної етіології.....	39
1.2.2 Клінічні особливості діарей вірусної етіології.....	43
1.2.3 Клінічні особливості діарей паразитарної етіології.....	47
1.3 Дискусійні питання діагностики інфекційних та неінфекційних діарей.....	48
1.3.1 Хвороби спричинені мальдигестією та мальабсорбцією харчових сполук.....	52
1.3.2 Клінічні стани пов'язані з прискоренням перистальтики кишечника.....	52
1.3.3 Взаємозв'язок функціональної діареї із синдромом подразненого кишечника.....	53
1.3.4 Стан кишкової мікробіоти та здоров'я кишечника.....	54
1.3.5 Алергічні ураження кишківника.....	54
1.3.6 Парентеральна діарея.....	55
1.4 Сучасні копрологічні методи діагностики захворювань кишечника із синдромом діареї.....	56



1.5	Необхідність системних підходів в дослідженнях для вирішення питань співвідношення органічних (інфекційних) та неорганічних причин, з розробкою алгоритмів їх прогноз	58
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ		61
2.1	Загальна характеристика дітей, включених у клінічне дослідження.....	61
2.2	Клінічна характеристика груп пацієнтів в залежності від етіологічного чинника.....	67
2.3	Загальна характеристика методів дослідження.....	71
2.3.1	Бактеріологічні методи дослідження.....	72
2.3.2	Імуноферментний аналіз.....	73
2.3.3	Хромато-мас-спектрометричний аналіз.....	74
2.3.4	Проба Бенедикта.....	76
2.3.5	Імунохроматографічний метод дослідження гемоглобіну людини в калі.....	77
2.4	Оцінка тяжкості стану хворих на діарею за шкалами Везикарі та Кларка.....	78
2.5	Методи статистичного аналізу.....	79
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ГОСТРОЇ ІНФЕКЦІЙНОЇ ТА НЕІНФЕКЦІЙНОЇ ДІАРЕЇ ТА КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ ПРИЧИН ГОСТРИХ ДІАРЕЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ В ІНФЕКЦІЙНЕ ВІДДІЛЕННЯ.....		82
3.1	Узагальнююча характеристика дітей з гострою діареєю відповідно до їх клінічних та клініко-лабораторних показників.....	83
3.2	Оцінка лабораторних досліджень фекального кальпротектину та редуруючих субстанцій.....	89
3.3	Кластерний аналіз лабораторних та клінічних показників.....	93



РОЗДІЛ 4 ФЕКАЛЬНІ КОНЦЕНТРАЦІЇ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ ТА КОРОТКОЛАНЦЮГОВИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА НЕІНФЕКЦІЙНИХ ДІАРЕЯХ.....	100
4.1 Оцінка лабораторних досліджень визначення фекальної концентрації молочної кислоти.....	101
4.2 Оцінка лабораторних досліджень визначення фекальної концентрації коротколанцюгових жирних кислот.....	103
РОЗДІЛ 5 КИШКОВІ РОЗЛАДИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ТА НЕІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ. КОПРОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЇХ ВИНИКНЕННЯ ТА ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ.....	111
5.1 Оцінка частоти та характеру порушень з боку кишкового тракту після перенесеної гострої діареї після перебування в стаціонарі.....	113
5.2 Прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку після перенесеного епізоду гострої діареї інфекційного та неінфекційного походження.....	117
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	126
ВИСНОВКИ	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ.....	168
ДОДАТОК Б СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	175
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	179



6903924111488283

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ААД	–	антибіотикоасоційована діарея
БК	–	бутират (масляна кислота)
БКМ	–	білок коров'ячого молока
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГЕ	–	гострий гастроентерит
ГКІ	–	гострі кишкові інфекції
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІХА	–	імунохроматографічний аналіз
КЛЖК	–	коротколанцюгові жирні кислоти
МК	–	молочна кислота
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
ОК	–	оцтова кислота
ПК	–	пропіонова кислота
РВ	–	ротавірус
РВІ	–	ротавірусна інфекція
РС	–	редуючі субстанції
СПК	–	синдром подразненого кишечника
ФГПР	–	функціональні гастроінтестинальні розлади
ФКП	–	фекальний кальпротектин
ЦНС	–	центральна нервова система



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В педіатричній практиці гострою проблемою залишається гостра діарея, яка в третині випадків серед усіх захворювань дитячого віку призводять до госпіталізації та негайного лікування. Гостра діарея – одна з найбільш частих причин звернень до лікарень дітей раннього віку [1, 2]. На сьогоднішній день спостерігається зміна превалюючого фактору, що може спричинити гостру діарею від бактеріальних збудників до вірусних, хоча все ще залишається протилежна тенденція у країнах, що розвиваються [3].

Незважаючи на досягнення в сучасній лабораторній діагностиці гострих кишкових інфекцій (ГКІ), залишається відкритим питання, щодо верифікації етіологічного фактору, коли після отримання негативних даних мікробіологічних, вірусологічних та паразитологічних досліджень майже у половині випадків при ГКІ діагноз залишається недостатньо визначеним і встановлюється діагноз «діарея невстановленої етіології», «функціональні порушення травлення» і таке інше [4-7].

Після проведеного нами ретроспективного дослідження аналізу 480 архівних історій хвороб дітей госпіталізованих в інфекційно-діагностичне відділення дитячої лікарні м. Запоріжжя за період з вересня 2015 року по серпень 2019 року встановлено, що в 69 % пацієнтів, які перебували на лікуванні з приводу гострої діареї діагноз був недостатньо визначеним та класифікувався як «діарея невстановленої етіології».

Серед причин гострих діарей важливе місце посідають функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР), що останнім часом почали інтенсивно вивчатися [8-12]. Серед дітей шкільного віку ФГІР зустрічаються досить часто, так близько 29 % дітей шкільного віку страждають на ту чи іншу форму ФГІР. Діагноз ФГІР встановлюється у 30 % випадків дітей молодшої вікової групи (діти до року) [12]. До впровадження Римських критеріїв діагностики діагноз ФГІР визначався переважним чином не на базі знань про патогенез захворювання, а за



умов виключення інфекційних хвороб. Згідно з Римськими критеріями IV принципово новим поглядом на проблему ФГПР стало визначення ролі порушень, які виникають на ділянці «вісь кишківник-мозок», а також стану мікробіома кишківника.

Невизначеність діагностики ФГПР, особливо при перших її проявах, створює умови для зайвої антибактеріальної терапії, що може суттєво впливати на розвиток ускладнень. Розробка критеріїв діагностики ФГПР у дітей молодшого віку на засадах з'ясування механізмів їх розвитку покращить лікування хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету у межах науково-дослідної роботи «Стан здоров'я та шляхи його покращення у дітей віком 6 – 24 місяців, які перенесли гостру діарею» № держреєстрації 0120U101562 (термін виконання: 2019-2023 рр.). Автором дисертаційної роботи проведено комплексне обстеження включених у дослідження пацієнтів, аналіз та статистична обробка отриманих даних.

Мета дослідження: уточнення особливостей гострої інфекційної та неінфекційної діареї у дітей віком від 6 до 24 місяців та удосконалення прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів.

Задачі дослідження:

1. Дослідити клініко-лабораторні особливості гострої діареї у дітей віком від 6 до 24 місяців, госпіталізованих в стаціонар, та за допомогою кластерного аналізу провести класифікацію ознак хвороб з наступним їх застосуванням для формування груп порівняння дітей з бактеріальними, вірусними та паразитарними діареями, діареєю, яка виникає на тлі позакишкових захворювань (симптоматична або «парентеральна» діарея), та неінфекційною (функціональною) діареєю.
2. Дослідити вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у випорожненнях дітей із гострою діареєю як додатковий маркер щодо встановлення інфекційного або неінфекційного генезу захворювання.



3. Оцінити частоту та характер персистуючих функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей молодшої вікової групи протягом 6 місяців після перебування в лікувально-діагностичному стаціонарі з приводу гострої інфекційної або неінфекційної діареї.

4. Встановити зв'язок між патогенетично значущими копрологічними показниками — фекальним кальпротектином, редукуючими субстанціями, молочною кислотою та коротколанцюговими жирними кислотами в стільці, одержаними на висоті захворювання та наступними проявами персистуючих гастроінтестинальних порушень (хронічної функціональної діареї G5 та рецидивуючого абдомінального болю N2 за Римськими критеріями IV).

5. Скласти математичну модель прогнозування розвитку функціональної діареї у дітей раннього віку, які перенесли гостру діарею

Об'єкт дослідження: гостра діарея у дітей від 6-24 міс.

Предмет дослідження: фекальний кальпротектин, коротколанцюгові жирні кислоти, молочна кислота, редукуючі субстанції у стільці як показники стану здоров'я кишечника.

Методи дослідження: клінічне обстеження (з метою оцінки загального стану дітей, огляду, опитування батьків, заповнення карти спостереження хворого); комплексні клініко-лабораторні дослідження (загальні аналізи крові та сечі, біохімічні тести, мікроскопічне дослідження калу, посіви калу на селективні середовища); імунохроматографічний (наявність в калі токсинів A/B *Clostridium difficile*, антигени ротавірусу та аденовірусу та гемоглобіну людини) та імуноферментний (для кількісного виявлення фекального кальпротектину) діагностичні методи; метод Бенедикта (визначення вмісту редукуючих субстанцій); високоефективна рідинна хроматографія (визначення кількісного вмісту коротколанцюгових жирних кислот та молочної кислоти). З метою визначення прогнозу розвитку віддалених наслідків після перенесеної гострої діареї, таких як функціональна діарея та абдомінальний біль використовували кореляційно-регресійний аналіз з наступним формуванням ROC-кривих. Аналіз



даних проведено за допомогою програмного забезпечення Microsoft «Excel», «STATISTICA 13.0».

Наукова новизна отриманих результатів

Уточнено співвідношення інфекційних та неінфекційних чинників та симптомів з використанням кластерного аналізу результатів мікробіологічних досліджень, особливостей клінічного стану та показників копрологічних досліджень, які формують гостру діарею у дітей молодшої вікової групи включно із випадками, коли на початку захворювання етіологічний діагноз не встановлено.

Встановлено значення накопичення МК та дефіциту КЛЖК в кишковому вмісті у дітей віком 6 – 24 місяців життя у розвитку гострої діареї.

Уточнені умови формування персистоючої функціональної діареї та функціонального рецидивуючого абдомінального болю у дітей молодшої вікової групи після перенесеної гострої діареї. Найчастіше їх складають стани, пов'язані, насамперед, з існування запалення кишківнику низького ступеню активності саме після перенесеного бактеріального ентероколіту. В свою чергу формування функціональної діареї після перенесеної гострої діареї неінфекційного походження більшою мірою пов'язане з порушеннями утилізації вуглеводів та метаболізму КЛЖК, які формують гіпермотильність кишечника.

Теоретично обґрунтовані рекомендації щодо догляду дітей, які перенесли гостру діарею, на засадах обмеження вживання фруктози, осмотично активних дисахаридів, які погано адсорбуються, перенасичення організму дитини питвом. В умовах системного пошкодження мікробіому з розвитком дефіциту КЛЖК, які виникають у дітей молодшої вікової групи на тлі гострої діареї, є доречним призначення апробованих пребіотичних препаратів і дієт, які спрямовані на відновлення саме власної мікрофлори. За всяких умов треба підтримувати природне вигодовування з гарантованим отриманням дитиною пробіотичних олігодисахаридів.



Практичне значення отриманих результатів

У сукупності отримані результати становлять теоретичну і методичну базу для оптимізації діагностики та прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів після гострої інфекційної та неінфекційної діареї.

При умові, що у дитини молодшого віку з гострою діареєю мають місце негативні мікробіологічні, вірусологічні та паразитологічні дослідження, мінімальні клінічні ознаки запальних реакцій та гострофазових гематологічних показників, рекомендовано визначити рівні молочної кислоти, фекального кальпротектину та коротколанцюгових жирних кислот в калі. При отриманні нормальних показників фекального кальпротектину та оцтової кислоти, зниженого вмісту пропіонової кислоти не більш ніж в 2 рази та підвищених рівнів молочної кислоти слід діагностувати функціональну діарею.

Дітям, які перенесли гостру діареєю, у яких виявлено загальний дефіцит коротколанцюгових жирних кислот, обґрунтовано застосовувати пребіотики в гострій період хвороби та модифікувати харчування дітей з додаванням продуктів, що містять в своїй структурі харчові волокна з метою нормалізації популяції кишкової мікробіоти, та якомога довго підтримувати грудне вигодовування, що сприяє отриманню дитиною пробіотично активних олігосахаридів грудного молока.

Розроблено та запропоновано використання способу прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку після перенесеної інфекційної та неінфекційної діареї, а саме функціональної діареї за формулою, що враховує значення фекальних концентрацій молочної, пропіонової кислот та фекального кальпротектину.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність КНП "Міська дитяча лікарня №5" ЗМП (відділення невідкладної (екстреної) медичної допомоги) міста Запоріжжя, КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 Святошинського району міста Києва», КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР» міста Дніпро.



Теоретичні положення дисертації впроваджені в навчальний процес і наукову роботу кафедри пропедевтики дитячих хвороб, кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та на кафедрі акушерства, гінекології та педіатрії Європейського медичного університету, місто Дніпро.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням. Вибір теми та програми дослідження виконано д. мед. н., проф. Іванько О.Г. За допомогою наукового керівника автором, розроблено дизайн дослідження.

Дисертантом проведено інформаційний пошук та проаналізовано літературні дані за темою дисертаційної роботи. Проведено підбір, клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Дослідження крові було проведене методом імуноферментного аналізу на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор – д.мед.н., професор Абрамов А.В.) з безпосередньою участю дисертанта. Автором проведено систематизування та статистично опрацьовані отримані результати досліджень, написані та оформлені всі розділи дисертації, підготовлена до друку наукову працю та забезпечене впровадження результатів дослідження у роботу лікувально-профілактичних та вищих медичних навчальних закладів України. З науковим керівником сформовані висновки проведеного дослідження та розроблені практичні рекомендації.

Дисертанту належить основна роль у підготовці та публікації наукових статей та тез, що містять основні результати дисертаційної роботи. В дослідженні наведено лише власні наукові здобутки.

Апробація результатів дисертації

Основні положення і результати роботи висвітлені та обговорювались на XXII Всеукраїнській науково – практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» присвячена пам'яті професора В.М. Сідельнікова, (м. Київ, 16-17 вересня, 2020 р.); 7th Lublininternational medical congress for students and young doctors. (м. Люблін, Польща, 26-28 листопада, 2020 р.); X Міжнародній науково-практичній конференції “Modern science: Problems and innovations”, (Стокгольм,



Швеція 2020); Всеукраїнській науково - практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020» (м. Запоріжжя, 5-6 березня, 2020 р.); Науковій конференції студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020» (м. Запоріжжя, 16 грудня, 2020 р.); Науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021» (м. Запоріжжя, 15-16 квітня, 2021 р.); XXIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова (м. Київ, 15-17 вересня, 2021 р.); Матеріали XV конгресу педіатрів України «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.» (м. Київ, 12-13 жовтня, 2021 р.); Науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю: «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (м. Харків, 17-18 листопада, 2021 р.); 83-му всеукраїнському науково-медичному конгресі студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю) присвяченого 91-й річниці Донецького національного медичного університету та 91-й річниці студентського наукового товариства імені професора М. Д. Довгялло (м. Лиман, 18-19 листопада, 2021 р.); Конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (м. Запоріжжя, 4 лютого, 2022 р.); 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з Міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022» (м. Запоріжжя, 17 травня, 2022 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (для молодих вчених), (м. Київ, 30 травня, 2022 р.); XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 24-25 листопада, 2022 р.) та VIII науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Харків, 23 лютого, 2023 р.).



6903924111488283

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр пропедевтики дитячих хвороб, госпітальної педіатрії, факультетської педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, дитячих хвороб ННПО, фізикоїдної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 2 жовтня 2024 року.

Публікації результатів дослідження

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць: 3 статті у наукових фахових виданнях України, які індексуються в міжнародних наукометричних базах даних (з них 3 індексується в базі даних Web of Science), 13 тез в матеріалах міжнародних та всеукраїнських з'їздів та науково – практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації

Матеріали дисертаційної роботи викладені на 181 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 14 таблицями, 14 рисунками та складаються з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження (методів дослідження та клінічної характеристики), трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Бібліографічний список містить 214 джерел (з них 33 кирилицею, 181 латиною).



6903924111488283

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЙНУ ТА НЕІНФЕКЦІЙНУ ДІАРЕЇ

1.1 Сучасні питання етіопатогенезу інфекційних та неінфекційних діарей у дітей

Діарея — це патологічний стан, головним клінічним симптомом якого є поява неоформлених чи рідких випорожнень тричі або більше разів на добу у порівнянні з минулим 24-годинним періодом. Припиненням діареї вважають відсутність розріджених випорожнень впродовж 48 годин після епізоду діареї. За тривалістю перебігу клінічних проявів діарея може бути гострою (від декількох годин, діб до 14 днів) та хронічною (понад 14 діб).

Загальна кількість хворих на діарею у світі сягає 1-1,2 млрд випадків, з яких 5-10 млн закінчуються летально. Гострі діареї займають третє місце за частотою причин смертності дітей до 5-ти років. Щорічно від гострої кишкової інфекції (ГКІ) у світі помирає близько 525 000 дітей [13].

За етіологічним чинником виділяють інфекційну (бактеріальну, вірусну, паразитарну) та неінфекційну (аутоімунне ураження кишечника, функціональні розлади, вплив хімічних речовин та ін.) діареї. При аналізі чинників, що спричиняють гостру діарею у країнах, що розвиваються, та економічно розвинених країн найчастіше реєструються *Shigella dysenteriae* серотипу 1 та *Vibrio cholerae* у перших, та рота,- адено, -норовіруси – у других [14, 15].

Згідно даних Центра громадського здоров'я МОЗ України за період з червня 2019 по червень 2020 року серед населення України було зареєстровано більше 60000 випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ). З них ГКІ встановленої етіології (сальмонельоз, кампілобактеріоз, ерсиніоз, ротавірусний ентерит, шигельоз (дизентерія), черевний тиф, паратиф А, В, С та інші) склали половину випадків – 31359. Діагноз ГКІ невстановленої етіології зареєстрований у 29257 пацієнтів, що теж становить майже половину випадків [16].



Серед вірусних діарей лідером серед збудників гострої діареї є ротавірусна інфекція. Ротавірус є найчастішим збудником гострої діареї у дітей раннього віку у всьому світі. Перші згадки про ротавірусну інфекцію у немовлят з'явилися наприкінці минулого століття [17], коли її визнали найчастішою причиною гострого гастроентериту (ГГЕ). Відтоді рівень захворюваності залишається на одному рівні, але трохи знизився з моменту винаходу вакцини проти ротавірусної інфекції. За даними F. Lestari, S. Vongpunsawad та ін. в Південно-Східній Азії за 10-ти річний період спостереження з 2008 по 2018 роки гострий гастроентерит ротавірусної етіології був діагностований у 40,78 % випадків серед усіх випадків діареї у дітей [18].

У дитячому віці серед етіологічних чинників, які викликають гостру діарею, найчастіше виділяють вірусні, бактеріальні або паразитарні інфекції, або так звані «органічні» діареї [19]. Органічні діареї мають патоморфологічні ознаки запальних реакцій шлунково-кишкового тракту. За сучасною класифікацією МКХ-10 діареї представлена класами А00-А09. Ця група захворювань вважається потенційно небезпечною для життя дітей, особливо молодшої вікової групи, тому що зумовлює високу смертність, особливо в країнах, що розвиваються, через обмеження доступу до медичної допомоги, доступу до якісної питної води, поганих санітарно-гігієнічних умов проживання та інших факторів [20].

Також суттєвою проблемою є те, що багато дітей перших років життя з кишковими інфекціями отримують антибіотики, хоча ефективність їх у багатьох випадках не доведена. Це в свою чергу підвищує ризик розвитку антибіотикоасоційованої діареї та антибіотикорезистентності мікроорганізмів, що вважається одними з найактуальніших проблем сьогодення [21].

Актуальним питанням педіатрії на сучасному етапі залишається недостатня етіологічна визначеність діарей. Проведений на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні №2 епідеміологічний аналіз виявив, що серед дітей з гострою діареєю в 56 % випадків збудника встановити не вдалось, що призвело до необхідності застосування діагнозу «ГКІ або діарея невизначеної етіології» [22].



Ці факти свідчать про те, що в педіатрії залишається актуальним дослідження діарей, і особливо, визначення їх етіологічних чинників. На сьогодні існує нагальна потреба у доповненні характеристик лабораторних та клінічних особливостей гострих діареї інфекційної та неінфекційної природи, що позначиться на подальшому удосконаленні їх профілактики та лікування.

1.2 Основні чинники гострих діарей у дітей молодшої вікової групи

Захворювання на діарею, що з більшою частотою мають бактеріальну етіологію, спостерігаються у країнах, що розвиваються, на відміну від економічно розвинених країн, де значно переважають віруси [23]. Серед ентеропатогенних та ентеротоксигенних бактеріальних мікроорганізмів, що викликають інфекційні діареї, найчастіше виступають *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, рідше *Shigella dysenteriae* [24]. Вважають, що бактеріальні та паразитарні діареї належать до групи так званих інвазивних діарей, важливою, але не обов'язковою ознакою яких є поява крові у стільці.

Серед вірусних агентів діарей найчастіше виявляються ротавіруси, аденовіруси та *Norwalk* вірус [25]. *Giardia lamblia* та *Endamoeba histolitica* залишаються найчастішими паразитарними збудниками [26]. Усі ці патогени мають спільні, але й деякі особливі механізми пошкодження кишечника. Майже при всіх видах діарей їх збудники викликають пошкодження ентероцитів та колоноцитів, внаслідок чого виникає ураження кишкового бар'єру. В кишечнику накопичуються іони натрію та хлору, що й призводить до збільшення рідини у хімусі та значної втрати електролітів із діарейними випорожненнями.

Клінічну групу, якій не притаманні інфекційні збудники, складають діти з «неорганічним», або неінфекційним діарейним синдромом. При обстеженні таких пацієнтів спостерігається близько до задовільного загальний стан, відсутність лихоманки та незначний ексікоз, незважаючи на те, що діарея може бути інтенсивною. Батьки госпіталізованих з приводу діареї дітей прагнуть як найшвидше залишити стаціонар після отримання негативних мікробіологічних



досліджень, проте справжня природа епізоду діареї залишається не з'ясованою та визначається в історії хвороби як «функціональне порушення травлення» або «діарея невстановленої етіології».

До відомих причин таких діарей можна віднести прояви харчової алергії з гастроінтестинальними симптомами, наприклад, при алергії до білку коров'ячого молока. Йдеться дискусія про інші функціональні гастроінтестинальні розлади якто функціональна діарея на тлі синдрому подразненого кишечника, при аутоімунних та неспецифічних захворюваннях кишечника (хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті), первинній (вродженій) та вторинній (транзиторній) лактазній недостатності. Симптоматичні (парентеральні діареї), які виникають на тлі позакишкових захворювань (пневмоній, гострого бактеріального середнього отиту, інфекцій сечовидільної системи та ін.) також становлять певну проблему діагностики та лікування гострих діарей, особливо у дітей молодшої вікової групи [27].

На сьогоднішній день саме неінфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з діарейним синдромом у дітей раннього віку становлять актуальне, але недостатньо вивчене питання в педіатрії. Дуже показово, що кожна редакція Римських критеріїв функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей пропонує зміни або поновлення рубрикаторів. Так, нещодавно було виключено синдром подразненого кишечника у дітей молодшої вікової групи [28], який залишився доказовим для лише у осіб старше 4-х років. Дійшло до того, що пропонують навіть визначати функціональну діарею як таку, що не має патоморфологічного підґрунтя, тобто не є захворюванням, а тільки сукупністю симптомів [29].

Діагноз функціональних порушень травлення залишається діагнозом виключення, так як на сьогоднішній день ще не знайдено специфічних лабораторних та інструментальних маркерів, які б вказували на розвиток даного стану. Невизначеність діагностики створює загрози невчасної діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР), переходу їх до



хронічних форм, тому може суттєво впливати на якість життя дитини та її подальший розвиток.

1.2.1 Клінічні особливості діареї бактеріальної етіології

Сальмонельозні інфекції

Найпоширенішими збудниками хвороби є *Salmonella enteritidis*, *typhimurium*, *newport* і *javiana* [30-32]. Згідно даних ВООЗ, *Salmonella enteritidis* та *typhimurium* викликають біля 80 % усіх випадків захворювання [33,34].

Протягом 2013 року за даними Центра громадського здоров'я МОЗ України захворюваність на сальмонельоз серед дітей склала 54,6 на 100 тис. населення з яких 52 % становили діти віком 1-4 років, а 13 % були у віці до одного року [35]. У 2020 році захворюваність на сальмонельоз зросла у порівнянні з попередніми роками і дорівнює 8586 випадків на 100 тис. населення [16].

Черевний тиф, спричинений *S. typhi*, є поширеним у країнах, що розвиваються, призводячи до близько 93,8 мільйонів випадків харчових отруєнь та 155 000 смертей щорічно [36]. Нетифозні штами можуть викликати не лише діарею, але й системні симптоми, такі як лихоманка та ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи панкреатит та кровотечі.

Єрсиніоз

Ще одним збудником, який викликає у дітей раннього віку гостру бактеріальну діарею, є мікроорганізми роду *Yersinia*. Патогенні для людини представники єрсиніозу – це грам-негативні бактерії *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia Pseudotuberculosis*. Виділяють 6 біотипів та 76 серотипів бактерій. До патогенних штамів відносяться серогрупи O: 3, O: 5,27, O: 8 та O: 9. В клінічній практиці найчастіше зустрічаються збудники серогруп O: 3 та O: 9 (біотип 4 та 2) та біотип 1 В, але на відміну від перших двох збудників ці мікроби мають конче агресивний вплив на людину [37]. В Європі єрсиніоз посідає третє місце за розповсюдженістю серед бактеріальних зоонозів після сальмонельозу та кампілобактеріозу [38]. За даними Z. Nowaska et al. 2022 у Польщі за період



з 2018 по 2020 роки зареєстровано 542 випадки ієрсиніозу, з яких 456 кишкових та 86 позакишкових форм. Найвища захворюваність, що потребувала госпіталізації була відмічено у віковій групі 0-4 років, що склало більше 40% випадків, усі випадки мали кишкову форму ієрсиніозу [39]. Переважаючим видом як у кишковій, так і позакишковій формах була *Y. enterocolitica*. Найпоширенішим серотипом був серотип O:3, який був ідентифікований у 34 ізолятах у 2018 році, у 43 ізолятах у 2019 році та у 9 ізолятах у 2020 році [39].

Ієрсиніоз є однією з найбільш поширених ентеральних бактеріальних інфекцій у Європейському Союзі та Європейській економічній зоні, поступаючись лише сальмонельозу та кампілобактеріозу в яких за офіційними даними у 2018 році було зареєстровано понад 7 тисяч підтверджених випадків захворювання на ієрсиніоз, а в 2020 році було зареєстровано майже 6 тисяч випадків [40,41].

Ешерихіоз

Гостру діарею в дитячому віці достатньо часто викликає *Escherichia coli* (*E. coli*). Більшість збудників вільно живуть в кишечнику людини і багатьох тварин й не викликають діареї, але існують й ентеропатогенні (EPEC), ентерогеморагічні (EHEC/STEC), ентероагрегативні (EAEC), ентеротоксигенні (ETEC) та ентероінвазивні (EIEC) штами *E. coli* [42]. Кожен з цих штамів має свою специфічну клінічну картину, розповсюдженість та сезонність. *E. coli* вірулентна та може вражати людей різного віку, особливо дітей до 10 років та людей похилого віку, які мають більші ризики щодо розвитку важкого перебігу інфекції [43].

Ешерихіоз відноситься до головних причин діареї дитячого віку, інфекцій сечовивідних шляхів і неонатального менінгіту [44]. Найбільшу загрозу для здорових осіб представляють ті, що мають стерті форми ешерихіозу. В педіатричній практиці спостерігається найвища захворюваність у дітей молодшої вікової групи. Після інфікування патогенні штами *E. coli* адгезують до епітеліальних клітин кишечника за допомогою фімбрій, після чого продукують



різноманітні токсини, що призводить до розвитку клінічних симптомів діареї [45]. Найбільш агресивним з них є Shiga-токсин, який спричиняє небезпечний для життя гемолітико-уремічний синдром. Але у більшості випадків ознаками захворювання зазвичай є помірний діарейний синдром, що має тенденцію до самообмеження. Крім того, багато штамів *E. coli*, що викликають діарею, демонструють антибіотикорезистентність, що значно ускладнює лікування та контроль поширення цих патогенів [42, 44].

Кампілобактеріоз

Кампілобактеріоз – це група гострих зооантропонозних інфекцій, збудниками яких є бактерії роду *Campylobacter*. Захворювання людини виникає при споживанні харчових продуктів тваринного походження, забруднених найчастіше мікробом *Campylobacter jejuni*. Щороку інфікування *Campylobacter jejuni* у Сполучених Штатах Америки становить близько 2 мільйонів випадків [46,47] та посідає одне з перших місць серед кишкових інфекцій у дітей віком до 5 років [48].

Кампілобактеріоз є одним з найпоширеніших серед причин харчових кишкових захворювань у світі [49]. Інфекція протікає з лихоманкою, гемоколітом, вираженим больовим синдромом. Кампілобактеріоз може викликати імуноопосередковані ускладнення, такі як реактивний артрит і синдром Гійєна-Барре, хоча в своїй більшості інфекція протікає в легкій формі. Деякі випадки іноді призводять до важкого зневоднення. За даними ВООЗ рівень летальності оцінюється в 9 % [50].

Клостридіальна інфекція

Особливу групу кишкових інфекцій становлять ентероколіти клостридіальної етіології.

Clostridium difficile –грампозитивна, спороутворююча анаеробна бактерія роду *Clostridium*, яка продукує декілька токсинів, які є основними факторами вірулентності. В даний час захворюваність на клостридіальну інфекцію значно



зросла. Особливо високих значень досягла частота нозокоміальних випадків, пов'язаних з широким застосуванням антибіотиків, які вивільнюють неконтрольоване поширення клостридій в кишечнику [51,52].

Як вже зазначено до груп ризику розвитку інфекції *Clostridium difficile* відносять хворих, які приймають антибіотики. Надані дані, які свідчать, що пеніциліни, цефалоспорини широкого спектру дії, тобто саме ті, що найчастіше використовуються в педіатричній практиці, провокують найвищий ризик щодо розвитку антибіотикоасоційованої діареї (ААД) [53].

Лабораторні дослідження на токсини *Clostridium difficile*, виявлення яких еквівалентно наявності інфекції, рекомендовано проводити дітям із частим або тривалим застосуванням антибактеріальних засобів системної дії у яких може розвиватись ААД. *Clostridium difficile* є мікроорганізмом, головними патологічними агентами якого є ентеротоксигенний та ентеронекротичний токсини, а саме токсини А та В. Токсин А провокує гостру водянисту діарею, в свою чергу токсин В має цитотоксичну дію та викликає некроз в стінці кишківника з виникненням фібринозних мембран на поверхні слизової оболонки.

Інфікування зазвичай відбувається через потрапляння клостридіальних спор, які є стійкими до нагрівання, впливу кислот та антибіотиків. У хворих на клостридіальну інфекцію спостерігається як безсимптомне носійство, так і діарея легкого, середнього та важкого ступеню тяжкості з розвитком фульмінантного коліту. В патологічний процес зазвичай залучається дистальний сегмент товстого кишечника, хоча описані випадки ураження й будь-якого іншого фрагменту товстого кишківника [54]. Клінічні прояви варіюються від безсимптомного носійства до важкої діареї та навіть летальних випадків. При порушенні нормальної кишкової мікробіоти, наприклад, через застосування антибіотиків, *C. difficile* колонізує товстий кишечник та продукує токсини А і В, які пошкоджують цитоскелет епітеліальних клітин, спричиняючи запалення, діарею та псевдомембранозний коліт [55].



Крім того, *C. difficile* може впливати на склад місцевої мікробної спільноти шляхом продукції індолу, що пригнічує ріст корисних бактерій, таких як *Bacteroides* та *Edwardsiella* [56, 57].

Шигельоз

Шигельоз викликається факультативно анаеробною, нерухомою грамнегативною паличкою, яка належить до родини *Enterobacteriaceae* і викликає ураження слизової оболонки дистального відділу товстої кишки. Під *Shigella* поділяється на 4 основних вида: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella Sonnei*.

За сучасними оцінками, *Shigella* спричиняє приблизно 125 мільйонів епізодів діареї щорічно [58]. На сьогоднішній день спостерігається певне зниження смертності від даної інфекції [59-62]. За оцінками, щорічно шигельоз спричиняє приблизно 125 мільйонів випадків діареї та близько 160 000 смертей, причому третина постраждалих — це діти раннього віку [63, 64].

Хвороба протікає у середній або тяжкій формах, а інколи приймає фульмінантний тип перебігу. У хворих можуть розвиватись як кишкові так і позакишкові ускладнення. Проникаючи в епітеліальні клітини шигели знижують можливість обмеження ступеню запалення та пошкоджують механізми вродженої імунної відповіді [64].

S. Sonnei посідає друге за частотою місце серед усіх шигельозів, що спричиняє близько 25 % епізодів гострої діареї [65,66]. До основних тяжких ускладнень у хворих на шигельозну інфекцію відносять гемолітико-уремічний синдром із високим відсотком летальних випадків, який досягає 35 % [67].

З 2012 року впроваджений мультиплексорний ПЛР-тест, який ідентифікує відразу 10 генів синтезу/модифікацій O-антигену, що значно збільшує ймовірність ідентифікації збудника [68].

1.2.2 Клінічні особливості діарей вірусної етіології

Серед вірусних діарей дитячого віку найбільш розповсюдженими є рота-, адено-, нора- та астровіруси. Інфікування вірусами діареї в більшості своїй



припадає на ранній дитячий вік. У дітей до 2 років життя інфікування відбувається в переважно холодний сезон року [69]. Характерним є те, що віруси мають високу контагіозність, що може призводити до спалахів вірусної діареї у дитячих колективах.

Ротавірусна інфекція

Домінуючим вірусним збудником діареї є ротавірус (РВ). За даними Ch. Troeger, I. Khalil та ін. [70] у 2016 році ротавірусна інфекція (РВІ) була зафіксована понад у 258 млн дітей з гострим гастроентеритом у дітей молодшої вікової групи. З 2006 року ВООЗ рекомендує проводити планове щеплення від РВІ [71]. У 2018 році охоплення вакциною від РВІ у розвинутих країнах склало до 35 % дітей [72]. Але в Україні щеплення проти РВІ ще не включена до планової імунізації дітей.

Гострий ротавірусний гастроентерит який клінічно проявляється як гостра діарея, супроводжується лихоманкою, часто з блюванням. Найпоширенішим та вірулентним видом РВ є ротавірус А, який викликає ГГЕ у 90 % випадках усіх дітей що захворіли.

Джерелом інфекції є хворий з гострим гастроентеритом, який виділяє велику кількість вірусів з каловими масами та може провокувати розповсюдження інфекції при недотриманні гігієнічних правил. Розрідження стільця виникає внаслідок ураження вірусом апікальної мембрани ентероцитів, що в свою чергу веде до порушення ферментації вуглеводів, вторинної лактазної недостатності, із втратою води та електролітів через кишківник. Діарея при РВ набуває водянистого характеру та може швидко призводити до ексикозу та порушення електролітного балансу. Крім вказаних симптомів також зустрічаються й катаральні явища з боку носоглотки, але які мають менш виражений характер у порівнянні з традиційними респіраторно-вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів.

Прогноз видужання після перенесеної ротавірусної інфекції позитивний, але імунітет не стійкий. Можливість дітей захворіти декілька разів за життя реально існує. Тому рекомендації щодо щеплення проти РВ інфекції дітей у віці



до 3 років вважаються практично доцільними. При проведенні планової вакцинації проти РВІ в розвинених країнах дійсно суттєво знизилась захворюваність на дану інфекцію [73]. При проведенні аналізу даних частоти ускладнень гострої діареї РВ етіології [74] на кінець 2013 року спостерігалось більш ніж подвійне зменшення несприятливих подій, викликаних РВІ в порівнянні з 2000 роком, коли від ускладнень РВ в світі загинуло близько 500 тис. дітей у світі.

Діагностика РВІ проводиться методом імунохроматографічного аналізу, за допомогою якого визначається антиген вірусу в калових масах пацієнта.

Нора-, астро-, аденовірусні інфекції

Norwalk інфекції належать до родини каліцивірусів. Важливо наголосити на тому, що роду *Norovirus* притаманний не тільки аліментарний, але й повітряно-крапельний механізм передачі, що відрізняє цю інфекцію від ротавірусної, при якій відмічається переважно фекально-оральний механізм передачі.

Інфекція також має високу контагіозність, що може спричинити її спалахи як в дитячих, так і в дорослих колективах [75-77]. Спостерігається чітка сезонність захворюваності у зимовий період, особливо в грудні [78]. З початку 90-х років зафіксовано 4 епідемії норовірусної інфекції, що вкотре доводить високу контагіозність та вірулентність збудника [79, 80]. У період з 2009 по 2013 роки зафіксовано 3960 спалахів норовірусної інфекції у США, з яких у 84 % доведених випадків зараження відбулось від хворої людини [81].

Клінічні ознаки діареї не є специфічними та схожі з іншими випадками вірусних діарей. При інфікуванні у хворих спостерігається лихоманка, можливо із фебрильними цифрами, водяниста діарея, спазмоподібний біль в животі, блювання та нудота [82]. Норовірусний гастроентерит може протікати по різному в різних вікових групах. Інфекція вражає однаково часто як дорослих, так і дітей. Проте особливо вразливими є групи дітей молодшого віку. Дуже вразливими також є літні люди, особливо ті, що знаходяться в будинках престарілих та хоспісах [83]. За сучасними даними [84-86] частим ускладненням



інфекції є ураження печінки з розвитком гепатиту у 10-20 % госпіталізованих літніх людей та їх смертністю на рівні 10-15 %.

Астровіруси займають одну з лідуючих позицій серед вірусних збудників, що викликають діарею у дітей раннього віку [87]. Астровіруси людини належать до представників роду *Astrovirus* з переважно фекально-оральним та контактним механізмами передачі. Харчові продукти та вода виступають найчастішими факторами ризику передачі астровірусної інфекції [88]. В структурі вірусних діарей у дітей, відсоток гастроентеритів викликаних астровірусами складає 9 % [89].

Клінічна картина хвороби характеризується водянистою діареєю легкого ступеню тяжкості із середньою тривалістю хвороби у 3 доби, блюванням та болем у животі. Захворювання має тенденцію до обмеження, протікає загалом в легкій формі та рідко потребує госпіталізації до стаціонару. Але існують дані, що інколи астровіруси можуть призводити до хірургічної патології в дитячому віці, а саме інвагінації кишечника [90].

Залишається актуальним і не до кінця вивченими питання постінфекційного імунітету, який формується після перенесеної гострої діареї, викликаній астровірусами. У більшості хворих формується стійкий імунітет після хвороби, а клінічні та епідеміологічні дослідження вказують на те, що важливу роль у відповіді на інфікування відіграє гуморальна ланка імунітету [91].

У сучасних клінічних дослідженнях вірусних діарей особливу увагу приділяють аденовірусній інфекції. Збудники аденовірусної інфекції належать до родини *Adenoviridae*, роду *Mastadenovirus*. Усього в світі нараховується близько 100 серотипів, які розділені на сім видів (A-G).

У 2016 році було зареєстровано більше 75 млн. випадків гострої діареї у дітей раннього та дошкільного віку, спричинених аденовірусною інфекцією [92]. Головними збудниками гострих кишкових інфекцій аденовірусної етіології вважають аденовіруси серотипів 40 та 41 [93]. Механізм передачі інфекції є переважно фекально-оральним. Найбільш схильними до інфікування є діти молодшого віку, особливо першого року життя [94].



Клінічна картина хвороби досить не специфічна. Гостра діарея у дітей може супроводжуватися лихоманкою та блюванням. Для виявлення патогена у фекаліях, що має діагностичне значення, використовують імуноферментний аналіз та ПЛР. За рекомендаціями ВООЗ [93] лікування вірусного гастроентериту у дітей базується, насамперед, на регідратаційній терапії. У країнах, що розвиваються, рекомендовано додавання препаратів цинку до загальної схеми лікування [94].

1.2.3 Клінічні особливості діарей паразитарної етіології

Лямбліоз

Серед всіх паразитарних інфекцій ШКТ, що можуть викликати діарею у дитячому віці найрозповсюдженішим захворюванням є лямбліоз. Етіологічним чинником у виникненні лямбліозу людини є джгутикова найпростіша *Lambliа intestinalis*. Найбільшу частку людей, які захворіли на гострий лямбліозний ентерит, складають діти віком до 5 років. За даними ВООЗ [95] на лямбліоз страждають близько 20 % дітей з ГКІ. Інфікування відбувається через забруднення випорожненнями хворих продуктів харчування та води, яке виникає внаслідок недостатньої соціальної гігієни.

Лямбліоз може протікати в двох формах, гострій та хронічній. Як правило, перебіг захворювання супроводжується порушенням функції тонкого кишківника та має рецидивуючий характер. Для верифікації збудника, а саме цист або трофозоїдів використовують мікроскопію нативних зразків калу та/або дуоденального вмісту, фарбованих розчином Люголя. Для виявлення специфічних антигенів в фекаліях та антитіл в зразках крові може бути використаним ІФА метод.

Амебіаз

Гістолітичний амебіаз або амебна дизентерія є паразитарною інфекцією, яку викликає *Entamoeba histolytica*. Цей збудник є доволі агресивним і знаходиться в трійці паразитарних інфекцій, що спричиняють у людини летальні випадки [96].



Кожного року реєструється близько 50 млн. хворих на амебіаз та більше 100 тис. летальних випадків [97, 98].

Entamoeba histolytica є інвазивним збудником та призводить до ентероколіту. Інфікування відбувається фекально-оральним шляхом. Перебіг характеризується поступовим початком та варіабельністю проявів діареї від легкої до тяжкої дизентерії. Відмічається спазматичний біль в животі, тенезми та водяниста діарея часто з кров'ю [99]. До тяжких ускладнень відносять фульмінантний некротичний коліт, токсичний мегаколон, абсцес печінки.

Для діагностики даного захворювання використовують мікроскопію зразків калу та реакцію гемаглютинації, яка є чутливою в 90 % випадків. Рекомендоване негайне лікування, навіть у безсимптомних носіїв через ризик швидкого прогресування хвороби й розвитку фульмінантного некротичного коліту, що загрожує життю [100]. Проводяться випробування вакцини проти амебіазу, які перебувають на стадії розробки моделей на тваринах [101].

1.3 Дискусійні питання діагностики інфекційних та неінфекційних діарей

Хоча й спостерігається світова тенденція до зменшення частоти випадків гострої діареї бактеріальної етіології, що перш за все пов'язано з підвищенням обізнаності населення в превентивних заходах щодо кишкових інфекцій, все ж таки залишається незадовільним високий рівень захворюваності. Дискусійними залишається й питання визначення неінфекційних діарей (неорганічних, функціональних діарей), до яких відносять симптоматичні діареї, синдром подразненого кишківника, діарея, викликана мальабсорбцією та мальдигестією вуглеводів, Toddler's діарея, діарея спричинена алергічним та імунним запаленням слизової оболонки кишечника, хімічними сполуками та ліками, нейроендокринними порушеннями та ін. Особливу увагу приділяють пошукам загальних клінічних критеріїв функціональної діареї, так як цей діагноз зараз скоріше за все є діагнозом виключення.



За різними даними розповсюдженість ФГПР складають від 25 % до 70 % усіх гастроентерологічних діагнозів [102]. Певним позитивним кроком у розумінні ФГПР на сьогоднішній день є Римські критерії функціональних гастроінтестинальних розладів різних генерацій. Щодо діареї треба наголосити, що Римські критерії розглядають підгострі та хронічні випадки діарей. Хоча треба зазначити, що на початку захворювання геть не можна зрозуміти який саме перебіг хвороби очікується у дитини. Тому початок діареї безумовно може бути віднесений теж до функціонального розладу.

Сьогодні вже затверджена думка, що в розвитку функціональних розладів беруть участь багато систем організму, в тому числі й поєднані з «віссю кишечник — головний мозок» [103]. На жаль наразі клінічна практика ще не має об'єктивних клініко-лабораторних методів дослідження для підтвердження функціональних розладів на засадах залучення центральної нервової системи (ЦНС) у розвиток хвороби, а діагностика ґрунтується лише тільки на переліку симптомів, що в комплексі можуть свідчити про ФГПР у дитини.

Невирішеним питанням залишається й необхідність подолання «фактору згаяного часу». Для встановлення клінічного діагнозу «функціональна діарея» за Римськими критеріями, потрібно спостерігати діарею як мінімум протягом 14 діб і більше [102], щоб стан дитини відповідав вимогам стандартів. За цей час дитина проходить додаткові методи обстеження і скоріше за все пройде курс антибіотикотерапії. Фактори, пов'язані з труднощами діагностики, можуть негативно вплинути на загальний стан дитини та якість життя її сім'ї, підвищуючи тривожний стан батьків та, можливо, ще більше порушуючи стан мікробіому кишківника дитини.

При встановленні діагнозу «діарея» насамперед треба визначитись з питанням: «Чи відсутність результату пошуку інфекційних агентів виключає наявності кишкової інфекції?».

Для верифікації етіологічного чинника при ГКІ в педіатричній практиці використовується певний алгоритм дій лікаря педіатра. Обов'язковим є посів калу на селективні середовища, мікроскопія зразків, копроцитограма та



застосування імунохроматографічних методів діагностики інфекцій, зокрема ротавірусної та аденовірусної. Мікробіологічні дослідження є ключовими для встановлення остаточного діагнозу, але на практиці лабораторні дослідження ідентифікують збудника менш ніж у половині випадків [104].

Залишається великий перелік інфекцій, що можуть спричинити інфекційну діарею, які не діагностуються рутинно в стаціонарі через технічні труднощі, дороговартісність та специфічність культивування. Якщо імунохроматографічні тести на виявлення ротавірусної та аденовірусної інфекцій широко застосовуються в медичній практиці через їх доступність, то верифікація нора- та астровірусів є досі відкритим питанням. На щастя поширеність цих інфекцій значно поступається першим двом із зазначених і їх специфічна діагностика не суттєво впливає на стан контролю захворюваності за винятком необхідності дослідження спалахів хвороб у дитячих закладах.

М. Д. Чемич та Н. Г. Малиш [105] наголошують на необхідності застосування діагнозу «ГКІ невстановленої етіології» в умах невизначеності. Ці ж самі труднощі відмітили й В. М. Дудник та Н. О. Буглова, які у 2012-2013 роках провели аналіз усіх ГКІ в Україні та встановили, що питома вага діарей без верифікованого етіологічного збудника становить 54-57 % [106].

Тобто діагностику гострої діареї, спричинену гіпотетично інфекційним, але не визначеним збудником, треба проводити застосовуючи комплекс клінічних і лабораторних ознак і особливостей, що притаманні саме інфекційним захворюванням. У цих випадках діагноз «ГКІ невстановленої етіології» (МКХ-10 A09.9) має право на існування.

Виникає й друге за важливістю питання: «У яких випадках можна стверджувати неінфекційний характер діареї у дітей?».

За сучасними даними [107-110] серед неінфекційних діарей в дитячому віці виділяють окрему велику групу хвороб, які визначають як неорганічні, неінвазивні, функціональні і симптоматичні, діагностика яких полягає в виключенні дії відомих інфекційних патогенів та оцінці специфічних клінічних ознак.



До ФГІР у дітей за Римськими критеріями IV (2016) редакції у дітей віком від 6 до 24 місяців життя відносять G5 - функціональну діарею, G4 - дитячу коліку, G6 - дитячу дисхезію, G7 - функціональний закреп, H2 - функціональні розлади у вигляді абдомінального болю, H2a - функціональну диспепсію. Причини виникнення цих порушень різноманітні і залежать від розладів моторики, імунних реакцій, розвитку вісцеральної гіперчутливості, змін в роботі ЦНС та кишкової мікробіоти.

Положення Римського консенсусу IV (2016), які саме й затвердили означені стани, базується на концепції виникнення функціональних гастроінтестинальних розладів як порушень на рівні зв'язків «кишечник — головний мозок». Етіологічним чинником в розвитку ФГІР на сьогоднішній день вважається біопсихосоціальна модель [111]. У цій моделі виділяють такі фактори ризику, як порушення моторики, вісцеральної гіперчутливості, змін мукозального імунітету, запалення, зміни кишкового мікробіому, порушення регулювання осі «кишечник — головний мозок» [111], та осі гіпоталамус–гіпофіз–наднирники, нейроендокринні зміни [112, 113].

Треба підкреслити, що в науковому просторі роботи, присвячені функціональній діареї у дітей віком від 6 до 24 місяців, представлені лише 5 % із усіх робіт з проблем ФГІР. Таким чином, питання функціональної діареї залишаються недостатньо вивченим та потребують удосконалення клінічних характеристик та методів діагностики.



1.3.1 Хвороби спричинені мальдигестією та мальабсорбцією харчових сполук

Серед неінфекційних діарей можна відокремити цілу низку клінічно визначених хвороб, пов'язаних з підвищенням осмотичності кишкового середовища. Їх виникнення може бути обумовлене надмірним накопиченням харчової фруктози, що в великій кількості міститься в нерозведених фруктових соках, а також солодких напоях, які в своєму складі мають сорбіт або ксиліт. Дослідники міністерства сільського господарства США, виявили, що останнім часом споживання фруктози значно зросло у дітей віком до 3-х років (з 29 до 34 г на день). Така ж сама тенденція спостерігається в Україні, де швидко розповсюджуються продукти дитячого харчування, збагачені фруктозою на протилежність сахарозі [114, 115].

У дітей, які мали епізод гострої діареї на тлі підвищеного споживання фруктових соків та недостатнього вживання жирів (Toddler's синдром), при вилученні фруктози з раціону та збагаченні дієти рослинним маслом спостерігали швидку регресію кишкових розладів, нормалізацію частоти та консистенції стільця [116].

Якщо симптоми діареї виникають при вживанні продуктів харчування, що містять лактозу, то діагностують лактазну недостатність. Вона буває двох видів - первинна (тобто вроджена) або вторинна (набута), що виникає найчастіше на тлі або після ГКІ. Для верифікації діагнозу потрібно виконати дихальний водневий тест, або провести двох-трьох денну дієту з елімінацією лактози.

1.3.2 Клінічні стани пов'язані з прискоренням перистальтики кишечника

Підвищення перистальтики кишечника може призводити до пришвидшення руху хімусу по ШКТ, що в свою чергу не дає в повній мірі адсорбуватися рідині, яка при нормальному стані повинна бути засвоєна слизовою оболонкою кишківника. Як наслідок це призводить до появи рідких та частих випорожнень. Такий патологічний каскад можуть провокувати деякі фармакологічні сполуки,



як, наприклад, препарати-антибіотики макролідного ряду, а саме еритроміцин, азітроміцин та інші, які стимулюють мотильні (motilin receptors) рецептори кишківника, через що зростає тиск сфінктерів ШКТ, пришвидшується як шлункова, так і кишкова евакуація хімусу в проксимальні відділи товстого кишечника [117].

1.3.3 Взаємозв'язок функціональної діареї із синдромом подразненого кишечника

Підґрунтям для подальших пошуків патогенезу функціональної діареї є дослідження розвитку синдрому подразненого кишечника, який розпочинається після перенесеної інфекційної діареї. Таким пацієнтам було проведено як неінвазивні так й інвазивні методи дослідження, що включили біопсію кишки. Було визначено, що в слизовій оболонці спостерігалось значне підвищення клітин запалення - CD3+, CD4+ та CD8+ [112, 118], тобто ознаки запального процесу. Таким чином, дослідження об'єднує синдром подразненого кишечника з функціональною діареєю.

Синдром подразненого кишечника (СПК, за Римськими критеріями рубрикатор H2b), притаманний дітям старше 4-х років та дорослим – це функціональний розлад ШКТ, що проявляється рецидивуючим або хронічним болем або дискомфортом в животі та періодичним розрідженням стільця, особливо після перенесеного емоційного напруження [119]. СПК є актуальною проблемою сьогодення. Через не специфічність скарг, відсутність надійних лабораторних методів діагностики діагноз можна поставити тільки після виключення органічної патології [120, 121].

У роботі Q. Ng, S. Soh та ін. (2018) зазначається, що при дослідженні слизової оболонки товстого кишечника у пацієнтів з синдромом подразненого кишківника спостерігається збільшення запальних імунних клітин власної пластинки та зниження рівня біологічно-активних речовин з протизапальними властивостями. Автори дійшли висновку, що ці зміни вказують на існування хронічного запалення низького ступеню активності [112, 122]. Але дані, що



стосуються СПК не можна повністю екстраполювати на дітей першого року життя з функціональною діареєю, як то підкреслено в роз'ясненнях до Римських критеріїв IV.

Отже, розуміння механізмів розвитку неінфекційної (неорганічної або функціональної) діареї залишається недостатньо визначеним, потребує не тільки удосконалення клінічних характеристик та методів діагностики, але й самої методології признання або непризнання її існування. Найбільш перспективними шляхами подальших досліджень мають бути ґрунтовне вивчення в кишечнику процесів запалення низького ступеню активності. Але складно майже уявити труднощі, які виникають при спробі здійснити ці дослідження у дітей молодшої вікової групи.

1.3.4 Стан кишкової мікробіоти та здоров'я кишечника

За думкою J. Jalanka-Tuovinen, J. Salojärvi, A. Salonen стан мікробіому має безпосередній вплив на здоров'я кишечника, коли зміни мікробіому можуть викликати кишкові дисфункції. Було показано, що мікробний дисбаланс сприяє саме запаленню, порушуючи нормальну функцію клітин системи захисту кишечника [123].

Нещодавно важливі дані опублікували A. Gandhi, A. Shah та ін., які привели дані метааналізу зв'язків між синдромом подразненого кишечника, запальними захворюванням кишечника та чисельністю мікроорганізмів, що виробляють метан. Патологічний стан кишечника, який при цьому виникає, отримав власну назву - SIBO (Small intestinal bacterial overgrowth або надмірне зростання бактерій в тонкому кишечнику). Незалежні дослідження, які проводили оцінку поширеності метан-позитивного SIBO у пацієнтів з СПК та запальними захворюванням кишечника, виявили, що метановий тест позитивно корелює із СПК і негативно з запальними захворюваннями кишечника [124].



1.3.5 Алергічні ураження кишківника

До неінфекційних причин діареї у дітей молодшої вікової групи відноситься еозинофільний коліт, який може проявлятися розрідженням стільця, блюванням. Також часто до симптомів приєднуються типові ураження шкіри. До головних алергічних тригерів алергії дитячого віку належить білок коров'ячого молока (БКМ) [125]. У складі коров'ячого молока є біля 20 білків, що можуть проявляти сенсibiliзуючу активність. До них відносять казеїн, α -лактальбумін, β -лактоглобулін, бичачі імуноглобуліни. Більшість з цих білків термостабільна, тому при термічній обробці вони не втрачають своїх алергічних властивостей [126].

Перше знайомство з білками коров'ячого молока проходить або відразу після народження у дітей, які знаходяться на штучному або змішаному вигодовуванні, або після 6-ти місяців, коли починають вводити прикорм. Саме на цей період і припадають перші ознаки сенсibiliзації до БКМ у дітей. Серед дітей грудного віку алергія до БКМ складає близько 2-3 % усіх дітей [127]. Клінічно прояви алергії до білку коров'ячого молока залежить від IgE або не-IgE-опосередкованих алергічних реакцій. При реакції не-IgE-опосередкованого типу у пацієнтів відмічається відстрочений прояв тих чи інших симптомів алергії, а саме блювання та діареї. Також до гастроінтестинальних проявів алергії відносять гастроєзофагеальний рефлюкс, дисфагію, блювання, алергічний еозинофільний езофагіт, закреп, проктоколіт, кишкові коліки [128]. Часто спостерігається й залізодефіцитна анемія в наслідок запального стану кишкової стінки з порушенням засвоєння вітамінів та мікроелементів [129].

1.3.6 Парентеральна діарея

До неінфекційних причин діарей дитячого віку відноситься так звана парентеральна або симптоматична діарея. Головним чинником в її виникненні є позакишкові інфекції. До них найчастіше належать гострий середній отит, пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів. Механізми розвитку розрідження стільця при цій діареї ґрунтовно не вивчені, але найчастіше зазначають токсичні



та рефлекторні впливи. При аналізі літератури зазначається, що інфекції сечовидільної системи найчастіше провокують цей вид гострої діареї неінфекційної природи [130]. За даними Larry B. Mellick серед дітей молодшої вікової групи, госпіталізованих у стаціонар з діареєю, у 18,6 % було діагностовано неінфекційну симптоматичну діарею на тлі поза кишкових гострих інфекцій [131].

1.4 Сучасні копрологічні методи діагностики захворювань кишечника із синдромом діареї

Неодноразово було наголошено, що у дітей втручання на кишечнику з метою отримання біоптатів для діагностики повинні бути суворо обмежені випадками захворювань, які є життєво небезпечними в своєму подальшому розвитку. Тому зрозуміло, що гостра діарея у дітей молодшої вікової групи не потребує застосування для діагностики біопсії. Наразі існують лабораторні техніки, які можуть опосередковано надавати інформацію щодо порушень функцій кишково-шлункового тракту, саме у кишківнику.

Фекальний кальпротектин

Фекальний кальпротектин (ФКП) становить 60% від загальної кількості цитозольного білка у нейтрофілах та знаходиться у епітеліальних клітинах, але в меншій кількості [132]. ФКП відіграє важливу роль у боротьбі з патогенними мікроорганізмами, тому що має протимікробну та протигрибкову активність [133-135], бере участь у формуванні імунітету, виконує імунорегуляторну роль шляхом взаємодії з цинк-залежними металопротеїназами, які відповідальні за активацію прозапальних цитокінів [136]. При інфекційному процесі в кишечнику збільшується вміст ФКП у фекаліях [137-139].

Коротколанцюгові жирні кислоти

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) є побічними продуктами життєдіяльності кишкових мікроорганізмів. Вони утворюються, в переважній більшості, шляхом ферментації так званих резистентних вуглеводів (насамперед,



целюлози та деяких олігосахаридів) в товстому кишечнику. Даний процес відбувається за анаеробним шляхом. Основні КЛЖК – це оцтова (ОК), пропіонова (ПК) та масляна (бутират) кислоти (БК) [140-142]. Концентрація КЛЖК в товстому кишечнику досягає 70-140 ммоль/л в проксимальних відділах та 20-70 ммоль/л в дистальних відділах. Співвідношення концентрації ОК : ПК : БК становить приблизно 60:25:15 [143]. За іншими даними концентрація ОК, ПК, БК коливається від 13 ммоль у термінальному відділі клубової кишки, 130 ммоль – у сліпій кишці та 80 ммоль – у низхідній кишці [144].

Основними продуцентами КЛЖК є мікроорганізми родів *Firmicutes* і *Bacteroides*. Обидва є найбільш поширеними в кишечнику людини. На сьогодні продовжує інтенсивно досліджуватись мікробіом кишечника, який відіграє важливу роль в функціонування ШКТ, імунної системи та організму в цілому [145]. Активно вивчається зв'язок між харчуванням людини, харчовим різноманіттям та функціонування кишкової мікробіоти [146]. Особливу увагу приділяють змінам мікробіому, які можна підтвердити визначивши кількісний вміст коротколанцюгових жирних кислот [147]. В свою чергу порушення кількісних та якісних характеристик КЛЖК суттєво впливає на стан ентеро- та колоноцитів, які перебувають у стані дефіциту постачання енергетичного матеріалу, конче необхідного для їх функціонування. При порушенні утворення КЛЖК може виникати діарейний синдром у дітей як наслідок підвищення швидкості перистальтики та/або накопичення рідини в кишківнику.

Разом із КЛЖК приділяють увагу вивченню молочної кислоти (МК) – лактату. Лактат в кишківнику може бути продуктом життєдіяльності молочнокислих бактерій *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [148]. Водночас накопичення лактату в біологічних середовищах є опосередкованим свідченням тканинної гіпоксії [149].

КЛЖК відіграють важливу роль у функціонуванні кишечника. Оцтова кислота превалює серед загальної кількості КЛЖК [150]. До її функцій відносять регулювання імунних процесів лімфоїдної тканини тонкого кишечника, а також його моторики [151-152].



Пропіонова кислота продукується бактеріями роду *Akkermansia muciphilla*. Пропіогенним є наявність в просвіті кишківника фруктози та рамнози [153, 154]. ПК підтримує мікроциркуляцію крові в стінці кишечника, є субстратом глюко- та ліпонеогенезу, позитивно впливає на дезінтоксикаційну функцію печінки [150, 155].

Головним джерелом постачання енергії для епітелію товстого кишечника є БК. У створенні БК беруть участь анаеробні бактерії *Faecal bacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* [156]. Серед основних впливів БК виділяють участь в диференціюванні та проліферації колоноцитів [150, 157].

Редукуючі субстанції

Порушення вуглеводного всмоктування (мальабсорбція та мальдигестія) епітелієм тонкого кишечника, можуть провокувати збільшення частоти випорожнень та їх об'єму за рахунок підвищення осмолярності фекалій, що в свою чергу призводить до підвищення осмотичного тиску хімусу і вода з міжклітинного простору виходить в просвіт кишківника. Для визначення загальної концентрації вуглеводів (редуючих субстанцій) в калі вже тривалий час успішно використовують реакцію Бенедикта [158].

1.5 Необхідність системних підходів в дослідженнях для вирішення питань співвідношення органічних (інфекційних) та неорганічних причин, з розробкою алгоритмів їх прогнозу

При діагностиці та лікуванні тих чи інших станів в практиці лікаря й науковця все більше значення набуває застосування системного підходу, який полягає в розгляданні об'єкта як цілісної системи у сукупності всіх елементів та зв'язків між ними.

Системний підхід – це методологія дослідження, що базується на розгляді об'єкта як системи, складові частини якої взаємодіють між собою та зовнішнім середовищем. Використання системного підходу в дослідженнях, пов'язаних з взаємодією інфекційних та неорганічних причин захворювання, дозволяє



розглядати це питання в комплексі та оцінювати його вплив на організм людини та популяцію як систему в цілому.

Для проведення наукових досліджень першим етапом є класифікація та розділення на групи відомих фактів (за віком, статтю, діагнозом та ін.). До одного з методів класифікації відноситься кластеризація. Кластерний аналіз представляє собою багатомірний статистичний аналіз, який класифікує множинні ознаки у спостереженнях та описує їх набором вихідних перемінних. Після проведення аналізу утворюються класи або групи множин схожих між собою, які базуються на величині статистичної відстані між кластерами. Такий спосіб розділення пацієнтів на групи допомагає врахувати велику кількість вихідних даних у потенційно різнорідній вибірці та щоб упорядкувати інформацію, що полегшить подальший статистичний аналіз.

Використання системного підходу дозволяє враховувати всі можливі досліджені фактори, які впливають на здоров'я людини, включаючи органічні та неорганічні причини діарей. Системний аналіз дозволяє зрозуміти механізми взаємодії між факторами та розробити ефективні стратегії діагностики та лікування захворювань в умовах певної невизначеності, притаманних біологічним системам [159].

Таким чином, дослідження особливостей інфекційних та неінфекційних діарей у їх клінічному співставленні у дітей молодшої вікової групи становить складну, але й практично важливу задачу. Вирішення її дозволить оптимізувати діагностику та лікування хворих на гостру діарею дітей раннього віку.

Резюме до розділу

Аналіз літературних даних вказує, що проблема гострої діареї у дітей досить актуальна. Вона є однією з головних причин госпіталізації до інфекційного стаціонару, особливо дітей раннього віку. В розділі розглянуті основні причини гострої діареї, включаючи інфекційні та неінфекційні фактори, а також епідеміологічні особливості захворювання, описані сучасні методи діагностики та лікування гострої діареї у дітей.



Одними з головних етіологічних чинників, що викликають гостру діарею є інфекційні агенти – віруси, бактерії, найпростіші. Верифікація цих збудників практично не представляє собою проблеми, на відміну від діарей неінфекційної природи. Порушення харчування (перенавантаженням простими вуглеводами, наприклад нерозведеними фруктовими соками з надмірним вмістом вуглеводів), алергічними реакціями з кишковими проявами до яких можна віднести алергію на білок коров'ячого молока, вплив антибактеріальних препаратів з розвитком антибіотикоасоційованої діареї та численні токсичні впливи становлять лише не повний перелік факторів гострих діарей.

Особливу увагу викликає неінфекційна діарея. Для правомірності встановлення цього діагнозу не існує об'єктивних ознак, які б вказували саме на функціональну природу розрідженого стільця, тому ця нозологія частіше за все є діагнозом виключенням. Лікаря необхідно провести загальноклінічні та додаткові лабораторні методи дослідження, щоб виключити органічну (інфекційну) природу хвороби. Це потребує госпіталізації дитини, певних матеріальних затрат, впливає на мікроклімат сім'ї та психологічний стан дитини. Отже дане питання потребує поглибленого вивчення з метою пошуку додаткових об'єктивних ознак, які б вказували на інфекційний або неінфекційний характер гастроінтестинальних розладів у дитини.

Залишається відкритим і не до кінця вирішеним питання гострих діарей невстановленої етіології, які займають половину усіх випадків гострої діареї, що підтверджено як вітчизняними так і закордонними дослідниками.

Безумовно перенесений епізод діареї порушує стан мікробіоти кишечника та може формувати запалення низького ступеню активності в стінці кишечника, яке сприяє формуванню хронічних функціональних розладів травлення (функціональної діареї, кольок, дисхезії).

На основі проведеного аналізу можна зробити висновок про необхідність вдосконалення не тільки методів діагностики, але й самої методології дослідження особливостей інфекційних та неінфекційних діарей у дітей.

Матеріали розділу відображені в 3 наукових статтях [160, 161, 162].



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дітей включених у клінічне дослідження

Перед початком дисертаційного дослідження було проведено ретроспективне дослідження 480 історій хвороби пацієнтів з гострою діареєю, що проходили лікування на базі дитячого інфекційно-боксованого відділення КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР за період з вересня 2015 року по серпень 2019 року. Звернули увагу на те, що клінічний діагноз у 69 % пацієнтів, характеризувався невизначеністю і був означений як діарея невстановленої етіології (МКХ-10 – A09.9). При аналізі цієї групи хворих, було помічено значну варіабельність клінічних проявів діарей. Діти раннього віку мали різні ступені тяжкості захворювання, прояви діареї, характер випорожнень, тривалість діареї та інтоксикаційного синдрому. Дані лабораторних методів дослідження теж відрізнялись значною варіабельністю. Це навело на думку, що група госпіталізованих пацієнтів була неоднорідною і потребувала поглибленого аналізу. Саме ці фактори й були поштовхом для подальших досліджень.

Дійсно, у дітей, шпиталізованих до інфекційного стаціонару з гострою діареєю, в половині випадків не вдавалось обґрунтовано виявити етіологічний інфекційний збудник. У цьому разі клінічним діагнозом було «діарея невстановленої етіології». Враховуючи схожість клінічних проявів при гострій діареї, що зумовлені спільними механізмами запалення слизової кишківника, порушенням пристінкового травлення (мальабсорбцією та мальдигестією) – стає неможливим, враховуючи лише клінічні прояви, важко диференціювати інфекційну від неінфекційної діареї. Як представлено на діаграмі діагноз, «діарея невстановленої етіології» може приховувати в собі різноманітні етіологічні чинники. На діаграмі аналізу множин за Венном (рис. 2.1) пояснюється, що хворі на гостру діарею невизначеної етіології можуть складати як випадки недиагностованої, в умовах певних технічних труднощів, кишкової інфекції



(бактеріальної, вірусної та паразитарної) етіології, так і неінфекційних захворювань – неорганічну (функціональну), симптоматичну (парентеральну) діареї, Toddler's діарею, діарею через помилки в догляді і харчуванні та багато інших.

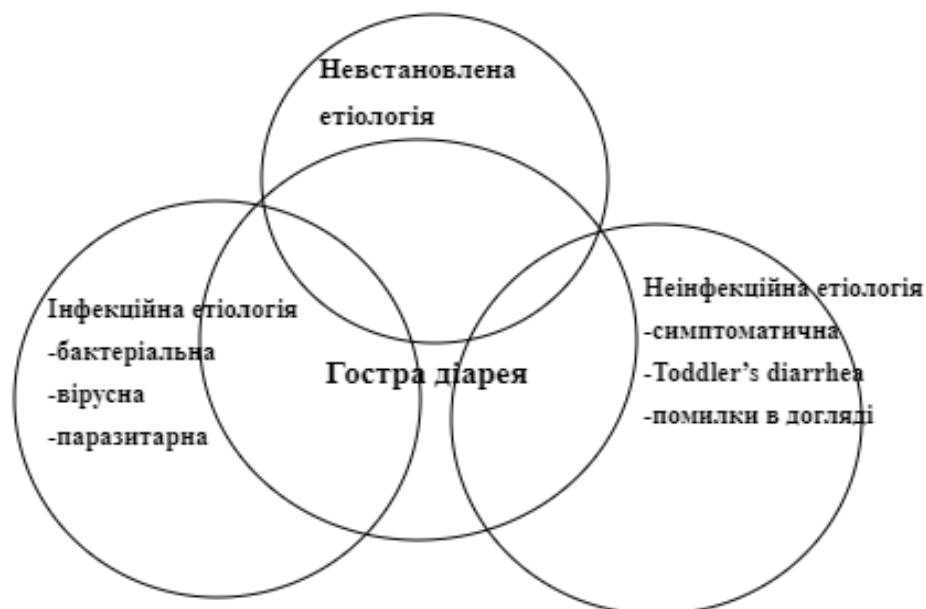


Рисунок 2.1 – Діаграма множин за Венном, (пошуковий етап дослідження) – співвідношення хворих за причинами діарей на момент госпіталізації.

Дане дисертаційне дослідження виконано на клінічній базі кафедри пропедевтики дитячих хвороб (зав. кафедри – професор, д. мед. н. Іванько О. Г.) Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ректор – професор, д. мед. н. Колесник Ю. М.) – інфекційно-боксованому відділенні КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР (директор – Запорожченко А. Г.) та на базі поліклінічного відділення №2 КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР за період з вересня 2019 року по травень 2021 року.

Всі дослідження були проведені після отримання письмової інформованої згоди батьків на використання даних клінічних досліджень з науковою метою. План дисертаційного дослідження та відповідність його проведення відповідає



сучасним вимогам біоетики, картки обстеження пацієнтів та протокол інформованої згоди участі у клінічному дослідженні були схвалені та погоджені Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету відповідно до протоколу №5 від 22 жовтня 2019 року. Проведені клінічні дослідження відповідають національним і міжнародним вимогам із морально-етичних принципів біоетики, не суперечать принципам Гельсінської декларації прав людини, правилам належної клінічної практики ICH GCP і чинним нормативно-правовим законодавством МОЗ України.

Згідно плану дослідження та відповідно до завдань дослідження, на початковому етапі роботи було обрано та обстежено 100 дітей віком від 6 до 24 місяців, з яких 69 дітей з гострою діареєю склали основну групу та 31 дитина - групу контролю, які в анамнезі не мали ГКІ й інших неінфекційних розладів травлення та не приймали антибіотики.

Критеріями включення до груп дослідження були:

- вік дітей від 6 до 24 місяців;
- гостра діарея;
- згода батьків дітей на участь у клінічному дослідженні;
- виключно грудне вигодовування дітей з вчасним введенням прикорму відповідно до загальних стандартів ВООЗ.

Критеріями виключення з груп дослідження були:

- гострі хірургічні хвороби ШКТ;
- вродженні аномалії;
- відмова батьків від подальшої участі у дослідженні;
- вроджений та набутий імунодефіцити.

З дослідження було виключено 4 пацієнтів з групи дослідження за відмовою батьків від подальшої участі у дослідженні.

Таким чином, в групу дослідження безвибірковим методом, тобто залученням всіх дітей, які відповідали критеріям було включено 65 дітей, госпіталізованих для стаціонарного лікування, домінуючим клінічним синдромом у яких була гостра діарея. Серед цих обстежених хворих було 42 (65 %) хлопчики



6903924111488283

та 23 (35 %) дівчинки, середній вік хлопчиків та дівчаток, що перебували під спостереженням, склав 9 ± 4 місяці.

Загальна схема проведення дослідження, включення та виключення пацієнтів представлені на рис. 2.2.

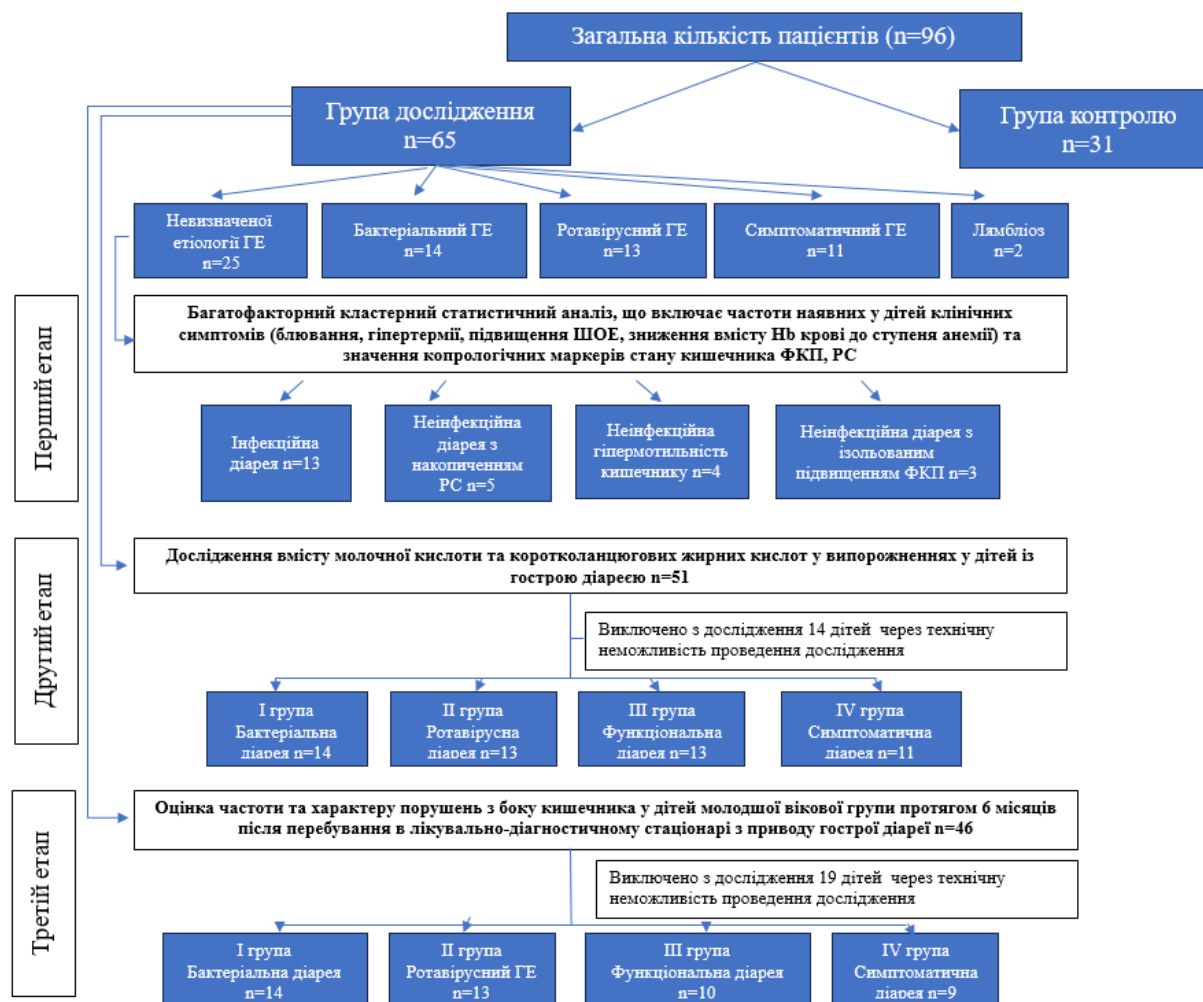


Рисунок 2.2 – Дизайн наукового дослідження.

Діти, які взяли участь у дослідженні (n=96), включаючи групу контролю, мали необтяжений антенатальний, перинатальний та постнатальний періоди. На прегравідарному періоді 100 % матерів приймали фолієву кислоту та препарати йоду в рекомендованому для вагітних дозуванні, притримувались різноманітного харчування та не мали шкідливих звичок.

Аналізуючи анамнестичні дані досліджуваної групи таблиця 2.1 19 дітей (20 %) народились в терміні 38 тижнів гестації, 25 дітей (26 %) у 39 тижнів, 43



дитини (45 %) у 40-41 тиждень та 9 дітей (9 %) в 41,5 тижнів у природних пологах. Середня маса при народженні була була 3100 [3000; 3400] грамів, довжина складала 52 [50; 54] см. Набір ваги дітей в перші 6 місяців середньому дорівнював дорівнював 850 [750; 850] грамів. Характер харчування дітей, включених у дослідження, відповідав світовим стандартам вигодування дітей молодшого віку, а саме діти знаходились виключно на грудному вигодовуванні до 6-ти місячного віку з вчасним введенням прикорму. До моменту госпіталізації в стаціонар діти в анамнезі не мали випадків гострої діареї та не приймали антибіотики.

Таблиця 2.1 – Характеристика пацієнтів, включених в дослідження, на момент народження

Показник	Гестаційний вік, тижні			
	38 (n=19)	39 (n=25)	40-41 (n=43)	41,5 (n=9)
Вага, г	3100 [3000; 3600]	3000 [3000; 3200]	3100 [3000; 4000]	3000 [3000; 3600]
Довжина, см	52 [50; 52]	52 [50; 54]	52 [50; 55]	54 [50; 55]

Примітка: достовірної різниці між показниками пацієнтів груп дослідження не отримано

Усі діти відповідали фізичному та нервово-психічному розвитку за віком. Відбір дітей починаючи з віку 6 місяців був зумовлений строком введення продуктів прикорму на тлі природнього вигодовування, що є однією з найважливіших подій фізіології розвитку. Важливу роль відіграло також урахування стану когнітивного розвитку за Ж. Піаже [170], що відповідав сенсомоторній стадії. Саме в цьому віці у дітей формується поняття психічного «відокремлення» себе як індивідуума від батьків, від зовнішнього світу, дитина починає вчитися справлятися зі своїми емоціями, що дає підставу уніфікації



впливів психічного стану на кишківник, тобто на функціонування вісі

«кишечник — головний мозок».

За даними анамнезу діти зростали в сім'ях з середнім та високим доходом, батьки мали середню та вищу освіту в більшості випадків.

Для визначення тяжкості перебігу гострої діареї враховували загальний стан пацієнтів за шкалами Кларка та Везикарі, стан апетиту, вираженість лихоманки, кількість, об'єм та час випорожнень, блювання, характеристику слизових та шкірних покривів, діурез. Додатково проводилась оцінка стільця за Бристольською шкалою.

Серед дітей, що ввійшли до групи дослідження, діарея спостерігалась в усіх пацієнтів. Водночас, блювання було у 42 з 65 дітей (64,60 %), лихоманка у 59 дітей (90,76 %), катаральні явища верхніх дихальних шляхів у 18 дітей (27,69 %) (рис.2.3). Переважна більшість пацієнтів, включених в групу дослідження, були госпіталізовані протягом перших трьох діб від початку діареї. В перші 24 години від початку захворювання було госпіталізовано 27 пацієнта, в 24-48 годин – 25, 48-72 години 10 дітей та в поодиноких випадках дітей було госпіталізовано через 72-96 годин від початку діареї.

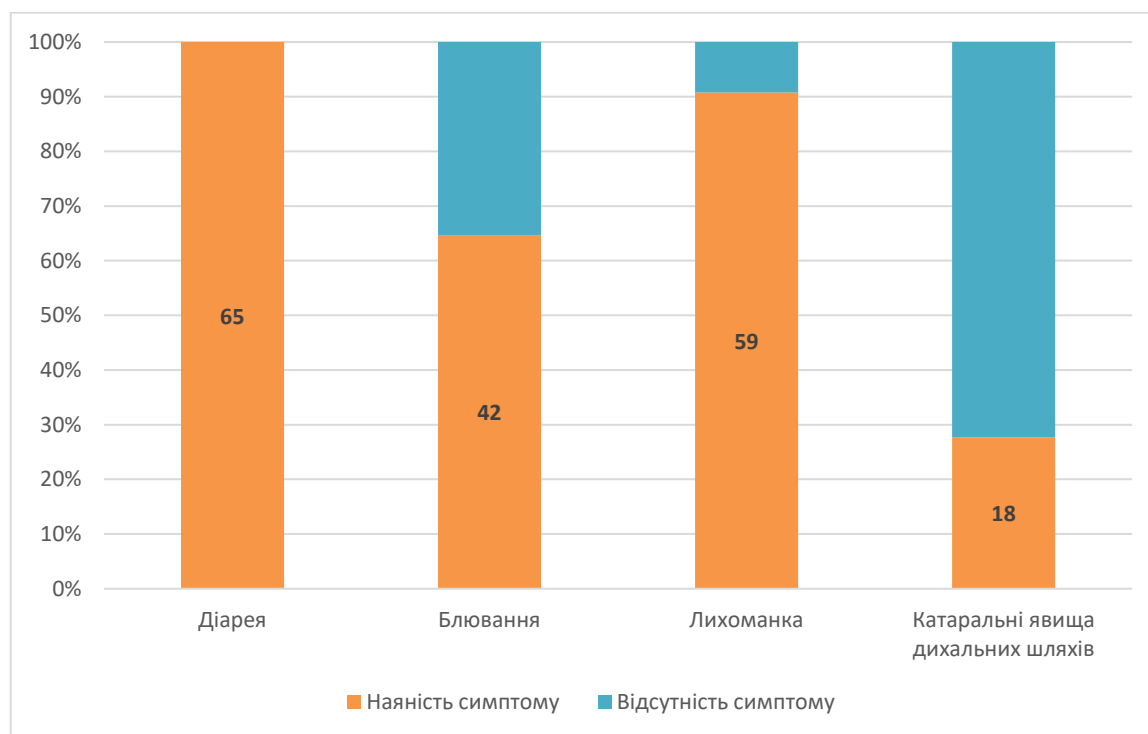


Рисунок 2.3 – Клінічні прояви у дітей групи дослідження на момент надходження до стаціонару.

Головними причинами, з якими батьки гіпотетично пов'язували виникнення діареї у їх дітей були: їжа (термічно недостатньо оброблені яйця, м'ясо), вживання комерційних молочно-кислих продуктів, контакт з інфекційними хворими, які на момент захворювання у більшості випадків були членами родини.

До групи контролю було включено 31 дитину, які не мали порушень з боку ШКТ, набір проводився на базі поліклінічного відділення №2 КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР, репрезентативних за віком, статтю до основної групи. Середній вік групи, яку склали 16 (52 %) хлопчиків та 15 (48 %) дівчат, був 11 ± 6 місяців.

2.2 Клінічна характеристика груп пацієнтів в залежності від етіологічного чинника

На початку дослідження усіх хворих було згруповано згідно інформації, яка була отримана із історій хвороб з урахуванням етіологічного чинника, що викликав діарею (рис 2.4).

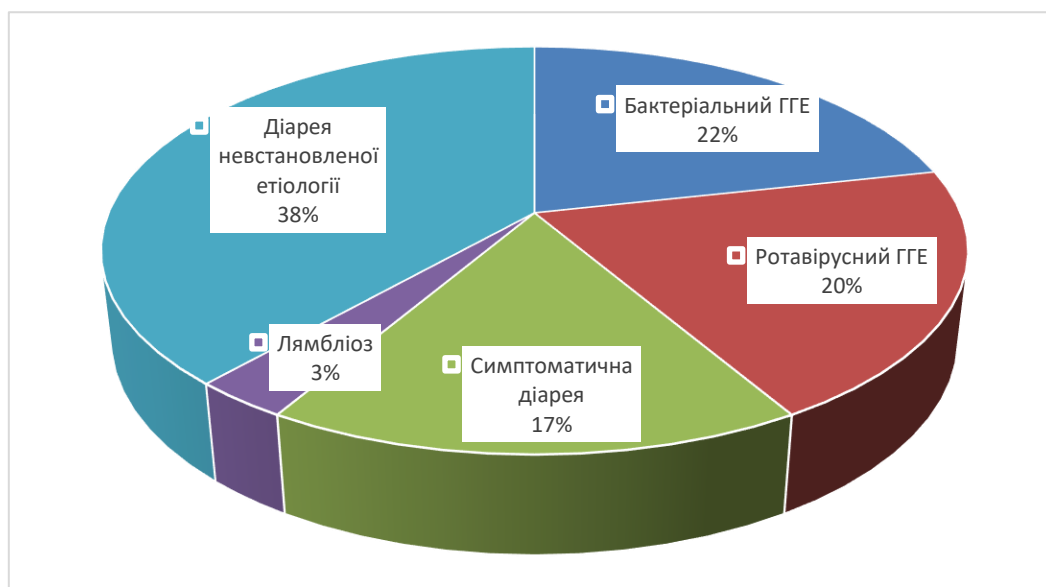


Рисунок 2.4 – Розподіл пацієнтів, які включені до дослідження, за клінічним діагнозом в стаціонарі.

Як можна побачити на діаграмі серед причин гострої діареї у дітей молодшої вікової групи найбільший відсоток серед госпіталізованих складають діти з



діареєю невстановленої етіології, що дорівнює 38 % (25 дітей). На другому та третьому місці по частоті виявлення бактеріальний 22 % (14 дітей) та ротавірусний 20 % (13 дітей) ГГЕ. Нарешті 17 % (13 дітей) склали діти з симптоматичною (парентеральною) діареєю та у 3 % (2 дітей) хворих на лямбліоз.

Середній вік дітей, у яких було діагностовано гострий гастроентерит бактеріальної етіології (МКХ-10 A04) склав 9 ± 4 міс., з них хлопчиків було 8, а дівчаток 5. У 12 з 14 дітей спостерігалась діарея середньої тяжкості, оцінена за шкалою Кларка в 10 [8; 10] балів, ще у 4 – тяжкий перебіг 16 [15; 16] балів. Етіологічними чинниками бактеріальної діареї були визначені: у 7 дітей - *Campylobacter jejuni*, у 1 дитини *Escherichia coli* O-18 та 1 - *Escherichia coli* O-44. ГГЕ сальмонельозної етіології (*Salmonella enteritidis*) діагностовано у 3 пацієнтів, ієрсиніозної (*Yersinia enterocolitica*) - у 2 пацієнтів.

При об'єктивному дослідженні пацієнтів з бактеріальними діареями майже у всіх спостерігали зниження тургору та еластичності шкіри, сухість слизових оболонок, шкіри губ, язика. При аускультатії кишківника відзначались посилені кишкові шуми. У більшості дітей відмічався знижений апетит або його пригнічення і майже повна відмова від їжі. Субфебрильна температура тіла спостерігалася у 9 (64 %) з 14 хворих, фебрильна – у 5 (36 %) та тривала від 1 до 4 діб. Рівень гемоглобіну в загальному аналізі крові дорівнював 112 [106; 123] г/л.

Дефекація від 4 – 5 разів на добу, як вдень, так і вночі, спостерігалась у 10 пацієнтів, у 4 хворих – 6 разів і більше. Розрідження стільця відповідало 5 – 6 і майже 7 балам за Бристольською шкалою. Калові маси були з домішками слизу, часто мали неприємний запах, у хворого на сальмонельоз відмічались піна та зелений колір фекалій. Блювання відмічалось у 6 (43 %) осіб, з яких 1 епізод на день був у 4 (29 %) пацієнтів, 2-4 у 2 (14 %) пацієнтів та 5 у 1 (7 %) пацієнтів. Антибіотикотерапію отримували 100 % дітей препаратами пеніцилінової та/або цефалоспоринової груп протягом 5 ± 2 дня. Середній час перебування в стаціонарі встановив 8 ± 4 доби.

До наступної групи включено 13 пацієнтів, 7 хлопчиків та 6 дівчаток, хворих



на гостру діарею, викликану ротавірусом (МКХ-10 A08.0). Середній вік дітей, що ввійшли до складу групи, склав 11 ± 4 міс. У 10 з 13 дітей спостерігався середньотяжкий перебіг діареї, у 3 – тяжкий. При об'єктивному огляді у 8 з 13 дітей відмічалось зниження тургору та еластичності шкіри та сухість слизових оболонок. Зниження апетиту було у 8 з 13, 1 хворий повністю відмовлявся від їжі, у інших дітей порушення апетиту майже не відмічалось. Рівень гемоглобіну дорівнював 117 [114; 124] г/л.

Дефекація від 5-7 разів на добу спостерігалась у 3 пацієнтів, у 9 хворих розрідження стільця відмічалось близько 10 разів на добу. Тяжкість діареї за шкалою Везикарі 9 [8; 10] балів відповідно. В калі спостерігались домішки слизу, багато рідини. Домішок крові не було. Блювання відмічалось у 6 (46 %) осіб. Лихоманка була у 9 (69 %) хворих, починаючи з першої доби захворювання та тривала від 1 до 4 діб. У 5 з 13 пацієнтів було діагностовано анемію легкого ступеню. Антибактеріальне лікування було призначено 3 дітям. Серед дітей, хворих на гостру діарею ротавірусної етіології період стаціонарного лікування склав 5 ± 2 діб.

В групу симптоматичної (парентеральної) діареї (МКХ-10 K59) були віднесені 11 дітей. Середній вік цих дітей дорівнював 11 ± 4 міс. Групу склали 5 хлопчиків і 6 дівчаток. Звернули увагу, що ці хворі на тлі діареї мали тяжкі вірусні та бактеріальні позакишкові захворювання. Так, 3 пацієнти мали гострий середній отит, 3 – позагоспітальну пневмонію, 1 – бактеріальну інфекцію сечовивідної системи, 4 хворих – риносинусит. Антибактеріальне лікування було призначено всім 11 дітям.

У пацієнтів з діагнозом симптоматична діарея спостерігали помірну діарею до 5-6 разів на добу з оцінкою стільця у 5-6 балів за Бристольською шкалою. Тяжкість стану за шкалою Кларка дорівнювала 8 [4; 10] балів. Супутню лихоманку у межах субфебрильних або фебрильних цифр спостерігали у 6 (55 %) хворих, блювання - у 6 (55 %) дітей. При аналізі рівня гемоглобіну крові майже у всіх пацієнтів спостерігали тенденцію до зниження його рівня – 108 [102; 111] г/л. При спробі виявити інфекційні збудники кишкової інфекції у даній



групі пацієнтів були отримані негативні результати на бактеріальні, вірусні та паразитарні патогени. Також негативними були дослідження на наявність токсинів A/B *Clostridium difficile*, що певним чином виключає розвиток антибіотикоасоційованої діареї внаслідок попереднього лікування антибіотиками. Не було виявлено й домішок людського гемоглобіну в калі, що виключало глибоке пошкодження стінки кишечника.

Невелику частку серед обстежених дітей склали 2 пацієнта з лямбліозом (A07.1 МКХ-10). Перебіг хвороби в них характеризувався відсутністю блювоти, лихоманки, але діарея із випорожненнями, оціненими за Бристольською шкалою у 6 балів була достатньо тяжка, а загальний стан був оцінений за шкалою Кларка 5 балів [5; 5], що й зумовило госпіталізацію. Батьки у цих дітей відмічали зниження апетиту. У дітей спостерігались ознаки ексикозу, сухість шкіри, зниження тургору шкіри. Рівні гемоглобіну склали 103 та 110 г/л. Вірусологічні, бактеріологічні дослідження стільця були негативними, як і не виявлено домішок людського гемоглобіну та токсинів клостридій.

Характеристика найбільшої групи з 25 дітей, з яких було 17 хлопчиків та 8 дівчат із середнім віком $9,5 \pm 4$ міс., яку створили пацієнти з діагнозом «гостра діарея невстановленої етіології» (МКХ-10 A09.9) була наступною. Середньотяжкий стан спостерігався у 20 з 25 хворих, тяжкий стан був у 5 з 25 хворих. При індивідуальній клінічній характеристиці цих дітей виявилось, що група була досить неоднорідною та складалась з декількох можливих патологічних станів або, можливо, нозологічних форм. Це припущення підтверджувалось варіабельністю перебігу хвороби за тяжкістю, наявністю кишкових та некишкових симптомів. Це наштовхнуло на думку, що під діагнозом гостра діарея невстановленої етіології пропускається доволі різні нозоетіологічні чинники.

Так, 9 пацієнтів не мали підвищеної температури тіла та їх загальний стан був майже задовільний, якщо не рахувати те, що всі вони мали прояви гострої діареї, яка за шкалою Кларка була оцінена у 8 балів [8; 9]. Щодо лабораторних показників загального аналізу крові встановлено, що у 17 з обраних 25 пацієнтів



не відмічалось лейкоцитозу в периферичній крові вище $12 \cdot 10^9/\text{л}$. Медіана показників гемоглобіну склала 115 [109; 126] г/л. Взагалі не мали суттєво змінених лабораторних копрологічних показників 7 пацієнтів, хоча у тих, у яких реакція стільця за реакцією Бенедикта була позитивною (18 пацієнтів), виявлявся прямий зв'язок вмісту РС із вираженістю діарейного синдрому. На протилежність інша частина хворих мала високовірогідні ознаки інфекційної діареї, що проявлялось лихоманкою, а діарея супроводжувалась блюванням. Треба додати, що переважна більшість (20 з 25) хворих із недостатньо визначеним діагнозом отримувала антибіотики.

Ми дійшли висновку, що всі означені групи необхідно включити до повторної діагностичної процедури на засадах кластерного аналізу, при якому, використовуючи клінічні та лабораторні дані хворих із впевнено встановленими діагнозами бактеріального або вірусного гастроентериту, відокремити випадки існування неінфекційних (функціональних) діарей, а далі застосовувати одержані дані для повторного формування груп для порівняльного дослідження особливостей інфекційних та неінфекційних діарей. Таким чином, остаточне формування груп дослідження потребувало переформування первинної інформації із залученням сучасних методів багатовимірного статистичного аналізу.

2.3 Загальна характеристика методів дослідження

На момент шпиталізації усім пацієнтам, які були включені до дослідження, був проведений збір анамнезу життя та захворювання, епідеміологічний анамнез. Виконані наступні клініко-лабораторні методи обстеження: загальний клінічний аналіз крові, біохімічні аналізи крові, аналіз електролітів крові, показники її згортання, загальний аналіз сечі, копрограма, мікроскопія та посів калу на селективні середовища.

Додатково в рамках дослідження проводились дослідження калу на наявність токсинів *Clostridium Difficile* A/B, людського гемоглобіну в калі. Вірусологічні дослідження включали пошуки антигенів аденовірусу та



ротавірусу. Вивчали рН калу, кількісний вміст ФКП, КЛЖК та МК, визначали рівень редукуючих субстанцій (РС, вуглеводів) в зразках калу.

Для оцінки тяжкості гострої діареї використовували шкали Кларка та Везикарі. Усі дані обстеження були внесені в індивідуальну карту пацієнта та у комп'ютерну базу даних пацієнтів дослідження для подальшого опрацювання.

Після нормалізації загального стану і покращення характеру стільця протягом не менше 48 годин діти були виписані зі стаціонару. В наступному за період 3 та 6 місяців після виписки зі стаціонару проведено пряме інтерв'ювання батьків щодо наявності у дітей скарг на порушення стану кишкового здоров'я. Під час збору катамнезу вираженість кишкових розладів оцінювали у балах від 1 до 4, які в подальшому використовували в кореляційному аналізі.

Критеріями бальної оцінки симптомів були наступні: якщо діарея або абдомінальний біль турбували пацієнтів два чи більше разів на тиждень та тривали більше ніж 14 діб, такі скарги оцінювали в 4 бали. У випадках коли епізоди спостерігались 1–2 рази на місяць або один епізод продовжувався більше 14 діб, то такий стан оцінювали в 2 та 3 бали відповідно, і нарешті, якщо скарги не відмічались, такий стан оцінювався в 1 бал.

Завдяки одержаному катамнезу виявляли рівень відновлення стану кишечника та при наявності скарг симптоми, які підпадали під критерії функціональних гастроінтестинальних порушень таких як абдомінальний біль чи функціональна діарея.

Особливістю копрологічних досліджень було урахування вмісту рідини в стільці та відбір зразків з бальною оцінкою фекалій за Бристольською шкалою у 4-6 балів. Така варіабельність консистенції у здорових дітей обумовлена тим, що діти у віці першого – другого року отримують переважно рідку їжу, яка не сприяє формуванню достатньої кількості фекального детриту.

2.3.1 Бактеріологічні методи дослідження

Визначення бактеріальних збудників діареї проводились дослідженням посіву калу до призначення антибактеріальної терапії за загально прийнятим методом. Забір фекалій проводили в перші години/добу після шпиталізації до



стаціонару. Посів калу проводився на селективні середовища (Ендо, Плоскірвова, вісмут-сульфіт агар, селенітовий бульйон). Інкубація збудників проводилась при температурі 37 °С протягом 18-24 год. Бактеріологічні дослідження проводили в сертифікованій лабораторії на базі КНП «Міська дитяча лікарня №5» ЗМР.

2.3.2 Імуноферментний аналіз

З метою оцінки запального стану слизової оболонки кишківника обрано визначення кількісного вмісту фекального кальпротектину. ФКП вивільняється в стілець із поліморфноядерних нейтрофілів, моноцитів та плоского епітелію в разі запалення кишкової стінки [139, 163], тобто показник вважається високочутливим маркером запалення стінки кишківника.

Для проведення дослідження використовувався набір Buhlmann fCAL імуноферментний аналіз, країна виробник Швейцарія. Набір містив 96 тестів для кількісного визначення фекального кальпротектину в зразках калу. Цей аналіз дозволив за допомогою Сендвіч-ІФА виміряти кількісний вміст кальпротектину в екстрактах зразків фекалій.

Спочатку проводився забір матеріалу в стерильні контейнери в перші дні від госпіталізації пацієнта в стаціонар. Зразки калу в той же день транспортувались до ЦНІЛ ЗДМУ де вони зберігались при температурі до -50 °С до моменту проведення лабораторного дослідження. В день проведення дослідження проводили передпідготовку матеріалу.

Методика проведення. Екстракти зразків калу зважували, обрана вага складала 50 мг згідно інструкції. Далі за допомогою петлі кал переміщували в задалегіть зважену пробірку та обчислювали чисту масу зразку. В пробірку додавали екстраційний буфер та гомогенізували на багатопробірковому вортексі енергійним струшуванням протягом 30 хвилин. Далі гомогенат перенесли у 2 мл пробірку Еппендорф і центрифугували в мікроцентрифузі протягом 5 хвилин при швидкості 3000*g. Супернатант перенесли у свіжу промарковану пробірку і продовжували процедуру ІФА. Екстракти калу розводили в співвідношенні 1:150



інкубаційним буфером та перемішували. Далі зразки інкубували 5 хвилин при 18-28°C. У відповідні лунки додавали 100 мкл контролю низького та високого діапазону. Тільки після проведення вищезазначених кроків додавали 100 мкл кожного розведеного зразка калу в відповідні лунки та маркували порядкові номери в відповідні графи.

В усі лунки додавали по 100 мкл стоп-розчину. Обов'язково видаляли бульбашки повітря.

Показником, що відповідав задовільному стану кишківнику, вважали значення ≤ 500 мкг/г, які відповідали як літературним даним [139, 164], так само як й були одержані при дослідженні ФКП в контрольній групі відповідних за віком дітей.

2.3.3 Хромато-мас-спектрометричний аналіз

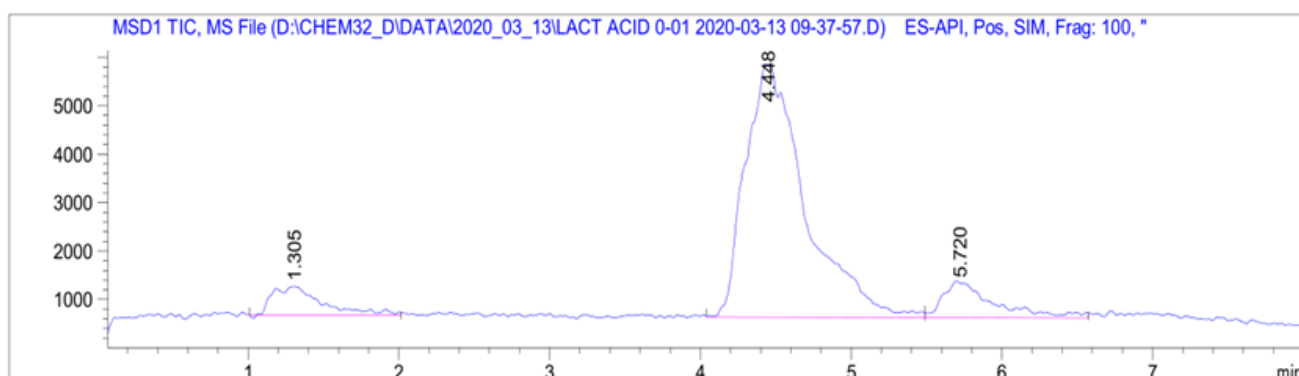
На базі ЦНІЛ ЗДМУ (керівник (д. фарм. н., професор Каплаушенко А. Г.) у відділі рідинної хроматографії (д. мед. н., доцент Віринський Б. О.) за допомогою високоефективної рідинної хроматографії визначали кількісний вміст оцтової (CH_3COOH), пропіонової ($\text{C}_2\text{H}_5\text{-COOH}$), масляної ($\text{C}_3\text{H}_7\text{COOH}$) та молочної ($\text{CH}_3\text{-CH(OH)-COOH}$) кислот в фекаліях.

Екстракцію кислот із стільця здійснювали особисто сумішшю соляної кислоти та ізопропілового спирту у співвідношенні 1 до 3 за об'ємом, гомогенізували та після центрифугування використовували високоефективне рідинне хромато-мас-спектрометричне дослідження із застосуванням колонки ZORBAX SB-C₁₈, 4,6 x 30 мм та передколонки SB-C₁₈, 4,6 x 5 мм та хроматографа LC MS Agilent 1260 Infinity HPLC System, США (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment), та мас-спектрометру (Agilent Single-Quadrupole Mass Spectrometer 6120 with electrospray ion-source) з комп'ютерною підтримкою програм OpenLAB CDS Software. Дослідження проведено за умов створення градієнту концентрацій елюентів в колонках: 1) 0,1 % оцтова кислота у водному розчині, 100 % на старті та 0 % в кінці, 2) водний розчин ацетонітрилу, підкислений оцтовою кислотою, 2 % на старті та 100 % в

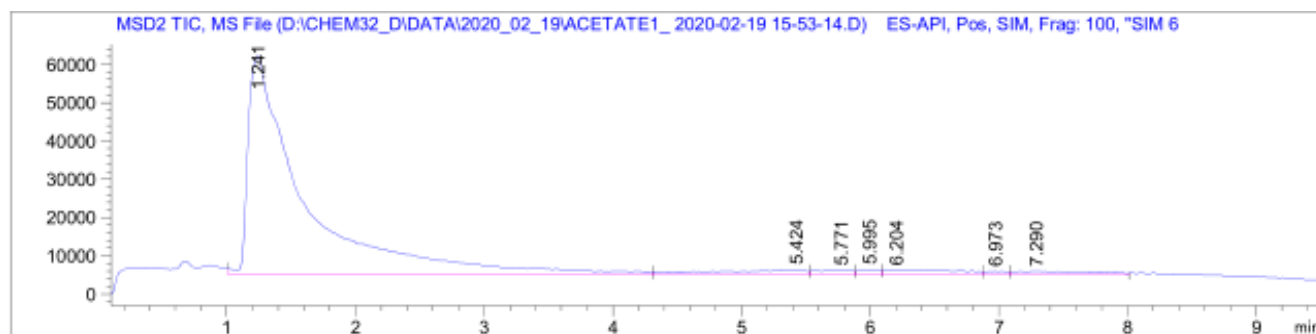


6903924111488283

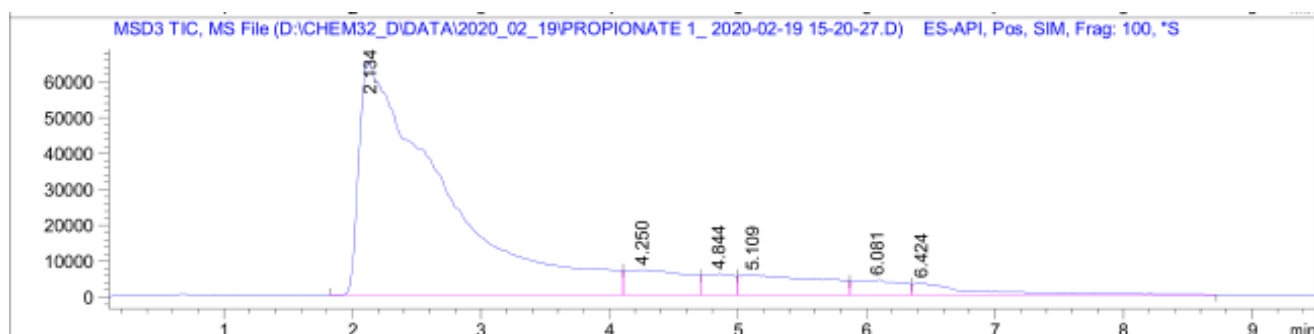
кінці. Час аналізу дорівнював 10 хвилин. Швидкість потоку елюенту – 0,4 мл/хв.
температура 40°C, об'єм проби 1 мкл. Нормативні показники розроблені при застосуванні хімічно чистих стандартів КЛЖК для хроматографії та вимірюються в мкмоль/л (рис. 2.5).



А.



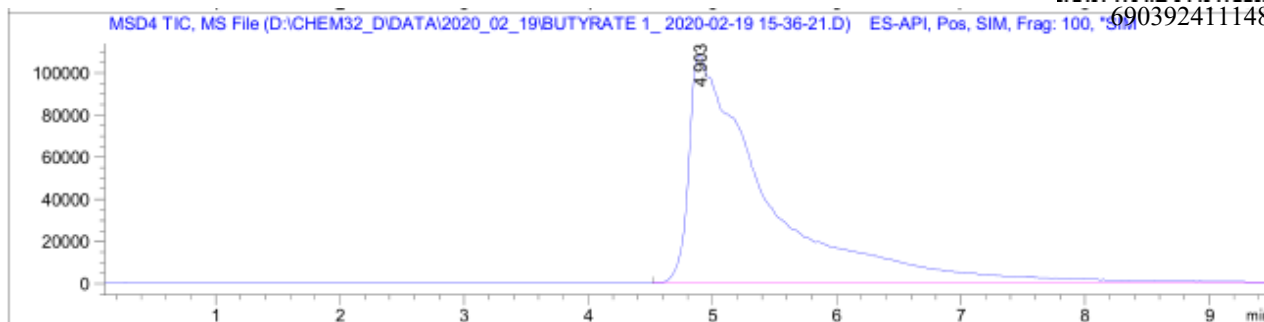
Б.



В.



6903924111488283



Г.

Примітки: А - Молочна кислота (лактат), Б - оцтова кислота, В - пропіонова кислота, Г - масляна (бутират) кислота.

Рисунок 2.5 - Мас-спектро-хроматографічне дослідження стандартів КЛЖК та молочної кислоти.

2.3.4 Проба Бенедикта

Проба Бенедикта виконувалась за допомогою реактиву Бенедикта [165, 166] і заснована на кольоровій окислювально-відновлювальній реакції між альдегідними групами цукрів та іонами Cu^{++} в лужному середовищі. При цьому катіони міді відновлюються до оксиду міді Cu_2O , який випадає з розчину у вигляді осадку, колір якого оцінюють візуально.

Для даного дослідження проводився забір калу в день надходження до стаціонару, зразки калу в співвідношенні 1:1 (1 мл калу : 1 мл дистильованої води) гомогенізували у пробірці та центрифугували при швидкості в $1000 \cdot g$ 3 хвилини. Далі супернатант в об'ємі 1 мл та додавали в пробірку з розчином Бенедикта, ретельно перемішували. Наступним кроком було нагрівання на паровій бані пробірок протягом 10 хв. Результати оцінювали за градаціями кольорової суміші. Голубий колір (незмінений) свідчив про відсутність вуглеводів в зразку калу, що відповідало 0 %, зелений без осаду оцінювали у 0,05-0,15 % , зелений колір суміші з осадом дорівнював 0,2-0,4 %, оливково-жовтий - 0,5-0,75 %, оранжевий - 1,0-1,63 %, при концентрації 2,0 % та більше спостерігається світло-червоний колір суміші. Для дітей до року негативним результатом на вміст РС була концентрація вуглеводів калу $\leq 0,25\%$, для дітей старше 1 року $< 0,25\%$.



2.3.5 Імунохроматографічні методи дослідження гемоглобіну людини в калі

Проба важлива для діагностики ознак так званої інвазивної діареї, для якої притаманне глибоке пошкодження стінки кишечника з появою крові в стільці.

Для імунохроматографічного дослідження гемоглобіну людини в калі використали імухроматографічний метод FOB (fecal occult blood) у всіх дітей за допомогою імунохроматографічного тесту Vegal Farmaceutica S. L. (Іспанія). Аналіз проводився відразу після забору зразків калу, в спеціальний флакон з бустером та наконечником. Позитивним вважався тест, коли специфічні антитіла вступаючи в реакцію з кон'югантом суміші та створювали кольорову смужку. Зелений колір смужки інформував, що рідини достатньо та тест система працювала правильно, якщо з'являлась червона смужка - це говорило про позитивний результат та наявність гемоглобіну людини в калі. Чутливість тесту складало ≥ 50 нг/ концентрації мл в калі. Тест оцінювався через 5 хвилин.

Дослідження калу на наявність антигенів до адено- та ротавірусів

Для визначення наявності антигену аденовірусу в калі використовували контрольнo-вимірювальний тест Vegal Farmaceutica S. L. (Іспанія). Тест містить мембрану вкриту моноклональними антитілами проти антигену. У разі позитивної реакції виникає її специфічне забарвлення, що свідчить про наявність інфекції.

Антигени ротавірусу визначали за допомогою імунохроматографічного тесту CITO TEST ROTA, Pharmasco, Україна, принцип дії якого аналогічний зазначеному вище.

Імунохроматографічний метод виявлення токсинів А та В Clostridium difficile.

Ентеропатогенний токсин А та некротичний токсин В *Clostridium difficile*, які спроможні викликати гостру інвазивну діарею, в калі виявляли імунохроматографічним тестом Vegal Farmaceutica S. L. (Іспанія). Експрес-тест



6903924111488283

на токсини А та В *Clostridium difficile* вважали позитивним при концентрації токсинів ≥ 20 пг/нг у стільці.

2.4 Оцінка тяжкості стану хворих на діарею за шкалами Везикарі та Кларка

Для порівняльної характеристики тяжкості гострої діареї у дітей групи дослідження застосували дві шкали оцінювання - шкалу Везикарі (Vesikari) [167] та шкалу Кларка (Clark) [168]. Їх компоненти надані в таблицях 2.2 та 2.3.

Таблиця 2.2 - Оцінка тяжкості гострого гастроентериту за шкалою Везикарі

Бали	0	1	2	3
Тривалість діареї (години)	0	1-96	97-120	≥ 121
Максимальна частота стільця за добу	0	1-3	4-5	≥ 6
Тривалість блювання (години)	0	1-24	25-48	≥ 49
Максимальне число епізодів блювання (протягом хвороби)	0	1	2-4	≥ 5
Максимальна температура тіла	$< 37,0^{\circ}\text{C}$	$37,1-38,4^{\circ}\text{C}$	$38,5-38,9^{\circ}\text{C}$	$\geq 39,0^{\circ}\text{C}$
Стан здоров'я, що потребував лікування	0	-	Первинна допомога	Невідкладна допомога
Лікування	Ні	Регідратація	Госпіталізація	-

Примітка. Результат оцінки тяжкості стану: <11 балів відповідає легкому перебігу діареї, 11 -15 балів – середньотяжкому перебігу, 16 та більше балів – тяжкому перебігу хвороби [169]



6903924111488283

Таблиця 2.3 - Оцінка тяжкості гострого гастроентериту за шкалою

Кларка (Clark)

Бали	1	2	3
Тривалість діареї	1- 4 дні	5-7 діб	≥ 8 діб
Кількість дефекацій за добу	2-4	5-7	≥ 8
Кількість епізодів блювання на добу	1-3	4-6	≥ 7
Тривалість блювання (дні)	2 дня	3-5 діб	≥ 6 діб
Лихоманка	37,1-38,2	38,3-38,7	$\geq 38,8$
Тривалість лихоманки	1-2 доби	3-4 доби	≥ 5

Примітка. Результат оцінки тяжкості стану: менше 9 балів вважається за легкий перебіг, від 9 до 16 балів за середньотяжкий перебіг, більше 16 балів за тяжкий перебіг

2.5 Методи статистичного аналізу

Статистична обробка даних та математичний аналіз проводились з використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 13.0 (JPZ8041382130ARCN10-J). У роботі використали методи варіаційної статистики, дисперсійний і кластерний аналіз методом К-середніх, моделі зв'язності. За допомогою тесту Шапіро-Уїлка визначалась нормальність розподілу параметрів і було з'ясовано, що має місце не нормальний розподіл. В подальшому були використані непараметричні методи статистичного аналізу. Результати представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Me [Q25; Q75], а статистичні розбіжності (p) розраховували за методом Манна-Уїтні. Розрахунки відношення шансів (Odd Ratio) використовувались для визначення дихотомічних порівнянь частот у досліджуваних групах.

У роботі також використовували ROC-аналіз та логістично - регресійний аналіз. Важливим кроком дисертаційного дослідження було розробка прогностично валідного рівняння можливого розвитку у дітей раннього віку після перенесеної гострої діареї ФГПР для цього використовували ROC-аналіз з



побудовою ROC-кривих та рівняння множинної логістично - регресійної регресії.

Для аналізу множинної регресії проводився відбір головних ознак віддалених наслідків за допомогою побудови кореляційної матриці й пошуку мультиколінеарних предикторів. Показники, що мали сильний коефіцієнт кореляції $\geq 0,7$ виключали з аналізу у зв'язку з унеможливленням ранжування факторів в наступному.

Наступним кроком було підставляти знайдений фактор в рівняння логістичної регресії і залишали лише ті, які були найбільш інформативними та результати якого в рівнянні регресії дорівнювали $p < 0,05$. Якщо ж результат обраного показника в формулі $p > 0,05$, то прогностична модель недостовірно описує взаємозв'язок між ознаками.

Після формування рівняння застосовували побудову ROC-кривої з аналізом площі під кривою (AUC), це показник прогностичної здатності моделі. Позитивним результатом вважається AUC коефіцієнт, що знаходиться в інтервалі між 0,9 до 1,0, негативним результатом, тобто слабкою моделлю буде інтервал від 0,5 до 0,59.

1. Для розрахунку прогнозування розвитку віддалених наслідків (ФГПР), а саме функціональної діареї після гострої інфекційної діареї застосовували наступну формулу:

$$P = 1/(1+\exp (-x)). \quad (2.1)$$

де: P – імовірність того, що подія відбудеться, показник приймає значення від 0 до 1. Ризик прийнятий за високий, якщо $p > 0,5$;

\exp - математична константа, яка дорівнює 2,71828;

x (рівняння логістичної регресії) = $a_0 + a_1 * y_1 + a_2 * y_2$;

a_0 - значення константи;

a_1, a_2 - коефіцієнт кожного предиктору (першого та другого);

y_1, y_2 – значення першого та другого предиктору.



2. Для розрахунку прогнозування розвитку віддалених наслідків (ФГІР), а саме функціональної діареї після гострої неінфекційної діареї застосовували наступну формулу:

$$P = 1/(1+\exp(-x)) \quad (2.2)$$

де: P – імовірність того, що подія відбудеться, показник приймає значення від 0 до 1. Ризик прийнятий за високий, якщо $p > 0,5$;

\exp - математична константа, яка дорівнює 2,71828;

x (рівняння логістичної регресії) = $a_0 + a_1*y_1 + a_2*y_2$;

a_0 - значення константи;

a_1, a_2, a_3 - коефіцієнт кожного предиктору (першого, другого та третього);

y_1, y_2 – значення першого, другого предикторів.

Високу вірогідність настання події в майбутньому буде вважали коли значення $P > 0,5$, в протилежному випадку - подія не очікується.



РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ГОСТРОЇ ІНФЕКЦІЙНОЇ ТА НЕІНФЕКЦІЙНОЇ ДІАРЕЇ ТА КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ ПРИЧИН ГОСТРИХ ДІАРЕЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ В ІНФЕКЦІЙНЕ ВІДДІЛЕННЯ

На наступному етапі роботи за допомогою кластерного аналізу провели класифікацію клініко-лабораторних показників дітей віком від 6 до 24 місяців із гострою діареєю та на засадах одержаної інформації уточнити належність хворих з невизначеним діагнозом до інфекційних або неінфекційних хвороб кишечника.

До основної групи дослідження увійшло 65 дітей (39 хлопчиків і 26 дівчинки) з вичерпною інформацією щодо даних клініко-лабораторного досліджень. Серед обстежених було 49 дітей віком 6–11 місяців, 9 осіб у віці 12–18 місяців і ще 7 хворих були у віці 19–24 місяці.

Усім госпіталізованим хворим виконали комплексне клініко-лабораторне дослідження, яке передбачало загальні аналізи крові та сечі, біохімічні тести, мікроскопічне дослідження калу. Здійснили дослідження для виявлення бактеріальних, вірусних і паразитарних патогенів діареї, токсинів А/В *Clostridium difficile*. Серед копрологічних досліджень приділили увагу дослідженню ФКП у дітей молодшої вікової групи, референтні значення були сформовані за результатами даних контрольної групи та РС в стільці.

У роботі використали методи системних досліджень, а саме кластерний аналіз методом К-середніх з розрахунком моделей зв'язності, коли із загальної сукупності елементів відокремлюються сукупності споріднених, тобто відповідаючих завданям ознакам, множини (кластери). Особливістю дослідження були умови певної клінічної невизначеності у роботі з групою хворих, діагноз яких в стаціонарі був сформульований як діарея невизначеної етіології.

Висловили припущення, що володіючи класифікаційними ознаками бактеріальних, вірусних, паразитарних діарей та симптоматичної



6903924111488283

(парентеральної) діареї, можна відокремити групу хворих, які об'єднані спільними рисами гострої функціональної неінфекційної діареї.

За даними лікувального закладу, 65 дітей поділили на клінічні групи за встановленим в історіях хвороб діагнозами.

3.1 Узагальнююча характеристика дітей з гострою діареєю відповідно до їх клінічних та клініко-лабораторних показників

Характеристика груп пацієнтів за показниками лабораторних методів дослідження надані в таблицях 3.1, 3.2, 3.3, 3.4.

Проведений статистичний аналіз гематологічних показників крові (гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник, лейкоцити, еозинофіли та ШОЕ) дітей, які перебували на лікуванні з гострою діареєю, не показав статистично значимої різниці серед досліджуваних груп на момент їх перебування в стаціонарі ($p > 0,05$). Як ми вважали, для порівняння обрані найбільш чутливі та специфічні показники периферичної крові. Отримані дані представлені у таблиці 3.1.



Таблиця 3.1 - Гематологічні показники у порівнянні між групами, Ме [Q25; Q75]

Групи дітей	n	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, клітин/л	Кольоровий показник, пг	Лейкоцити, *10 ⁹ клітин/л	Еозинофіли, %	ШОЕ, мм/год
ГГЕ бактеріальної етіології	14	111 [104; 127]	3,8 [3,5; 4,2]	0,93 [0,90; 0,94]	9,1 [6,4; 11]	2 [1;4]	4 [4;31]
Ротавірусний ГГЕ	13	117 [114; 124]	4,0 [3,7; 4,6]	0,92 [0,92; 0,93]	7,2 [5,1; 10,8]	0 [0;2]	8 [6,23]
Діарея невстановленої етіології	25	115 [109; 126]	3,8 [3,6; 4,2]	0,92 [0,91; 0,93]	7,0 [4,5; 9,0]	1 [0;2]	8 [5;13]
Симптоматична (парентеральна) діарея	11	108 [102; 111]	3,6 [3,5; 3,7]	0,90 [0,89; 0,93]	4,65 [3,5; 7,0]	0,5 [0;1]	7,5 [4;15]
Лямбліоз	2	106,5 [103; 110]	3,5 [3,4; 3,6]	0,91 [0,90; 0,92]	6,4 [3,6; 9,2]	0 [0;1]	18 [14; 22]

На таблиці 3.1 наведені гематологічні показники дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні з гострою діареєю. Як ми вважали, для порівняння обрані найбільш чутливі та специфічні показники периферичної крові. За вищенаведеними даними статистично достовірної різниці показників крові не спостерігається між жодними групами пацієнтів, та, навіть, із референтними значення контрольної групи.



6903924111488283

Таблиця 3.2 - Сироваткові електроліти крові у дітей з гострими діареями,

Ме [Q25; Q75]

Групи дітей	n	K ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	Cl ⁻ , ммоль/л
ГГЕ бактеріальної етіології	14	4,35 [4,16;4,53]	136 [135;140]	105 [102;109]
Ротавірусний ГГЕ	13	4,36 [3,96;4,86]	137 [134;139]	106,5 [105;110]
Діарея невстановленої етіології	25	4,64 [4,51;4,72]	139,31 [138;141]	106,15 [104;109]
Симптоматична (парентеральна) діарея	11	4,36 [4,08;4,76]	138,5 [134,5;140,5]	106 [105;108]
Лямбліоз	2	4,58 [4,49;4,67]	139,5 [138;141]	109,5 [109;110]

Як свідчать дані, наведені у таблиці 3.3, змін електролітного стану периферичної крові у дітей з гострою діареєю не спостерігалось. Це свідчить про те, що батьки вчасно звернулись за допомогою до стаціонару ще до розвитку критичного електролітного дисбалансу та про обізнаність батьків в долікарняній допомозі з використання розчинів для оральної регідратації.

Таблиця 3.3 - Бальна оцінка загального стану та тяжкості діареї за шкалами Кларка та Везикарі, Ме [Q25; Q75]

Групи дітей	n	Шкала Везикарі, бали	Шкала Кларка, бали
ГГЕ бактеріальної етіології	14	8 [8; 10]	9 [8; 11]
Ротавірусний ГГЕ	13	11 [10; 14]	9 [8; 10]
Діарея невстановленої етіології	25	9 [8; 11]	8 [8; 9]
Симптоматична (парентеральна) діарея	11	6 [4; 8]	8 [4; 10]
Лямбліоз	2	7 [7; 7]	5 [5; 5]



На таблиці 3.3 наведені порівняльні дані загального стану та тяжкості гострої діареї у дітей у групах дослідження. Прослідковується чітка тенденція у групи хворих з парентеральною діареєю, та діареєю невстановленої етіології, які демонструють значні коливання тяжкості захворювання.

Таблиця 3.4 - Оцінка фекалій за Бристольською шкалою у дітей з гострими діареями, Me [Q25;75]

Групи дітей	n	Бристольська шкала, бали, Me
ГГЕ бактеріальної етіології	14	5 [4; 6]
Ротавірусний ГГЕ	13	5 [4; 5]
Діарея невстановленої етіології	25	5 [4; 5]
Симптоматична (парентеральна) діарея	11	4 [4; 5]
Лямбліоз	2	4 [4; 5]
Контрольна група	31	4 [4; 5]

За допомогою Бристольської шкали проведено бальну оцінку, яка дозволила класифікувати форму та консистенцію стільця дітей відповідно вмісту води, що має важливе значення для інтерпретації даних копрологічних досліджень. Як свідчить таблиця 3.4 обстежені діти мали майже однакові показники вмісту рідини, що дозволило у наступному провести порівняльні характеристики хворих за біохімічними лабораторними показниками стільця.



Таблиця 3.5 - Копрологічні показники у групах дослідження

Групи дітей	n	рН,			Нейтральний жир	Слиз
		≥6,7	6,8-7,6	≤8		
ГГЕ бактеріальної етіології	14	64%,	29%,	7%	21%	43%
Ротавірусний ГГЕ	13	54%,	31%,	15%	23%	54%
Діарея нествановленої етіології	25	56%,	28%,	20%	16%	36%
Симптоматична «парентеральна» діарея	11	27%,	36,7%,	27%	27%	27%
Лямбліоз	2	100%			50%	50%

Показники, наведені в таблиці 3.5, характеризувались значною мінливістю і мали лише тенденцію до більш лужної реакції стільця в групі симптоматичної («парентеральної») діареї, що поєднувалось з незначним вмістом слизу.

Взагалі порівняння більшості клінічних та клініко-лабораторних показників виявило лише тенденції до відмінностей, неспроможних надати достатню інформацію при наступному проведенні кластерного аналізу задля остаточного формування груп порівняння для дослідження особливостей інфекційних та неінфекційних діарей. Тому ми обмежили кількість можливих таксономічних ознак показниками мікробіологічного, вірусологічного, паразитологічного досліджень, показників загального токсикозу та запалення (ШОЕ, гемоглобін, наявність лихоманки) та показників стану кишечника (ФКП, РС) в остаточному формуванні груп порівняння за принципом класифікації – кластерним аналізом.

До групи з бактеріальним гастроентеритом увійшло 14 дітей (МКХ-10 A04). Клінічна картина в 13 із них характеризувалася загальним інтоксикаційним синдромом, лихоманкою у 13 малюків, блюванням 3–5 разів на день у 9 осіб. У всіх дітей була діарея з послабленням як вдень, так і вночі до 4–8 разів на добу протягом не менше ніж 2 діб. У результаті мікробіологічного дослідження в 7



хворих виділили *Campilobacter jejuni*, у 2 – *Escherichia coli* O-18, в 1 – *Escherichia coli* O-44, у 2 – *Salmonella enteritidis*, в 1 пацієнта – *Yersinia enterocolitica*. Підвищений вміст токсинів *Clostridium difficile* та гемоглобіну людини в випорожненнях виявлено не було. За запропонованим дизайном у дітей були досліджені гематологічні та копрологічні показники.

Гострий ротавірусний гастроентерит був виявлений у 13 дітей (МКХ-10 A08.0). Клінічна картина у всіх хворих характеризувалася загальним інтоксикаційним синдромом, у 12 визначили лихоманку, у 6 хворих блювання 2–5 разів на день. У всіх дітей випорожнення були водянистими, без домішок крові до 8 разів на добу і тривали більш ніж 2 дні. Тести на бактеріальні кишкові збудники, антиген-аденовірусу, паразити, клостридіальні токсини, гемоглобін людини були негативними.

До групи симптоматичної (парентеральної) діареї (МКХ-10 K59.1) були залучені 11 хворих. У дітей цієї групи спостерігали помірну діарею. Супутню лихоманку та блювання зафіксували у 6 малюків. Хворі цієї групи на тлі діареї мали вірусні та бактеріальні позакишкові захворювання: 3 пацієнтів гострий середній отит, 3 - позагоспітальну пневмонію, одна дитина хворіла на пієлонефрит та 4 на вірусно-бактеріальний риносинусит. У жодного з них не було отримано позитивних копрологічних тестів на бактеріальні, вірусні або паразитарні патогени, токсини *Clostridium difficile* або підвищений вміст Hb у випорожненнях.

В окрему групу було виділено 2 хворих із лямбліозом (МКХ-10 A07.1), який був встановлений за результатом виявлення вегетуючих *Giardia lamblia*. Перебіг діареї у дітей характеризувався відсутністю блювоти, лихоманки, але неінвазивна за характером діарея була доволі тяжка, що й зумовило госпіталізацію.

Найбільшу групу дослідження склали 25 пацієнта, діагноз яких був невизначений, тому що встановити чинники діареї не вдалося. Цих хворих віднесли до групи хворих з невстановленою причиною гострої діареї (МКХ-10 A09). Припущення, що ця група неоднорідна та складається з декількох різних



6903924111488283

за етіологією нозологічних форм, було підтверджене варіабельністю перебігу хвороби за тяжкістю, кишковими та поза кишковими симптомами. Водночас копрологічні показники ФКП та РС нагадували такі як при інфекційній так і при симптоматичній діареї (таблиця 3.6).

3.2 Оцінка лабораторних досліджень фекального кальпротектину та редукуючих субстанцій

Таблиця 3.6 - Копрологічні показники у дітей з діарейним синдромом різних груп та здорових дітей, Ме [Q25; Q75]

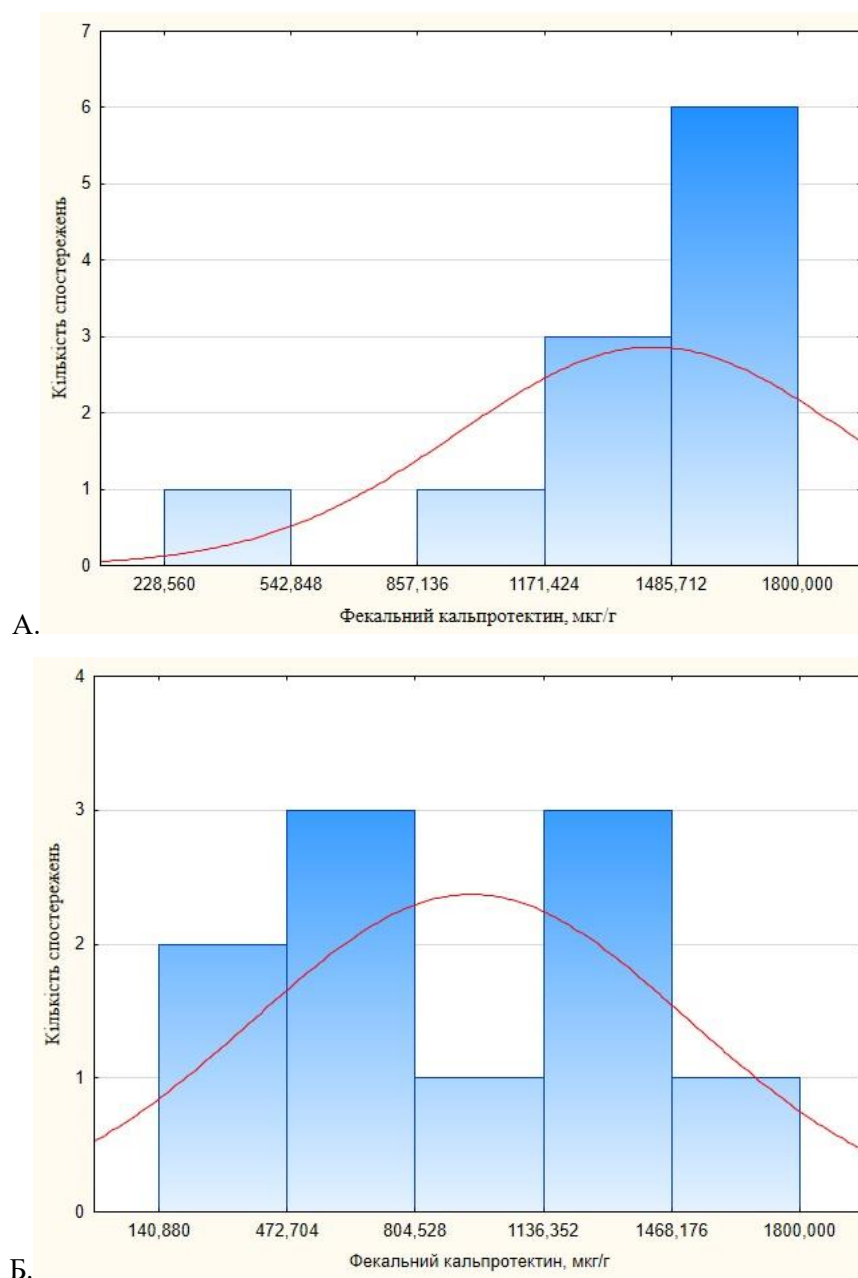
Групи дітей	n	Фекальний кальпротектин, мкг/г	p	Редукуючі субстанції, %	p
Бактеріальний ГГЕ	14	1486,9 [1285,7; 1800,0]*	0,0038	0,50 [0,25; 2,00]*	0,0001
Ротавірусний ГГЕ	13	880,4 [610,9; 1415,6]*	0,0499	0,50 [0,4; 0,5]*	0,00007
Симптоматична діарея на тлі некишкових хвороб	11	443,9 [284,9; 743,1]	0,5365	0,35 [0,10; 0,50]	0,1135
Лямбліоз	2	259,6 [172,3; 346,9]	-	1,15 [0,3; 2,0]*	-
Діарея невстановленої етіології	25	730,2 [416,4; 1232,8]	0,0327	0,50 [0,25; 0,65]*	0,0001
Здорові діти	31	422,9 [226,4; 1321,9]	-	0,01 [0,01; 0,05]	-

Примітка: * $p < 0,05$ відносно групи контролю.



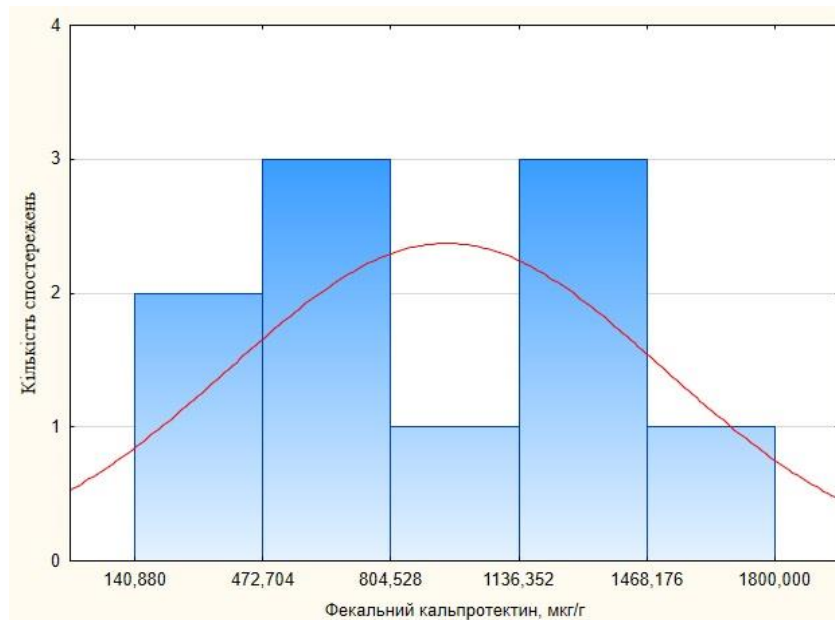
В таблиці 3.6, де наведені показники ФКП і РС у дітей із гострою діареєю видно, що найвищі показники ФКП встановлені у хворих на інфекційні захворювання бактеріальної та вірусної етіології. Цим пацієнтам властиві також ознаки мальабсорбції вуглеводів, що підтверджено підвищеною концентрацією РС у діарейних випорожненнях. Концентрація ФКП у дітей із симптоматичною діареєю та лямбліозом відповідала показникам контрольної групи, хоча хворі на лямбліоз мали ознаки мальабсорбції вуглеводів з підвищенням РС.

Характер значної варіабельності показників ФКП ілюструють гістограми, наведені на рисунку 3.1.

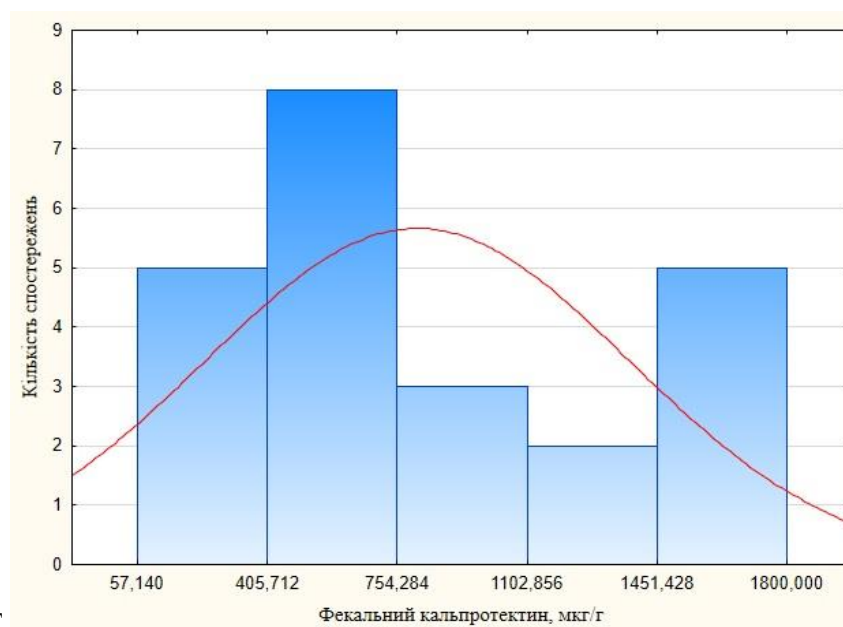




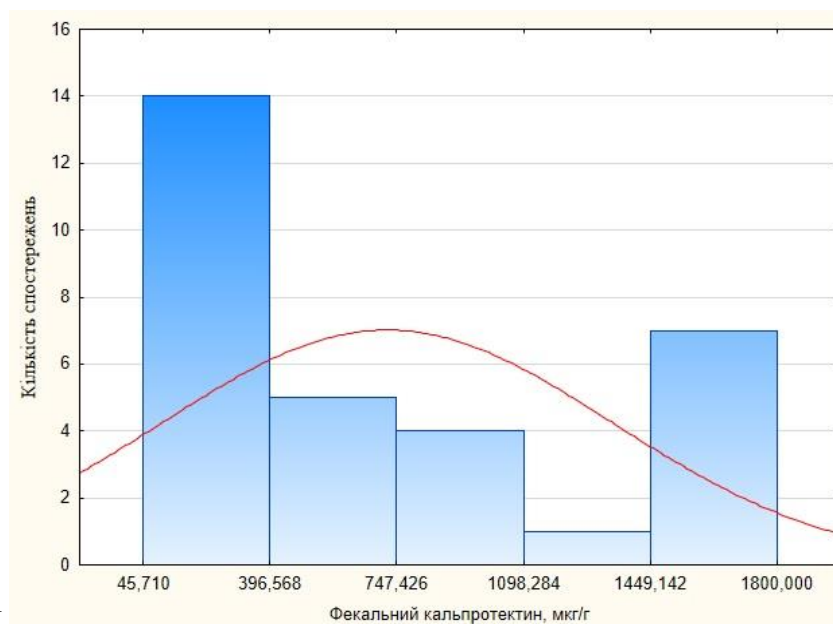
6903924111488283



В.



Г.



Д.

Примітки: А - Бактеріальний ГГЕ, Б - Вірусний (ротавірусний) ГГЕ, В – Симптоматична (парентеральна) діарея, Г- Діарея невстановленої етіології, Д - Контрольна група дітей

Рисунок 3.1 - Гістограми показників ФКП (вісь Х), відносних частот (вісь Y) та лінії ексцесу/асиметрії статистичного розподілення у групах спостереження.

На рис. 3.1 наведені гістограми розподілу величин ФКП у пацієнтів, що зіставленні між групами і порівняно з показниками дітей контрольної групи. Отже, за даними, що наведені на рис. 3.1, показники ФКП дітей з симптоматичною діареєю відповідають контрольним із характерним групуванням (лівобічна асиметрія) значень в інтервалі нормальних референтних показників (<500 мкг/г).

Показники груп ГГЕ бактеріальної та вірусної етіології відповідають істотній правобічній асиметрії, тобто значущо підвищеним або «запальним» значенням ФКП. Група хворих із діареєю невстановленої етіології характеризуються «двогорбим» полігоном розподілу частот із двома максимумами – в межах нормальних та істотно підвищених значень.



3.3 Кластерний аналіз лабораторних та клінічних показників

В результаті математичного аналізу історій хвороб дітей з так званою діареєю невстановленої етіології встановили, що найчастіше (у 12 із 25) у дітей із попереднім висновком про діарею невстановленої етіології спостерігали поєднання діареї з лихоманкою на тлі підвищених значень ФКП і РС. За аналогією з ознаками хворих із клінічно підтвердженим ГГЕ бактеріальної або вірусної етіології, діагноз цих хворих визначали як «високоімовірний ГГЕ вірусної або бактеріальної природи». Вони склали 21,4 % від загальної кількості усіх досліджень випадків діареї.

У 4 (7,1 %) дітей на тлі нормальних показників ФКП, незначної субфебрильної лихоманки не вище $37,5^{\circ}\text{C}$, яку пояснили особливістю реактивності маленької дитини при виникненні кишкової дисфункції, спостерігали значуще підвищенні рівня РС. Це дало підстави віднести їх до тих хворих, які мали механізм осмотичної діареї з суттєвою ізольованою мальабсорбцією вуглеводів та/або харчовим перенавантаженням вуглеводами за типом розвитку Toddler's diarrhea.

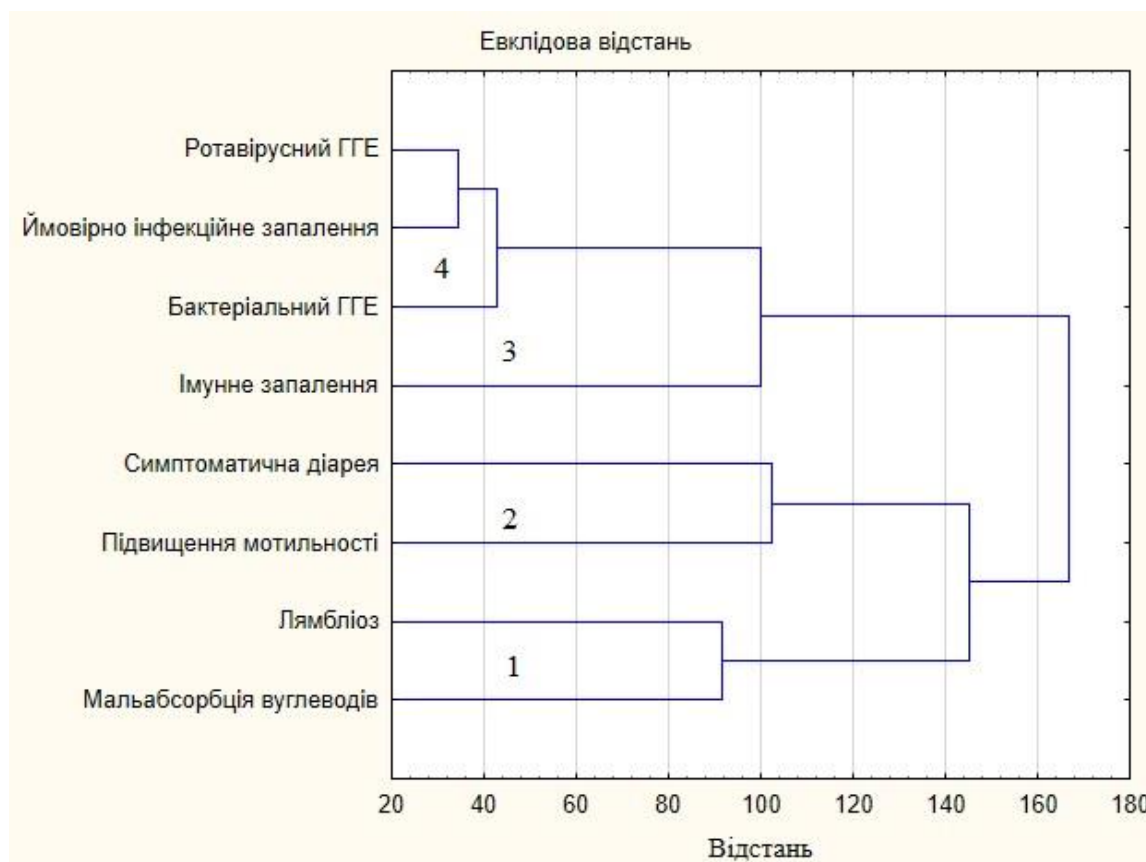
Ще 4 (7,1 %) пацієнти з гострою діареєю невстановленої етіології мали нормальні показники ФКП і РС, тому їх визначили як тих, хто має передусім моторні (гіпермотильні) порушення внаслідок підвищеної швидкості проходження хімусу через кишківник.

Врешті у 3 (5,4 %) дітей із нормальною температурою тіла виявили істотно підвищені показники ФКП на тлі нормальних РС і ШОЕ. Треба додати, що у 2 дітей на момент дослідження були ознаки atopічного дерматиту. У цих малюків припустили неінфекційне запалення кишечника низького ступеня активності як наслідок імунопатологічного ураження на тлі харчової алергії.

Для підтвердження об'єктивної відповідності хворих названим причинам гострої діареї весь клінічний матеріал поділили за визначеними нами 8 гіпотетичними різновидами діареї. Виконали багатофакторний статистичний аналіз, в який включили частоти (%) наявних у дітей клінічних симптомів (блювання, гіпертермії, підвищення ШОЕ, зниження вмісту Нв крові до ступеня



анемії) та значення копрологічних маркерів стану кишечника (ФКП і РС). Етапи дисперсійного та кластерного аналізів наведено в таблицях 3.7, 3.8 та на рис. 3.2.



Примітка: 1 - кластер підвищення осмолярності вмісту кишечника, 2 - кластер кишкової гіпермотильності, 3 - кластер стану неінфекційного запалення кишечника алергічної або імунної природи, 4 - кластер інфекційних уражень (наявних або високоїмовірних) вірусної або бактеріальної природи

Рисунок 3.2 - Кластерна дендрограма, де вісь X відповідає щільності (евклідовим відстаням) при формуванні клінічних сукупностей, вісь Y – розглянуті клінічні стани.

За результатами проведеного системного аналізу підтверджено існування що найменше 4 груп причин гострої діареї у дітей віком 6 – 24 місяця, госпіталізованих у дитячий діагностично-лікувальний стаціонар.

Перший кластер об'єднує групу випадків діарей, які містять головну ознаку – стан накопичення у кишковому вмісті редуруючих субстанцій (РС), як



важливої причини осмотичної діареї, що найбільш вірогідно виникає при порушенні засвоєння вуглеводів або при їх надлишковому надходженні.

Цікаво, що до кластеру разом із неінфекційною (осмотичною) діареєю за математичними розрахунками ввійшов лямбліоз кишечника, що повністю доречно. Доведено, що ця інвазія простішими мікроорганізмами ушкоджує, насамперед, поверхневий шар тонкого кишківнику, а саме війчастий його відділ, відповідний за дигестію вуглеводів майже не руйнуючи ентероцити. Такий неочікуваний, але цілком теоретично обґрунтований результат кластеризації кишкових порушень налаштував нас на продовження пошуків класифікації.

Другий кластер створило поєднання двох груп хворих – симптоматичної («парентеральної») діареї й суто діареї, пов'язаної з прискореним проходженням хімусу у кишечнику. Їх об'єднують ознаки помірного кишкового запалення у вигляді незначного підвищенням ФКП та загальні симптоми запального процесу у вогнищах поза кишечником у вигляді лихоманки із підвищенням ШОЕ. Також такі хворі демонстрували схильність до анемії (дефіциту гемоглобіну).

Третій та четвертий кластери були щільно пов'язані один з одним і становили блок запальних станів доведеного або високо вірогідного бактеріального, вірусного (ротавірусного) та імунного запалення. Їх загальними ознаками були значні підвищення показників ФКП та РС при наявності відомих ознак кишкових інфекцій, як то блювання, лихоманки та прискорення ШОЕ. Щодо висновку про імунний характер запалення, його зроблено на підставі наявності харчової алергії із загостренням atopічного дерматиту в період діареї, пов'язаним з введенням коров'ячого молока, та за умов негативних тестів на інфекційні збудники.

У таблиці 3.7 наведені частоти (%) клінічних і копрологічних симптомів у хворих, відповідно причинам гострої діареї, враховуючи мікробіологічні.



Таблиця 3.7 Клінічні ознаки та їх частота при гострій діареї у дітей в залежності від її причини

Групи хворих в залежності від причини гострої діареї	n	Симптоми та їх частота, %					
		ФКП >500 мкг/г	РС >0,25	Блювання	Лихоманка $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$	Нь <110 г/л	ШОЕ ≥ 10 мм/год.
Бактеріальний ГГЕ	14	93	71	50	50	36	36
Ротавірусний ГГЕ	13	85	92	54	54	23	62
Симптоматична діарея на тлі поза кишкових захворювань	11	45	45	55	73	55	36
Лямбліоз кишечника	2	0	100	0	0	100	100
Високовірогідна інфекційна діарея*	13	100	100	54	62	23	23
Неінфекційна діарея з накопиченням РС*	5	0	100	20	60	60	100
Неінфекційна гіпермотильність кишечника*	4	0	0	0	25	50	25
Неінфекційна діарея з ізольованим підвищенням ФКП*	3	100	0	0	0	33	0

Примітка. * - причини, які визначені при поглибленому дослідженні дітей з «гострою діареєю невстановленої етіології»



Таблиця 3.8. Статистичні внески (F) та їх достовірність (p) використаних симптомів при розрахунках кластерів за даними дисперсійного аналізу

Симптоми	F	p
1. ФКП > 500 мкг/г	35,492	0,002
2. РС > 0,25 %	12,22	0,02
3. Блювання	3,02	0,15
4. Лихоманка $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$	0,54	0,67
5. Нв крові < 110 г/л	4,28	0,09
6. ШОЕ ≥ 10 мм/год.	56,91	0,001

Таким чином, за результатами системного аналізу підтверджено існування та клінічні особливості що найменше 8 груп причин гострої діареї у дітей віком 6 – 24 місяця, госпіталізованих у дитячий діагностично-лікувальний стаціонар. Особливе значення для дослідження мало відокремлення ознак саме гострої неінфекційної діареї з ураженням функції засвоєння вуглеводів, формування ізольованої кишкової гіпермотильності, стану імунного запалення, що дозволяє відокремити неінфекційну (функціональну) діарею від симптоматичної (парентеральної) діареї та кишкових інфекцій бактеріальної, ротавірусної та лямбліозної етіології.

За допомогою проведеного дослідження вдалось відокремити групу хворих дітей з неінфекційною діареєю від випадків інфекційних (бактеріальних, вірусних та високоймовірних інфекційних) діарей, при яких найчастіше спостерігається комплексне підвищення рівнів ФКП, РС та ШОЕ.

Таким чином, було створено принципово важливу для продовження досліджень самостійну групу хворих на гостру неінфекційну діарею, відокремлену з одного боку від симптоматичної («парентеральної») діареї, а з другого від кишкових інфекцій бактеріальної, ротавірусної та лямбліозної етіології. Новий розподіл хворих на групи дослідження, які використані в наших



подальших дослідженнях (Experienced vs. Raw), дозволив більш ґрунтовно охарактеризувати клініко-лабораторні ознаки, які відповідають неінфекційній діареї дітей молодшої вікової групи.

Резюме розділу

Доведено, що більшість дітей у стаціонарі отримували антибіотики, але тільки у 27 (41,5 %) випадків встановлена істинно інфекційну етіологію гострої діареї, частина пацієнтів мали високо вірогідну інфекційну етіологію ГГЕ 13 (20 %). У 25 (38,5 %) пацієнтів були епізоди неінфекційної діареї. Так 5 (20 %) з групи пацієнтів з невстановленим етіологічним чинником діарея спричинена підвищенням вмісту вуглеводів у випорожненнях, тобто високою осмотичністю хімусу в разі дисахаридазної недостатності та/або внаслідок харчового перевантаження вуглеводами. Ще у 4 (16 %) хворих кишкова гіпермотильність пояснена не була, але за ознаками може бути схожа на синдром подразненого кишечника без суттєвих загальних ознак запалення та/або підвищення осмотичності вмісту. Кластерний аналіз відокремив і 3 (12 %) хворих із неінфекційною діареєю, яким притаманні лише істотно підвищені показники ФКП, що може відповідати алергічному або імунному запаленню кишечника з лейкоцитарною інфільтрацією слизової кишківника. Отже, хворі молодшого дитячого віку, які госпіталізовані у стаціонар із гострою діареєю невстановленої етіології, в результаті математичного аналізу їх клінічних ознак ввійшли в 4 кластери: інфекційних уражень вірусної або бактеріальної природи (наявних або з високою імовірністю); гіперосмолярності вмісту кишечника на тлі мальабсорбції вуглеводів; кишкової гіпермотильності; стану неінфекційного запалення кишечника (алергічної або імунної природи).

За результатами дослідження, відсутність позитивних результатів мікробіологічних тестів не виключає інфекційне захворювання. Серед дітей із невстановленими причинами діареї є хворі з функціональними розладами кишечника. Оцінювання комбінації симптомів лихоманки, блювання, анемії, прискореної ШОЕ, значень фекального кальпротектину та вуглеводів у



6903924111488283

випорожненнях, враховуючи результати бактеріологічних і вірусологічних тестів, може підвищити рівень діагностики інфекційних або неінфекційних діарей.

Дані розділу представлені в статті [177] та 6 тезах.



РОЗДІЛ 4

ФЕКАЛЬНІ КОНЦЕНТРАЦІЇ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ ТА КОРОТКОЛАНЦЮГОВИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА НЕІНФЕКЦІЙНИХ ДІАРЕЯХ

Остаточне формування «experienced» груп дослідження після проведеного кластерного аналізу дозволило перейти до наступного етапу роботи, щоб встановити нові інформативні показники стану кишечника, які б дали змогу зрозуміти механізми розвитку різних за походженням діарей дітей раннього віку та обрати засоби прогнозу та їх попередження.

Для цього в обстеження залучили 50 дітей, які пройшли етап кластеризації, який дозволив сформувати групи порівняння, включно із вперше сформованою групою неінфекційної (функціональної) діареї. Діареї з лямбліозом, як мало численну групу та дітей, кластерний діагноз інфекційної діареї не був підтверджений мікробіологічними дослідженнями, з дослідження було виключено.

Визначали кількісний вміст МК та КЛЖК у калі, порівнюючи показники клінічних груп між собою та з контрольною групою ($n = 31$). Групи дослідження склали:

- I група – бактеріальний ГГЕ ($n = 14$ хворих);
- II група – ротавірусний ГГЕ ($n = 13$ хворих);
- III група – неінфекційна (функціональна) діареї, яка об'єднувала функціональні порушення моторики кишечника та мальабсорбції вуглеводів ($n = 12$ хворих);
- IV група – симптоматична («парентеральна») діарея ($n = 11$ хворих).

Дослідження кількісного фекального вмісту оцтової, пропіонової та масляної кислот, які відносяться до КЛЖК і є низькомолекулярними метаболітами анаеробних кишкових мікроорганізмів, було необхідно для загальної оцінки функціонального стану кишкового мікробіому, як важливої особливості інфекційної або неінфекційної діареї.

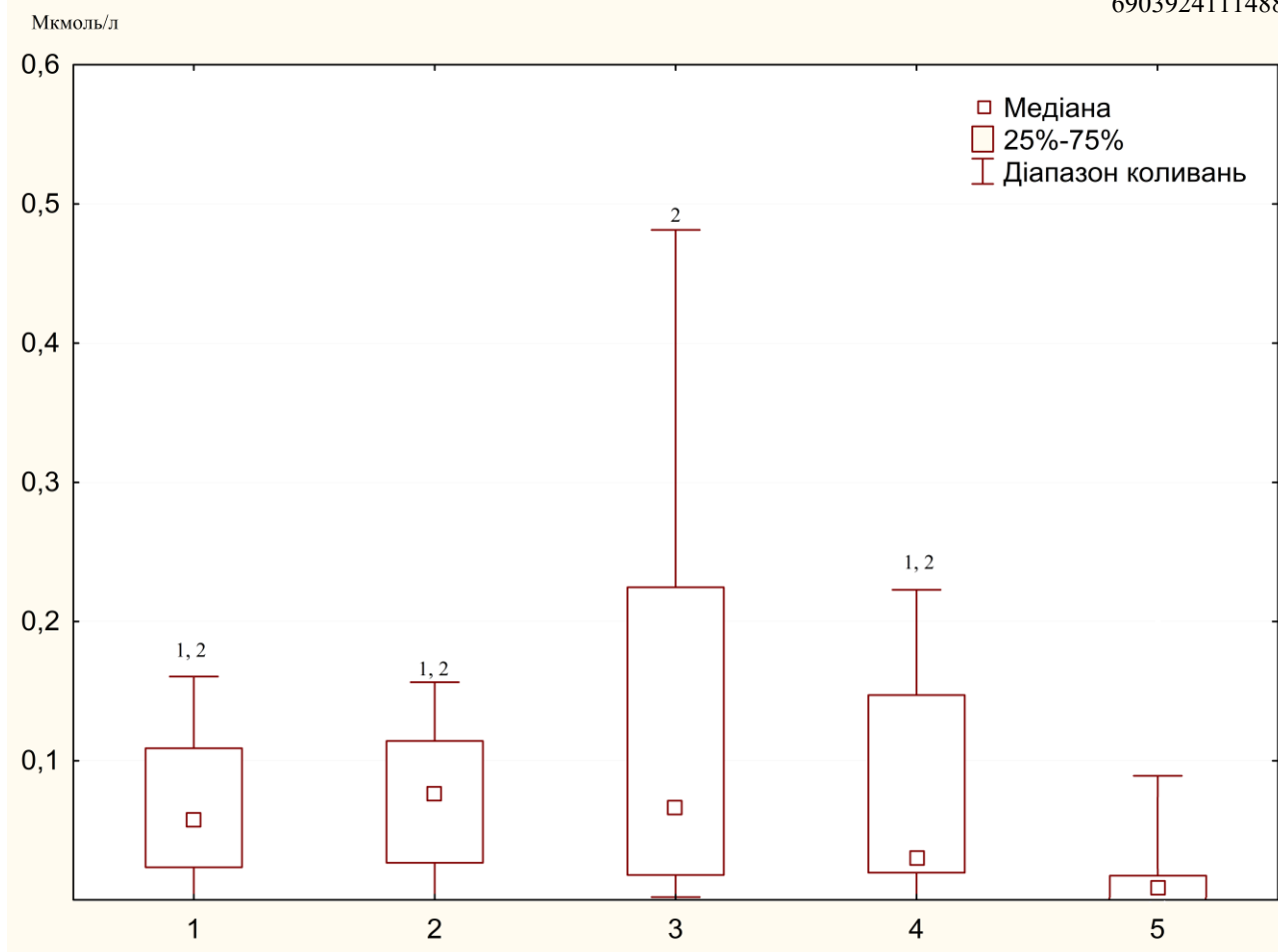


6903924111488283

Додатково, дослідження включило визначення фекального вмісту молочної кислоти, як найменш дослідженого копрологічного показника у дітей молодшого віку, розширюючи розуміння комплексного стану кишечника.

4.1 Оцінка лабораторних досліджень визначення фекальної концентрації молочної кислоти

За результатами проведеного дослідження, які представлені на рис. 4.1, було встановлено, що у дітей I та II груп з інфекційними (бактеріальною або ротавірусною) діареями показники МК дорівнювали 0,051 [0,023; 0,106] мкмоль/л та 0,087 [0,0329; 0,1148] мкмоль/л відповідно. У випорожненнях дітей із неінфекційною діареєю (III група), вміст МК була дещо вищим за вмістом у порівнянні із пацієнтами з гострими інфекційними діареями і становив пацієнтів з гострою неінфекційною функціональною діареєю і становила 0,067 [0,018; 0,220] мкмоль/л, та статистично значимо відрізнялась в порівнянні з даними пацієнтів з діареями інших груп ($p < 0,05$). Вміст МК в випорожненнях дітей IV групи з парентеральною діареєю становив найнижчий рівень 0,020 [0,0098; 0,148] мкмоль/л, але не мав статистично значимої різниці у порівнянні з пацієнтами I та II дослідних груп. В той же час встановлено, що у дітей групи контролю рівні МК були майже на рівні нульових значень, дорівнювали 0,0006 [0,00003; 0,0170] мкмоль/л та статистично відрізнялись від показників усіх досліджуваних груп.



Примітка: 1 - $p < 0,05$ – статистично значима різниця показників у хворих всіх груп у порівнянні з 3 групою. 2 - $p < 0,01$ статистично значима різниця показників всіх груп у порівнянні з групою контролю. Групи: 1 - бактеріальний гастроентерит, 2 – ротавірусний гастроентерит, 3 – функціональна діарея, 4 – симптоматична (парентеральна) діарея, 5 – контрольна група

Рисунок 4.1 - Вміст МК в стільці у дітей госпіталізованих в діагностичний стаціонар з діареєю різної етіології та у групі контролю.

Як встановили результати дослідження, концентрація МК у випорожненнях дітей була найнижчою у порівнянні з КЛЖК, що були обрані для дослідження. Отримані результати показали статистично значиму різницю показників серед груп пацієнтів з діареєю у порівнянні з контрольною групою здорових дітей (у всіх випадках $p < 0,05$ і менше). Результати представлені у таблиці 4.1.



Таблиця 4.1 - Визначення концентрації МК в калі у порівнянні зі значеннями контрольної групи, Me [Q25; Q75]

Групи дослідження	Концентрація молочної кислоти, мкмоль/л	p, значення
I група (бактеріальний ГГЕ), n=14	0,051 [0,023; 0,106]	p=0,003554
II група (ротавірусний ГГЕ), n=13	0,087 [0,0329; 0,1148]	p=0,000509
III група (неінфекційна діарея), n=12	0,067 [0,018; 0,220]	p=0,000245
IV група (парентеральна діарея), n=11	0,020 [0,0098; 0,148]	p<0,01
Контрольна група, n=31	0,0006 [0,00003; 0,0170]	-

Примітка: - $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм Манна-Уїтні у порівнянні з групою контролю

Ці результати наголошують на важливості подальшого вивчення механізмів накопичення МК та його можливих наслідків для функціонування кишкового тракту в ранньому віці. Додатково, такі висновки створюють підґрунтя для розробки ефективних стратегій лікування та профілактики захворювань шлунково-кишкового тракту у цієї групи пацієнтів.

4.2 Оцінка лабораторних досліджень визначення фекальної концентрації коротколанцюгових жирних кислот

Результати проведеного хроматографічного дослідження фекальних концентрацій КЛЖК у дітей раннього віку, які захворіли на гострою діарею, розкривають наявний дефіцит усіх КЛЖК, який тим не менш залежив від конкретного етіологічного чинника.



На відміну від МК, важливою особливістю КЛЖК було переважання їхнього вмісту в контрольній групі над показниками груп спостереження. Концентрації КЛЖК (оцтова, пропіонова, масляна кислота) у дітей раннього віку з гострою діареєю, що були отримані протягом дослідження представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 Концентрації коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку з гострою діареєю, Ме [Q25; Q75]

Групи дослідження	Оцтова кислота, мкмоль/л	Пропіонова кислота, мкмоль/л	Масляна(бутират) кислота, мкмоль/л
I група (бактеріальний ГГЕ), n=14	199,6 [78,3; 382,8]* **	3,40 [2,02; 7,97]*	0,99 [0,78; 2,74]*
II група (ротавірусний ГГЕ), n=13	265,9 [90,0; 401,3]* **	2,25 [1,62;35,97]*	0,87 [0,72; 3,18]*
III група (неінфекційна діарея), n=12	407,0 [232,2; 803,7]*	6,28 [1,75; 57,87]*	1,39 [0,72; 8,69]*
IV група (парентеральна діарея), n=11	103,8 [64,6; 518,8]*	1,33 [0,50; 2,44]*	0,81 [0,70; 11,82]*
Контрольна група, n=31	670,0 [501,0; 765,9]	12,9 [7,1; 20,7]	64,7 [30,2; 89,9]

Примітка :* $p < 0,05$ – достовірна різниця показника за критерієм Манна-Уїтні порівняно з групою контролю

** $p < 0,05$ – достовірна різниця показника з групою ОК

Аналізуючи фекальні концентрації КЛЖК, отриманих протягом дослідження, було визначено статистично значиме переважання їх вмісту в контрольній групі над показниками інших груп спостереження ($p < 0,05$).

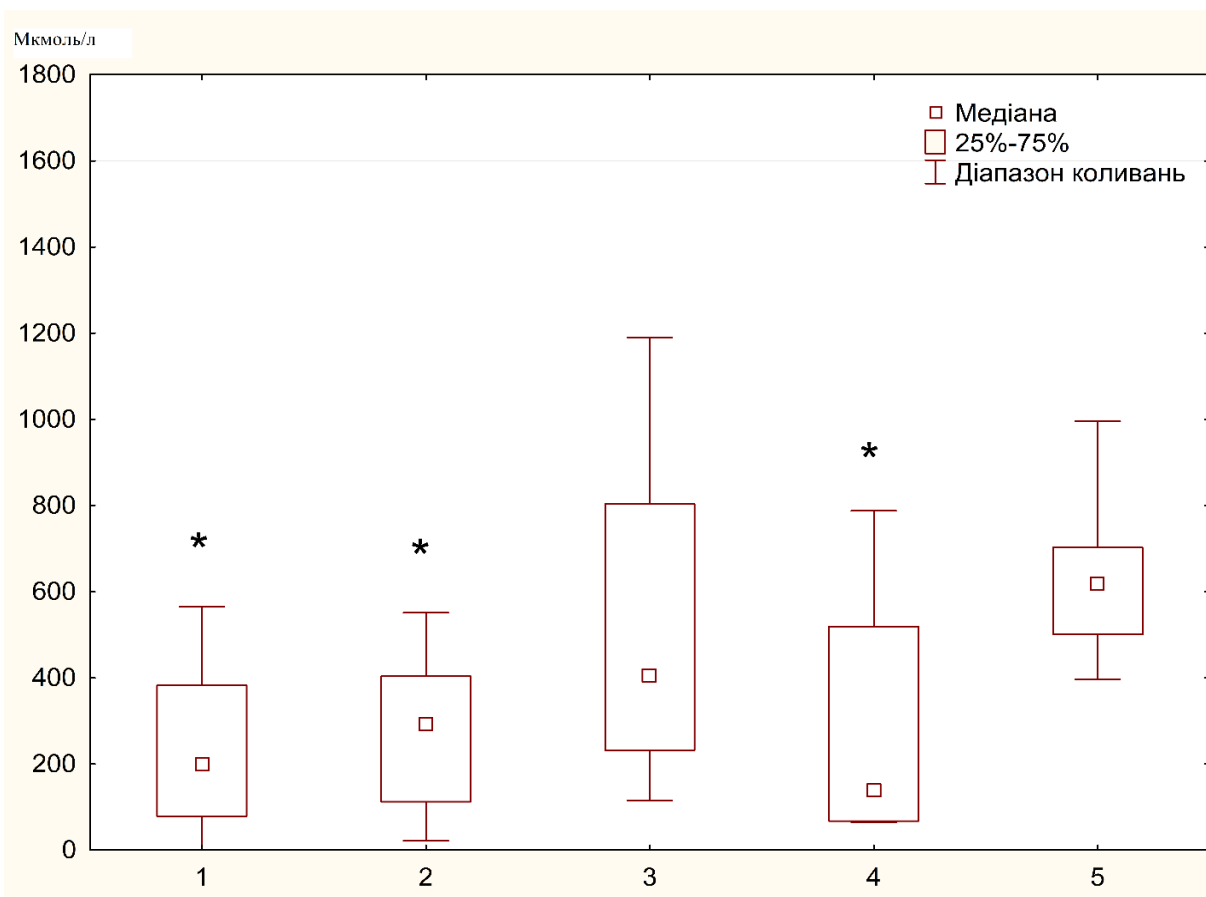
Концентрації ОК у I, II та IV групах, відповідно встановили 199,6 [78,3; 382,8] мкмоль/л; 265,9 [90,0; 401,3] мкмоль/л; 103,8 [64,6; 518,8] мкмоль/л, що



статистично достовірно були меншими ($p < 0,05$), у порівнянні зі значеннями, отриманими у пацієнтів контрольної групи.

Так, у пацієнтів I групи з бактеріальним ГГЕ спостерігається зниження рівню ОК майже в три рази та II групи при ротавірусному ГГЕ в два рази у порівнянні з рівнями оцтової кислоти у групі контролю в яких медіана значень ОК становила 670,0 [501,0; 765,9] мкмоль/л.

Особливої уваги заслуговує визначення концентрації ОК у пацієнтів III групи з неінфекційною (функціональною) діареєю, де вміст ОК становив 407,0 [232,2; 803,7] мкмоль/л. Цей показник, майже дорівнював показникам дітей контрольної групи - 670,0 [501,0; 765,9] мкмоль/л (рис.4.2) і був достовірно ($p < 0,05$) вищим за показники «інфекційних» діарей (таблиця 4.2).



Примітка:* - $p < 0,05$ – статистично значима вірогідність розбіжності із контролем.

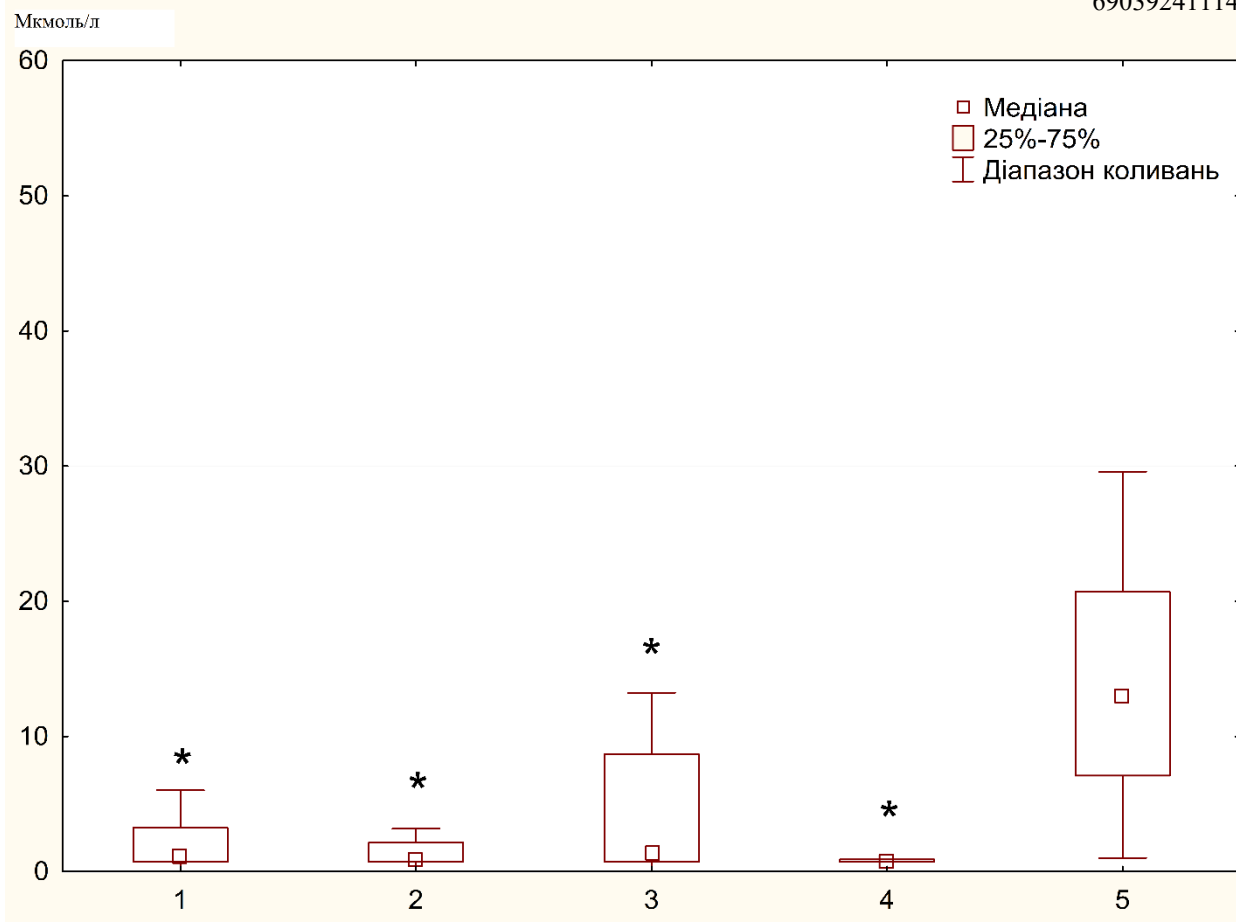
1 - бактеріальний гастроентерит, 2 – ротавірусний гастроентерит, 3 – функціональна діарея, 4 – симптоматична (парентеральна) діарея, 5 – контрольна група

Рисунок 4.2 - Вміст оцтової кислоти у стільці



Найбільших змін у випорожненнях дітей молодшої вікової групи при розвитку гострої діареї зазнали ПК і БК. Спостерігалось суттєве зниження їх концентрацій у фекаліях усіх груп хворих дітей у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$), хоча варіабельність показників у дітей з функціональною неінфекційною діареєю значно перевищувала варіабельність показників бактеріальної, вірусної та симптоматичної діарей. Їх концентрація була дещо знижена у зазначених групах порівняно з рівнем ПК 12,9 [7,1; 20,7] мкмоль/л і БК 64,7 [30,2; 89,9] мкмоль/л у дітей контрольної групи. Треба відзначити, що у пацієнтів III групи дослідження виявлена також значна варіабельність показників (Рис 4.3).

При порівняльному аналізі груп було встановлено, що суттєві відмінності зазнала концентрація пропіонової кислоти у фекаліях груп дітей з інфекційною (I та II групи) та парентеральною (IV група) діареями ($p < 0,05$). Так, при бактеріальному та ротавірусному ГГЕ рівні ПК були майже в 6 разів нижчими у порівнянні з рівнями ПК у пацієнтів контрольної групи й дорівнювали 3,40 [2,02; 7,97] мкмоль/л та 2,25 [1,62; 35,97] мкмоль/л та, відповідно, 12,9 [7,1; 20,7] мкмоль/л.



Примітка: * - $p < 0,05$ – вірогідність розбіжності із контролем.

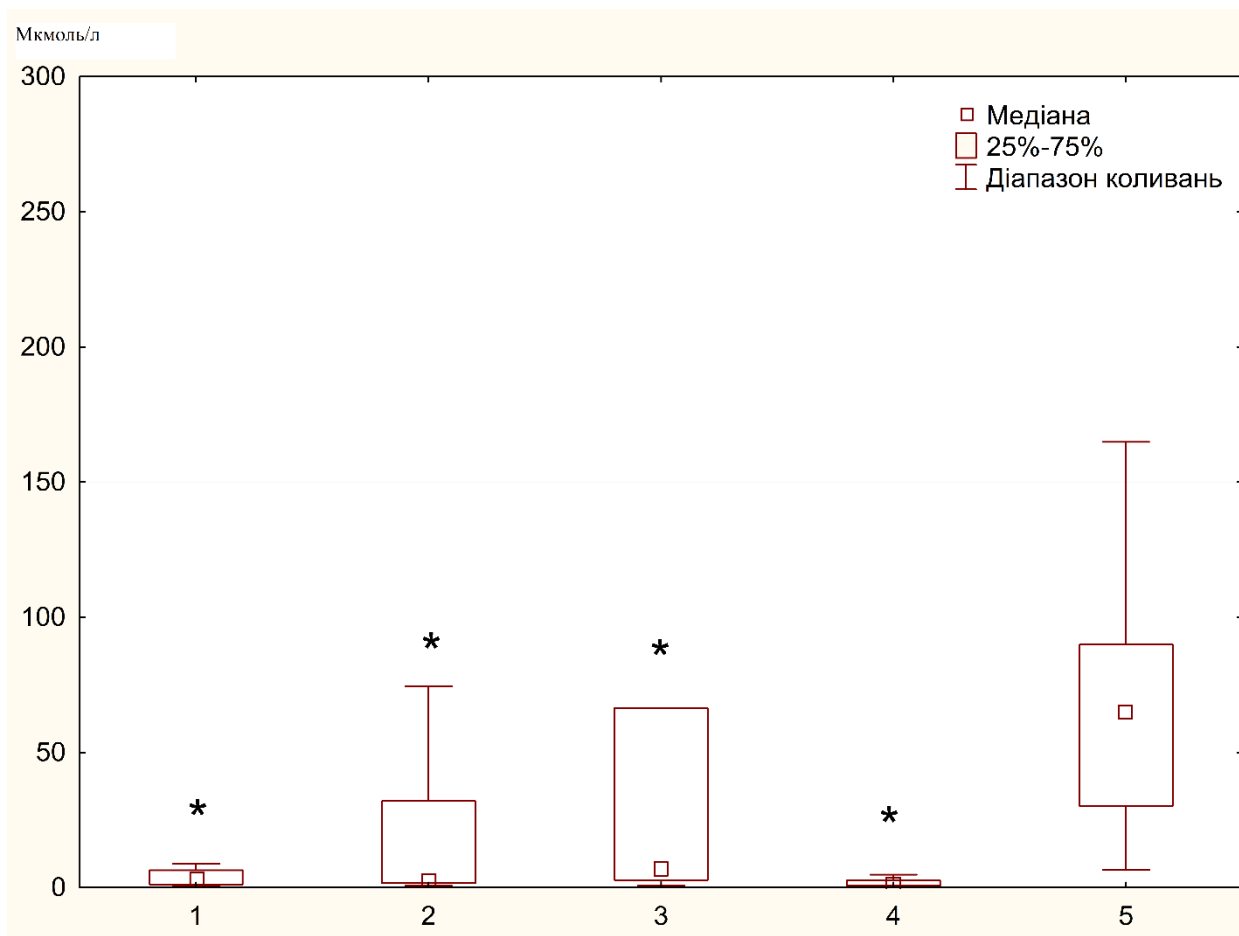
1 - бактеріальний гастроентерит, 2 – ротавірусний гастроентерит, 3 – функціональна діарея, 4 – симптоматична (парентеральна) діарея, 5 – контрольна група

Рисунок 4.3. Вміст пропіонової кислоти у стільці.

Проведений статистичний аналіз вмісту масляної кислоти в калі вказує, що серед усіх досліджених КЛЖК суттєві зміни виявлені також і у рівнях масляної кислоти ($p < 0,001$). Ці зміни є статистично значущими та системними, оскільки рівні БК при гострих діареях досліджених пацієнтів не залежать від конкретного етіологічного чинника, демонструючи її як маркер універсальної відповіді на діарейні процеси. Зазначено, що навіть при порівнянні інфекційних та неінфекційних діареї концентрації масляної кислоти демонструють однаково значуще зниження ($p > 0,05$). Зокрема, у дітей, які перебували в інфекційному стаціонарі, спостерігалось вражаюче зменшення в десятки разів концентрацій масляної кислоти в порівнянні з її значеннями у дітей групи контролю – (64,7 [30,2; 89,9] мкмоль/л), підкреслюючи вагомість змін цього метаболіту у формуванні



патологічних процесів та обґрунтовуючи його важливість як потенційного біомаркера захворювань шлунково-кишкового тракту. Концентрація фекальної БК у групах дослідження представлена у таблиці 4.2 та рис. 4.4.



Примітка: * - $p < 0,05$ – вірогідність розбіжності із контролем.

1 - бактеріальний гастроентерит, 2 – ротавірусний гастроентерит, 3 – функціональна діарея, 4 – симптоматична («парентеральна») діарея, 5 – контрольна група

Рисунок 4.4 Вміст масляної кислоти в стільці.

Отримані результати свідчать про значне загальне пригнічення метаболічної активності мікробіому кишечника під час гострих інфекційних діарей. Також низькі показники ПК та БК були у хворих на симптоматичну («парентеральну») діарею, що можливо відповідало впливу більш інтенсивної антибактеріальної терапії, пов'язаної з існуванням поза кишкових запальних захворювань.

Отримані також важливі дані про метаболічний стан мікробіому кишечника у дітей молодшої вікової групи при дослідженні МК під час різних за причинами діарей. Принципово важливим є ознаки перебування кишечника у гіпоксичному



стані, що підтверджує накопичення МК, сполуки геть не притаманної здоровому кишечнику. Одержані дані є важливими для характеристики інфекційних та неінфекційних діарей за особливостями їх патогенезу, що має значення для діагностики та лікування.

Резюме розділу

Результати дослідження дали змогу встановити нові факти щодо зв'язків вмісту МК та КЛЖК зі станом кишечника в дітей віком 6–24 місяці з діареями різної етіології. Так, у випорожненнях пацієнтів із гострою діареєю, як у дітей із інфекційними так і неінфекційними діареями, підвищується концентрація молочної кислоти, яка у дітей контрольної групи перебувала на рівні слідових концентрацій - 0,0006 [0,00003; 0,0170] мкмоль/л ($p=0,0002$). Цей стан не можна пояснити активацією мікрофлори кишківника з молочнокислими властивостями на тлі гострих діарей. Більш логічним поясненням може бути місцева тканинна гіпоксія кишкової стінки, що супроводжує діарею в маленьких дітей і котру можна оцінити за рівнем молочної кислоти в калі.

Розвиток порушень метаболічної активності інтестинальної мікрофлори при гострих діареях у дітей віком 6–24 місяці створює умови для порушень метаболізму ентеро- та колоноцитів внаслідок істотного загального дефіциту КЛЖК. Найбільш глибоких змін серед досліджуваних КЛЖК зазнали пропіонова та масляна кислоти. Спостерігали значне зниженням концентрацій цих кислот у всіх дітей з діареєю незалежно від етіологічного чиннику у порівнянні з групою контролю ($p<0,001$).

Відмінні тенденції були притаманні ОК, яка у хворих на неінфекційну (функціональну) діарею не досягала рівня глибокого дефіциту - 407,0 [232,2; 803,7] мкмоль/л та майже дорівнювала показникам групи контролю - 670,0 [501,0; 765,9] мкмоль/л, $p > 0,05$. Цю особливість можна використати як додатковий диференційно-діагностичний тест під час діагностики різних за патогенезом діарей.



6903924111488283

Таким чином, результати досліджень встановили зв'язки між рівнями МК та КЛЖК в стільці з розвитком діареї різної етіології. Знайдені особливості можна додатково використовувати в діагностиці або прогнозі розладів кишечника інфекційної або неінфекційної природи у дітей молодшого віку.

Матеріали розділу відображені в 2-х статтях [160, 161], 7-ти тезах.



РОЗДІЛ 5

КИШКОВІ РОЗЛАДИ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ ГОСТРОЇ ДІАРЕЇ ІНФЕКЦІЙНОГО ТА НЕІНФЕКЦІЙНОГО ГЕНЕЗУ. КОПРОЛОГІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЇХ ВИНИКНЕННЯ ТА ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ

На даному етапі дослідження було проведено оцінку частоти та характеру порушень з боку кишечника у дітей молодшої вікової групи протягом 6 місяців після перебування в лікувально-діагностичному стаціонарі з приводу гострої діареї інфекційного або неінфекційного походження та встановлено їх зв'язок із копрологічними лабораторними показниками, такими як ФКП, РС, кількісними концентраціями МК та КЛЖК, одержаними на висоті захворювання на тлі діарейного синдрому.

Завдяки одержаному катамнезу стало можливим виявити дітей, відновлення стану кишечника у яких було неповним, і вони навіть підпадали під діагностичні критерії ФГІР Rome IV. Ключовими ознаками незадовільного стану були рідкі випорожнення (функціональна діарея, G5) та абдомінальний біль (H2).

Біль у животі спостерігався у дітей у денний період, найчастіше після годування, від одного до декількох випадків на тиждень та не супроводжувався лихоманкою, блюванням. Біль зникав так само раптово, як і з'являвся. Рідкі випорожнення, які відповідали 5–6-му ступеням Бристольської шкали, мали непостійний характер, також без лихоманки і значних порушень самопочуття.

На цьому етапі у дослідженні взяли участь 46 дітей віком від 6 до 24 місяців, 18 дівчаток та 28 хлопчиків. За технічними причинами частина дітей, що приймали участь на початку дослідження не пройшли інтерв'ювання у зв'язку з відсутністю контактів протягом 6 місяців спостереження.

Копрологічні показники (ФКП, РС, КЛЖК та МК) мали властивості охарактеризувати інтенсивність розладів кишечника на момент початку діареї і, таким чином, обумовлювати наступний розвиток ускладнень. На додаток до використовуваної на попередніх етапах статистичної обробки даних проводились розрахунки відношення шансів (Odds Ratio) для визначення



дихотомічних порівнянь частот розвитку ускладнень у досліджуваних групах.

Для визначення факторів, що можуть бути прогностично значущі у розвитку ФГПР після перенесеної гострої діареї, застосовували регресійно-кореляційний аналіз між лабораторними показниками в гострий період діареї та катамнестичними даними з наступною побудовою ROC-кривих [171].

Всі діти перебували в стаціонарі від 3 до 11 діб і були виписані після нормалізації загального стану і покращення випорожнень. За 3 та 6 місяців після виписки зі стаціонару проведено пряме інтерв'ювання батьків щодо наявності у дітей скарг на порушення стану кишкового здоров'я.

Дослідження стільця на токсини *Clostridium difficile* для виключення антибіотикоасоційованої діареї, як можливого наслідку застосування антибіотиків під час попереднього перебування в стаціонарі були негативними та хроматографічний аналіз стільця на наявність гемоглобіну людини як діагностичної ознаки інвазивної діареї у всіх хворих.

За весь період катамнестичного спостереження батьки лише 2 дітей були змушені знову звернутись за стаціонарною допомогою. Частіше діти отримували лікування у дільничного лікаря амбулаторно. У більшості пацієнтів загальний стан не був порушений, незважаючи навіть на рідкі випорожнення, і темпи зростання маси тіла відповідали віковим нормам. Переважній більшості дітей призначались курси пробіотиків та низьколактозна дієта.

Під час збору катамнезу вираженість кишкових розладів оцінювали у балах від 1 до 4, які в подальшому використовували в кореляційному аналізі.

Критеріями бальної оцінки симптомів були наступні: якщо діарея або абдомінальний біль турбували пацієнтів два чи більше разів на тиждень та тривали більше ніж 14 діб, такі скарги оцінювали в 4 бали. У випадках коли епізоди спостерігались 1–2 рази на місяць або один епізод продовжувався більше 14 діб, то такий стан оцінювали в 2 та 3 бали відповідно, і нарешті, якщо скарги не відмічались, такий стан оцінювався в 1 бал.



5.1 Оцінка частоти та характеру порушень з боку кишкового тракту після перенесеної гострої діареї після перебування в стаціонарі

За результатами дослідження встановлено, що у 26 із 46 дітей (59 %) протягом першого півріччя спостереження після виписки зі стаціонару відзначалися скарги на кишкові розлади (табл. 5.1). Найчастіше порушення стану кишечника виникали у дітей, які перенесли гострий бактеріальний гастроентерит. Так, лише у 2 з 14 дітей I групи встановлено повне відновлення кишкового здоров'я після виписки зі стаціонару і діти не демонстрували ніяких скарг з боку шлунково-кишкового тракту. На відміну від них у інших 12 дітей спостерігали епізоди рідких випорожнень тривалістю від 1 до 3 діб з періодичністю від 1 разу на місяць до майже щотижневої діареї. Частіше такі скарги виникали в перші 3 місяці після перенесеної бактеріальної діареї, а далі ставали менш частими.

Проте 4 дітей з I групи дослідження, незважаючи на отримання низьколактозної дієти та пробіотичних препаратів після виписки зі стаціонару, мали майже постійні прояви хронічної діареї (G5) протягом півроку катамнестичного спостереження, хоча раніше їх не мали. Так само часто у дітей I групи виникали скарги на раптовий абдомінальний біль (H2) — у 11 з 14 обстежених у катамнезі. Таким чином, клінічний стан, який відповідав функціональній діареї, спостерігався майже у 79 % дітей I групи.

У дітей II групи після перенесеного ротавірусного гастроентериту скарги на кишкові розлади були менш частими. Повне відновлення випорожнень після хвороби та відсутність скарг спостерігались у 6 з 13 дітей. У 7 інших дітей епізоди рідких випорожнень були рідкими і мінливими та найчастіше зникали в перші 3 місяці після лікування. Ще у 4 з 13 дітей розлади з боку кишечника відповідали періодичному абдомінальному болю H2. У той час, коли абдомінальний біль не турбував дитину, вона почувала себе задовільно. Часто полегшення болю збігалось з дефекацією.

У дітей III та IV груп, тобто хворих не неінфекційні діареї, за даними катамнезу взагалі майже не спостерігалось скарг батьків щодо розвитку ФГПР.



Під час дворазового прямого інтерв'ювання вони не відмічали у дітей суттєвих скарг з боку ШКТ на патологічні випорожнення та/або раптовий абдомінальний біль, або ці скарги були мінливими і не порушували активності дітей. Частота появи скарг з боку ШКТ у дітей за даними 6-ти місячного катамнезу надані в таблиці 5.1.

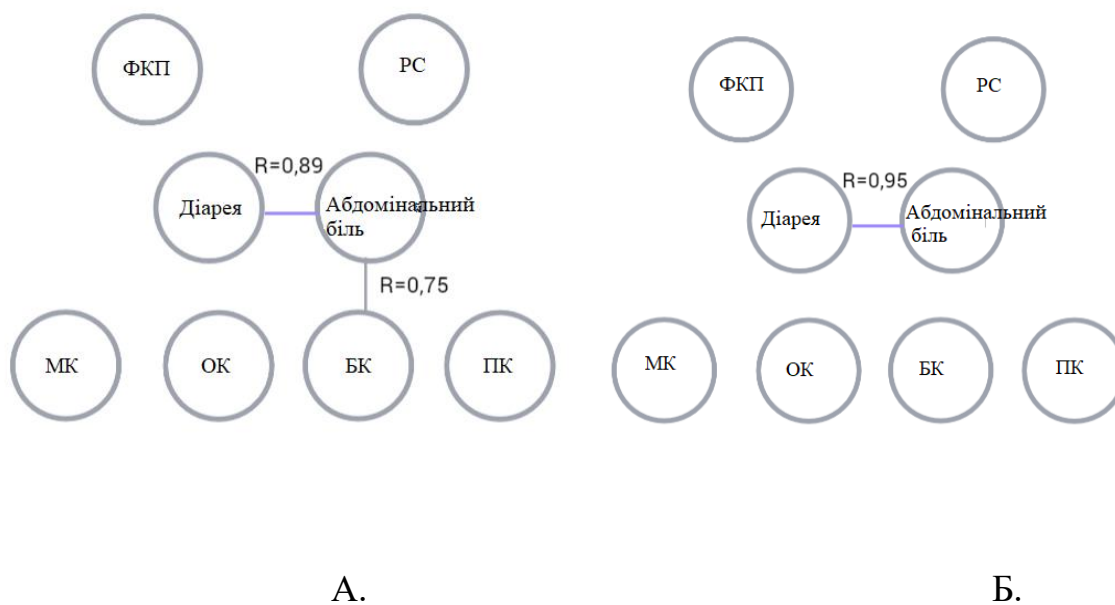
Таблиця 5.1 - Частота скарг дітей, які пройшли лікування в стаціонарі з приводу гострої діареї

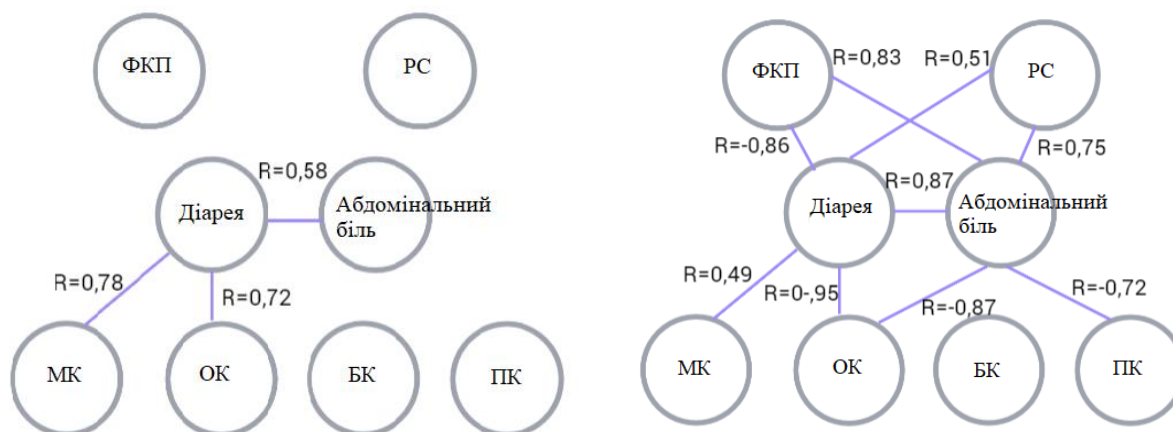
Групи дослідження	Кількість дітей у групі	Число дітей, які мали скарги впродовж 6 місяців після виписки з стаціонару:			
		на прояви діареї		на абдомінальний біль	
	N	Не було n/N	Були n/N	Не було n/N	Був часто n/N
I група. Бактеріальний ГГЕ	14	3/14	11/14	3/14	11/14
II група. Ротавірусний ГГЕ	13	6/13	7/13	9/13	4/13
III група. Функціональна діарея	8	5/8	3/8	5/8	3/8
IV група. Симптоматична (Парентеральна діарея)	11	7/11	4/11	9/11	2/11
Всього	46	21/46	25/46	26/46	20/46



Система статистично значущих ($p < 0,05$) кореляційних зв'язків між бальними оцінками скарг щодо кишкових порушень, які турбували дітей після виписки зі стаціонару, та варіабельністю копрологічних тестів, що відповідають інтенсивності запалення кишечника, порушенням дигестії та абсорбції вуглеводів і метаболічної активності мікробіому за вмістом жирних кислот під час перебування в стаціонарі наведена на рис. 5.1.

Як свідчать дані, наведені на рис. 5.1 визначено існування статистично значущих ($p < 0,05$) кореляцій між частотою виникнення діареї та/або абдомінального болю протягом 6 місяців у періоді відновлення дітей після перенесеної діареї та обраними копрологічними показниками, дослідженими під час гострої діареї.





В.

Г.

Примітка: А - бактеріальний гастроентерит, Б - ротавірусний гастроентерит, В - функціональна діарея, Г - симптоматична (парентеральна) діарея. ФКП – фекальний кальпротектин, РС – редукуючі субстанції, МК – молочна кислота, ОК – оцтова кислота, БК – масляна (бутират) кислота, ПК – пропіонова кислота

Рисунок 5.1 Коефіцієнти парної кореляції (R) між варіабельністю копрологічних показників під час перебуванні в стаціонарі у дітей з гострими діареями та скаргами на розріджений стілець та/або рецидивуючий абдомінальний біль в балах за даними 6-ти місячного катамнезу.

При аналізі катамнезу за наявності кишкових скарг та ступеню порушень копрологічних показників визначено існування статистично значущих кореляцій ($p<0,05$) з частотою виникнення діареї та/або абдомінального болю протягом 6-ти місяців у періоді відновлення дітей після перенесеної діареї (рис. 5.1). Кореляційні «пляди» бактеріального ентероколіту та вірусного гастроентериту нагадують одне одного обмеженою кількістю зв'язків.

Проте, найбільшу кількість кореляційних зв'язків демонструють показники хворих IV групи на симптоматичну («парентеральну») діарею. В системі присутні як прямі кореляції частоти кишкових розладів з підвищенням рівня ФКП, РС та МК, так і зворотні кореляції із жирними кислотами, коли низькі



концентрації КЛЖК в стільці відповідали появі хронічних функціональних порушень кишківника.

Однією з особливостей дітей з неінфекційною (функціональною) діареєю (III катанестична група) є наявність зворотних кореляцій між виникненням рецидивів розрідження стільця та абдомінального болю з рівнями оцтової та пропіонової кислот дітей. Водночас в системі кореляцій існують щільні прямі зв'язки між ФКП та РС та появами скарг на рідкий стілець або раптовий рецидивуючий абдомінальний біль. Треба додати, що кореляційні зв'язки в групі дітей з функціональним неінфекційним порушенням кишечника (III група) є нечисленними, але повторюють попередні показники щодо МК та ОК у IV групі.

Підводячи підсумок характеристики кореляційних плеяд треба визначити наявність прямих зв'язків між частотою та інтенсивністю виникнення діареї та абдомінального болю у всіх досліджуваних групах, що свідчать про спільність механізмів функціональних порушень, що їх викликали.

5.2 Прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку після перенесеного епізоду гострої діареї інфекційного та неінфекційного походження

Методологія розробки прогнозування розвитку ФГІР у дітей раннього віку була основана на результатах проспективного дослідження на засадах катанестичних даних. Проведено аналіз віддалених проявів ФГІР, що підпадають під критерії Rome IV, а саме персистуючої функціональної діареї та абдомінального болю у взаємозв'язку з копрологічними показниками в гострий період діареї.

На основі даних проведеного кореляційно-регресійного аналізу виявлено найбільш чутливі та прогностично значущі маркери, якими стали ФКП, МК та ПК.

Для оцінки прогностичної значущості МК та ПК щодо розвитку ФГІР у дітей раннього віку після перенесеної гострої інфекційної діареї проведено ROC-аналіз та отримані наступні результати: $AUC = 0,951$, ДІ $[0,74; 0,96]$, $p=0,0081$;



чутливість $Se = 77,78\%$ та специфічність $Sr = 71,43\%$, (рис.5.2). Точка відсічення значень МК та ПК для прогнозу ФГП протягом 6-ти місяців спостереження ставило $0,045$ мкмоль/л та $1,624$ мкмоль/л відповідно.

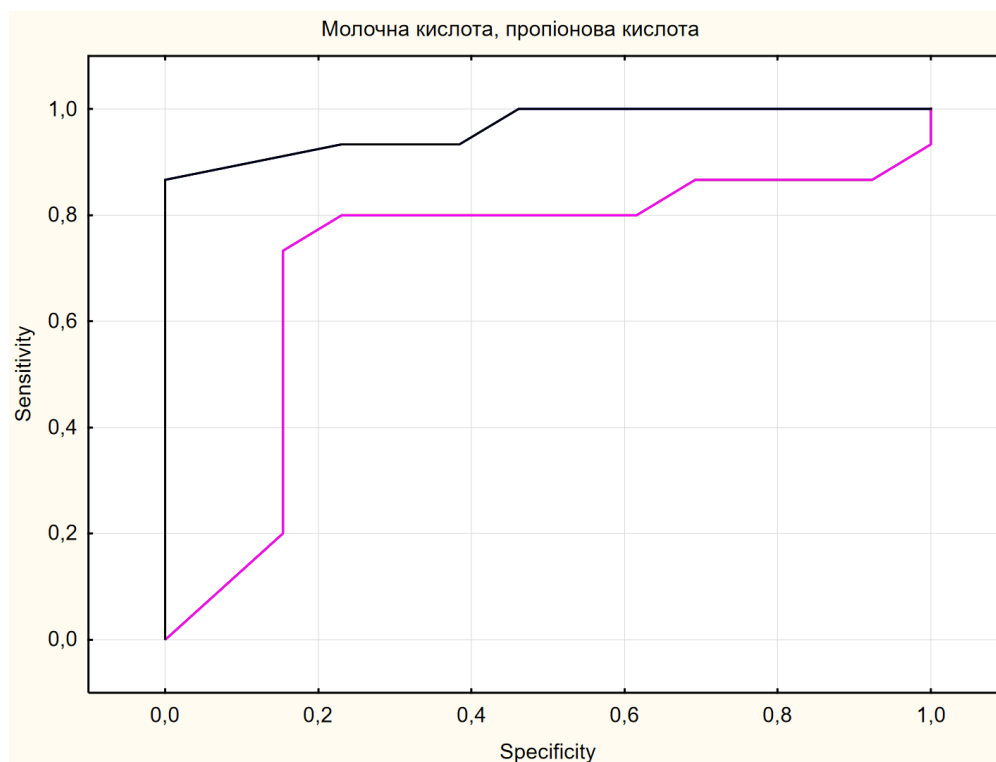


Рисунок 5.2 ROC - крива молочної та пропіонової кислоти для прогнозування розвитку ФГП (функціональної діареї) в катамнезі після інфекційної діареї у дітей раннього віку.

Для розрахунку вірогідності очікування в майбутньому розвитку персистуючої функціональної діареї (G5) у дітей молодшого віку після перенесеної гострої бактеріальної або вірусної діареї протягом 6 місяців запропонували використовувати формулу логістичної регресії :

$$P = 1/(1+\exp(-x)),$$
$$x = (-1,399)+(15,702* y_1) +0,0627* y_2, \quad (5.1)$$

де y_1 – молочна кислота в мкмоль/л;

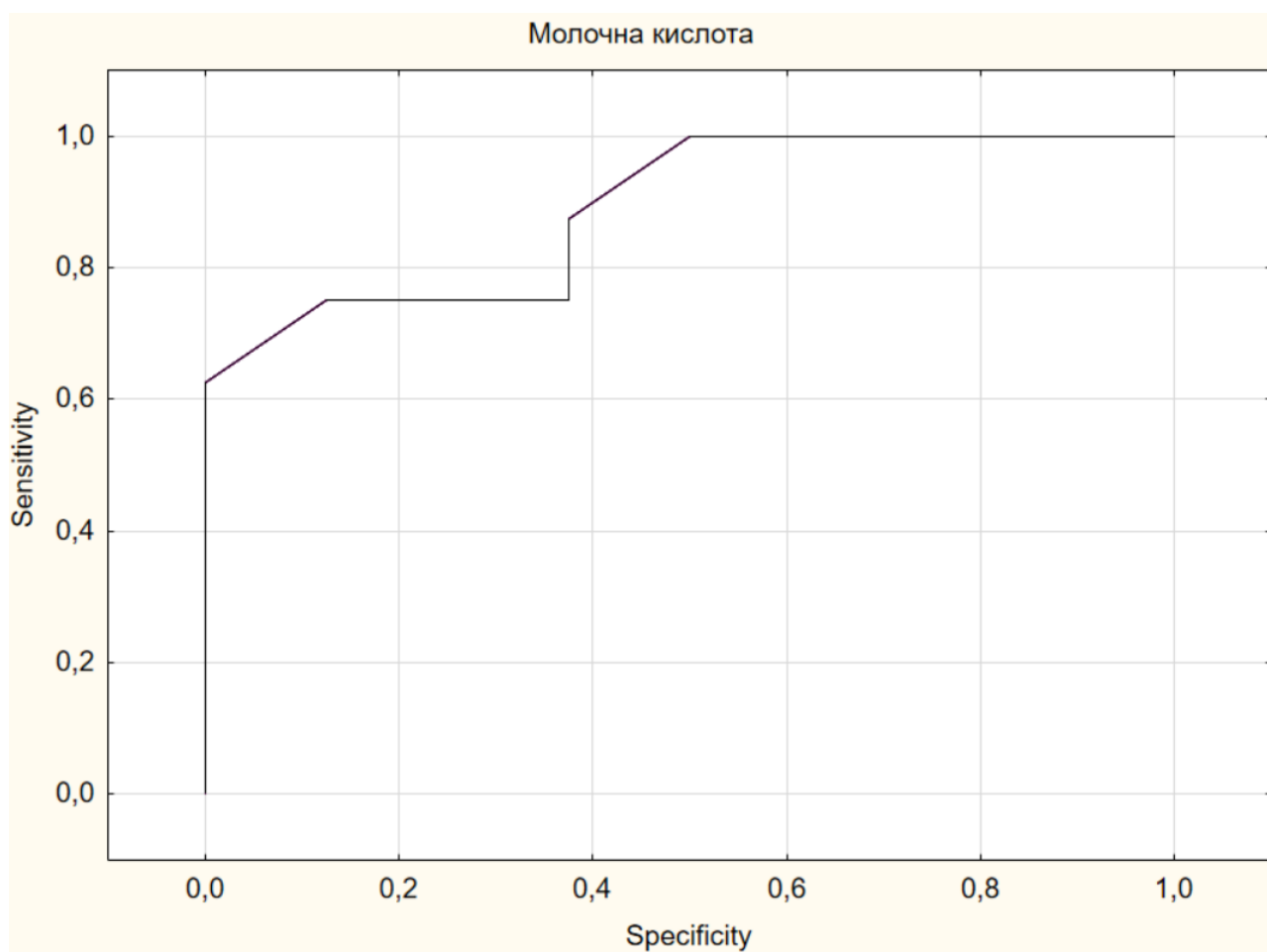
y_2 – пропіонова кислота в мкмоль/л.



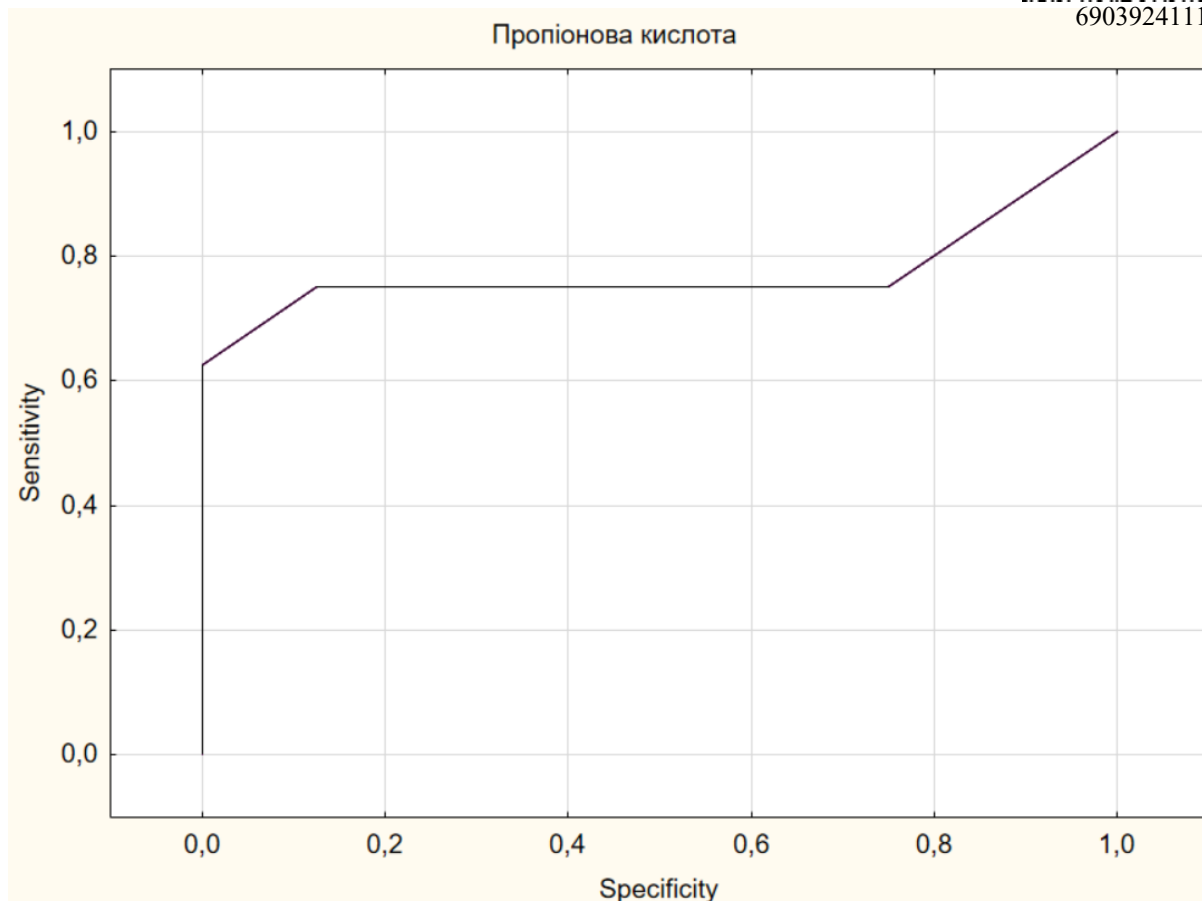
6903924111488283

Рівняння логістичної регресії (1) дорівнює рівню детермінації $r = 0,0081$, чутливість $Se = 77,78\%$ та специфічність $Sp = 71,43\%$.

Оскільки кореляційні зв'язки між МК та ПК виявлені і при неінфекційних діареях та розвитком ФГПР в наступному було проведено ROC-аналіз, що показав: $AUC = 0,844$, ДІ $[0,68; 0,96]$, $p = 0,00035$; чутливість $Se = 83,33\%$ та специфічність $Sp = 80\%$, (рис.5.3). Точка відсічення значень МК дорівнювала $0,02$ мкмоль/л, а рівні ПК < 5 мкмоль/л (рис. 5.3).



А.



Б.

Примітка: А. – молочна кислота, Б – пропіонова кислота

Рисунок 5.3 ROC - крива молочної та пропіонової кислоти для прогнозування розвитку ФГІР (функціональної діареї) в катамнезі після неінфекційної діареї у дітей раннього віку.

Вірогідність очікування функціональної діареї після гострої діареї неінфекційної етіології розраховується за формулою:

$$P = 1/(1+\exp (-x)),$$
$$\text{де } x = (-3,07+(36,51* y1)) +((0,04)* y2)) \quad (5.2)$$

$y1$ – молочна кислота в мкмоль/л;

$y2$ – пропіонат в мкмоль/л з коефіцієнтом.



Для наочності використання формули прогнозування функціональної діареї після перенесеного епізоду інфекційної діареї наводимо приклад:

Пацієнт К., 16 місяців, карта хворого стаціонару №2399, шпиталізований в інфекційно-боксоване відділення КНП «Дитяча міська лікарня №5» ЗМР м. Запоріжжя з діагнозом ГКІ. Після проведених клініко-лабораторних досліджень встановлено остаточний діагноз ротавірусна інфекція, типова форма, середнього ступеню тяжкості, дефіцитна анемія змішаного генезу. Дитина перебувала на стаціонарному лікуванні 5 діб (01.03.2020 р. - 06.03.2020 р.).

Додаткові лабораторні дослідження в рамках дисертаційної роботи: ФКП 1396,88 мкг/г, молочна кислота = 0,09 мкмоль/л, оцтова кислота = 315,44 мкмоль/л, пропіонова кислота = 54,83 мкмоль/л, масляна кислота = 0,72 мкмоль/л, РС = 0,3 %.

Після нормалізації стільця та загального стану дитину було виписано в задовільному стані. В наступному протягом перших 6 місяців з матір'ю дитини двічі проведене пряме інтерв'ювання задля виявлення ознак характерних для ФГПР за критеріями Rome IV (персистуюча функціональна діарея).

Встановлено, що за період з моменту клінічного покращення та виписки зі стаціонару впродовж перших 6 місяців амбулаторного спостереження у дитини виявлені скарги на наявність розрідженого стільця, частково із водою, 3 – 6 разів на добу, практично кожного дня, даний стан не супроводжувався лихоманкою, погіршенням загального стану, блюванням. Фекалії не мали патологічних домішок крові, слизу чи неприємного запаху. Такі прояви розладу з боку ШКТ були найбільш частими протягом перших трьох місяців спостереження та не впливали на ріст та розвиток дитини. Хлопчику призначались пробіотичні препарати, які майже не впливали на частоту випорожень. Грудне годування дитині було припинено ще на початку захворювання.

З урахуванням катamnестичних даних можна зробити висновок, що у пацієнта М. після перенесеного ГГЕ ротавірусної етіології в наступному розвинулись ФГПР, а саме персистуюча функціональна діарея.



Використовуючи розроблену формулу логістичної регресії підставлено значення МК та ПК в рівняння:

$$x = (-1,399) + (15,702 * 0,09) + 0,062 * 54,83 = 3,452$$

$$P = 1 / (1 + (2,71828^{-3,452})) = 0,9$$

Як показано у рівнянні, отримуємо суттєву вірогідність розвитку функціональної діареї в майбутньому ($P=0,9$), що повністю співпадає з катамнестичними даними пацієнта.

Таким чином, отримані результати дозволили використати КЛЖК, а саме ПК та МК в якості чинників прогнозування віддалених наслідків, а саме персистоючої функціональної діареї після перенесеного ГГЕ інфекційної етіології.

Приклад № 2. Пацієнт А., 9 місяців карта хворого стаціонару №955, шпиталізований в інфекційно-боксоване відділення КНП «Дитяча міська лікарня №5» ЗМР м. Запоріжжя з діагнозом ГКІ. Після проведених додаткових методів обстеження отримано негативні результати бактеріологічних та вірусологічних досліджень фекалій. Діагноз: функціональне порушення травлення, гострий ринофарингіт. Дитина перебувала на стаціонарному лікуванні 5 діб (25.01.2020 р. - 30.01.2020 р.).

Додаткові лабораторні дослідження в рамках дисертаційної роботи: ФКП 743,13 мкг/г, молочна кислота = 0,02 мкмоль/л, оцтова кислота = 66,67 мкмоль/л, пропіонова кислота = 1,56 мкмоль/л, масляна кислота = 0 мкмоль/л, РС = 0,3 %.

Дитина виписана зі стаціонару на амбулаторне спостереження дільничого педіатра після нормалізації стільця та покращення загального стану. Під час проведення прямого інтерв'ювання батьків пацієнта, який був під спостереженням 6 місяців, виявлено, що після клінічного покращення загального стану та стільця впродовж перших 6 місяців відмічали прояви характерні для функціональної діареї згідно критеріями Rome IV.



Турбувало батьків те, що не зважаючи на задовільний стан, збережений апетит, відсутність лихоманки, блювання у дитини досить часто були прояви розрідженого стільця приблизно 3-5 разів на добу практично кожного дня. Зі слів матері, консистенція стільця кашкоподібна, але інколи зі збільшеною кількістю рідини, домішками слизу. Рідкий стілець зберігався протягом усього часу спостереження, не впливаючи на ріст і розвиток пацієнта. Дитина росла та розвивалась згідно нормативним даним, активно прибавляла вагу, в середньому 650 г на місяць, фізичний та психоемоційний розвиток відповідав віку.

Аналізуючи дані катамнезу можна зробити висновок, що у пацієнта А. після неінфекційної діареї в наступному розвинулась функціональна діарея.

Використовуючи розроблену формулу логістичної регресії підставлено значення МК та ПК в рівняння:

$$x = (-1,399) + (15,702 * 0,02) + 0,0627 * 66,67 = 3,05$$

$$P = 1 / (1 + 2,71828^{-3,05}) = 0,98$$

Як показано у рівнянні, отримуємо суттєву вірогідність розвитку функціональної діареї в майбутньому ($P=0,98$), що повністю співпадає з катамнестичними даними пацієнта.

Резюме розділу

Діти раннього віку, які перенесли гостру діарею інфекційної бактеріальної етіології в більшості випадків (79 %) в наступному виявляють ознаки функціональної діареї та/або абдомінального болю (79 %). Батьки дітей інформують про розрідження стільця три та більше разів на добу, але при тому загальний стан дитини не змінюється, не спостерігається лихоманки, в'ялості та блювання.

У групі дітей, яких було шпиталізовано в інфекційний стаціонар з приводу ротавірусного гастроентериту, ФГП в наступному реєструвався менш часто в



порівнянні з бактеріальним ГГЕ. Так, функціональну діарею зареєстровано в 54 % випадків, а абдомінальний біль – 31 %.

Найменше проявів ФГІР під час інтерв'ювання батьків виявили у дітей з неінфекційними діареями. У таких пацієнтів в наступному формувались поодинокі випадки функціональної діареї чи абдомінального болю.

Було з'ясовано, що кореляційні «плеяди» симптомів, які формують бактеріальний гастроентерит та вірусний гастроентерит схожі за обмеженістю кількості зв'язків. Проте найбільшу кількість кореляційних зв'язків демонструють показники хворих на симптоматичну («парентеральну») діарею. У цій системі присутні як прямі кореляції інтенсивності кишкових розладів з підвищенням рівня ФКП ($R = 0,83$), РС ($R = 0,51$) та МК ($R = 0,49$) так і зворотні кореляції із вмістом жирних кислот (ОК $R = -0,95$, БК ($R = -0,87$) та ПК ($R = -0,72$), коли їх низькі концентрації у випорожненнях відповідали появі порушень кишечника ($p < 0,05$).

Важливою особливістю дітей ІІІ групи з неінфекційною функціональною діареєю є наявність прямих кореляцій між виникненням рецидивів та рівнем оцтової й молочної кислот ($R = 0,78$ та $R = 0,72$, відповідно). Підбиваючи підсумки щодо характеристики кореляційних плеяд, треба також відзначити наявність сталих прямих зв'язків між частотою та інтенсивністю виникнення діареї та абдомінального болю у всіх досліджуваних групах.

З метою прогнозування розвитку ФГІР у дітей раннього віку після перенесеної гострої діареї інфекційної та неінфекційної етіології запропоновано використати два рівняння логістичної регресії. Обрані найбільш чутливі та специфічні лабораторні показники. Ними стали молочна кислота, пропіонова кислота та фекальний кальпротектин, з урахуванням яких можна прогнозувати можливість розвитку ФГІР.

Отже, використання розроблених рівнянь для прогнозу функціональної діареї дозволило інтегрально оцінити сукупність лабораторних критеріїв в умовах невизначеності. Розроблена математична модель дозволить



6903924111488283

прогнозувати ФГР після перенесеної гострої діареї інфекційного та неінфекційного походження ще в умовах стаціонарного перебування пацієнта.

Матеріали розділу відображені в 3 статтях [160, 161, 162], 5-х тезах.



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діарея становлює одну з основних причин захворюваності та смертності в дитячому віці, в країнах що розвиваються. Навіть у розвинених країнах питання гострої діареї залишається достатньо гострим, тому що хвороба являє собою основну причину госпіталізації дітей раннього віку [172, 173]. Щороку реєструється близько двох мільярдів випадків діарейних захворювань у всьому світі [174], з яких на дитячий вік припадає 275 млн [22].

Етіологічними агентами, які можуть викликати ГГЕ найчастіше виступають шлунково-кишкові інфекції спричинені вірусами, бактеріями та найпростішими. Чітко прослідковується зв'язок між географічним регіоном та домінуючим патогеном, що викликає діарею. В розвинених країнах основну частину ГКІ викликають вірусні збудники, такі як рота,- адено,- та норовіруси. Інша ситуація спостерігається в країнах, що розвиваються, коли головними збудниками ГКІ виступають бактерії й найчастіше ГГЕ провокують *Shigella dysenteriae* серотипу 1 (Sd1), *Vibrio cholerae* та *Escherichia coli* O157 : H7 [175, 176].

Діагностика ГКІ в педіатричній практиці й досі залишається не до кінця визначеною. В когорті пацієнтів з гострою діареєю залишається великий відсоток діарей, при яких не вдається ідентифікувати збудника [22].

Серед основних і не менш важливих причин неінфекційних діарей є парентеральна діарея, перші згадки про яку датуються ще 1899 роком А. Hartmann і обговорюється до тепер [177, 178]. На сьогоднішній день спостерігається брак інформації, щодо механізму та патогенезу парентеральної діареї. Як свідчать дані J. Levy, S.J. Teach та J.F. Wiley парентеральна діарея виникає внаслідок позакишкових інфекцій, до яких відносять гострий середній отит, пневмонію та інфекцію сечовивідних шляхів та бактеріальний сепсис [179]. Інколи, діарея може бути єдиним проявом інфекції сечовивідних шляхів [180]. Також описані випадки, коли у дітей молодшої вікової групи спостерігаються



симптоми нехарактерні для захворювання, наприклад, при гострому середньому отиті першими симптомами, що виникають є блювання, зниження апетиту, діарея та лихоманка, що може наштовхнути лікаря на хибний діагноз інфекційної діареї [181].

Треба додати, що не достатньо досліджену групу неінфекційних діарей становлять й так звана Toddler`s diarrhea, яка існує лише у практиці англомовних лікарів та лише як умовний робочий діагноз. Вона не має представництва в МКХ-10. Найчастіше її розвиток пов'язують з введенням прикорму у грудних дітей з перенавантаженням їх вуглеводами у вигляді нерозведених фруктових соків у взаємозв'язку з дефіцитом жирів. У вітчизняній практиці при діагностиці діареї лікарі-педіатри застосовують умовний термін «функціональне порушення травлення», саме коли інфекційну природу об'єктивно встановити не вдається. Але на наш погляд значно доцільніше у таких випадках вживати термін «діарея невстановленої етіології», пов'язуючи основний наявний синдром «діарею» із діагнозом.

Треба додати, що протягом останніх десятиліть здійснюють дослідження з проблеми ФГІР у дітей раннього віку за програмою формування Римських критеріїв діагностики, що передбачають існування персистуючої функціональної діареї в дітей молодшого віку (рубрикатор G5). Треба відзначити, що із загальної кількості публікацій присвячених ФГІР лише 5 % стосуються функціональної діареї у дітей. Водночас майже кожна редакція Римських критеріїв пропонує зміни або поновлення рубрикатора. Неодноразово підкреслено роль ЦНС як тригера розладів ШКТ, хоча навіть тепер клінічне дослідження механізмів участі ЦНС доволі складне.

Дана робота була виконана у межах відкритого проспективного дослідження. Дисертаційне дослідження ввійшло до плану науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Стан здоров'я та шляхи його покращення у дітей віком 6 – 24 місяців, які перенесли гостру діарею».

Критеріями включення до дослідження були вік дітей від 6 до 24 місяців,



6903924111488283

наявність у них гострої діареї, яка потребувала госпіталізації, згода батьків дітей на участь у клінічному дослідженні. Також обов'язковим критерієм залучення до дослідження було виключно грудне вигодовування дітей з вчасним введенням прикорму відповідно до загальних стандартів ВООЗ. Критеріями виключення дітей з дослідження були відмова батьків від подальшої участі у дослідженні з особистих переконань, вродженні аномалії, гострі хірургічні хвороби ШКТ, вроджений та набутий імунодефіцити.

Для реалізації задач безвибірковим методом, тобто залученням всіх дітей, які відповідали критеріям і які звернулись за медичною допомогою у фіксований проміжок часу (вересень 2019 по травень 2021 року) у дослідження було включено 96 дітей з яких в основну групу увійшли 65 дітей віком від 6 до 24 місяців, 42 хлопчика та 23 дівчинки, які перебували на стаціонарному лікуванні з гострою діареєю. Групу контролю склали 31 дитина без захворювань з боку ШКТ.

Дітей основної групи спочатку було поділено за відомим або невідомим етіологічним чинником: 14 дітей з ГГЕ бактеріальної етіології, 13 дітей з ротавірусним ГГЕ, 11 дітей з симптоматичною (парентеральною) діареєю на тлі позакишкових захворювань, 2 дітей з лямбліозом та 25 дитини з діагнозом «діарея невстановленої етіології».

У всіх дітей був проведений збір даних щодо історії життя, анамнезу хвороби, епідемічного та алегроанамнезів. Пацієнтам з групи дослідження та дітям контрольної групи був проведений комплекс загальноклінічних, лабораторних та інструментальних досліджень з використанням копрологічних методів дослідження, таких як ФКП, РС, КЛЖК та МК. Увагу приділили мікробіологічним пробам ідентифікації ентеропатогенних та ентеротоксигенних кишкових мікроорганізмів *Escherichia coli* O-18, *Escherichia coli* O-44, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, наявності антигенів адено, та - ротавірусів, токсинів *Clostridium Difficile* A/B. Досліджували вміст людського гемоглобіну в калі, появу якого вважали ознакою



інфекційної інвазивної діареї. Оцінка тяжкості гострої діареї проводилась за допомогою шкал Кларка та Везикарі.

Труднощі в проведенні досліджень виникли на першому етапі, де було з'ясовано, що велика група хворих (25 пацієнтів) належала до випадків діареї невстановленої етіології, тобто вірогідно містила випадки як інфекційної так і неінфекційної природи.

Після проведення аналізу клініко-лабораторних особливостей перебігу діарей невстановленої етіології була сформована гіпотеза, що за даними кластерного аналізу, застосовуючи клінічні показники, а саме наявність у дітей блювання, лихоманки, зниження гемоглобіну периферійної крові, підвищення ШОЕ та змінених копрологічних показників із одночасним урахуванням мікробіологічних, вірусологічних та паразитологічних даних із достатньою надійністю можна класифікувати випадки гострої діареї за їх причиною. Треба відзначити, що в нашій роботі вперше був застосований саме метод таксономічного системного аналізу, який набуває поширеності при створенні «штучного інтелекту» (кластерний аналіз) з метою дослідження стану хворих з діареєю невстановленої етіології.

В клінічній практиці лікаря завжди залишається складним питання диференціальної діагностики діарей, стосовно визначення етіологічних чинників, спираючись лише на клінічні прояви, через схожість симптомів, характерних для усіх діарей та наявність патогномонічних симптомів лише для особливо небезпечних захворювань, таких як холера та ін. В цих випадках надійними помічниками є лабораторні та інструментальні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінити стан дитини та дати повну характеристику клінічним проявам.

Щодо нашої зацікавленості діареями «невстановленої етіології» стосовно дітей молодшої вікової групи одержані нами результати збігаються даним С.О. Крамарьова із спів.авт. [22], згідно яких близько 56 % випадків гострої діареї дитячого віку залишаються без встановлення етіологічного чинника. Таку ж тенденцію відмітили й М.Д. Чемич, Н.Г. Малиш (2012 р.) у своєму дослідженні,



коли діагноз ГКІ лишився неверифікованим у 61,2-69,6 % випадків [182]. Слід зазначити, що в нашій роботі не знайшло підтвердження значення дослідження наявності крові в стільці, як однієї з важливих ознак інвазивної (тобто інфекційної) діареї, тому що в жодному разі нами не було виявлено стану гематохезії із концентрацією Hb людини в концентрації ≥ 50 мкг/мл. Отримані дані можливо свідчать про сучасні зміни перебігу бактеріальних діарей.

Так само ні в жодній дитині не були знайдені токсини *Clostridium difficile*, що пояснюється гострим характером діареї без попереднього призначення антибактеріальних засобів, які сприяють розвитку інфекції [183, 184], а також віком дітей, бо на першому-другому році життя існує певна природна резистентність до клостридіальної інфекції [185].

Визначені показники дозволили розширити спектр диференціальних критеріїв стосовно розуміння причини виникнення діареї та зменшити вибірку пацієнтів, які раніше відносилися до групи з діагнозом «діареї невизначеної етіології».

В результаті проведеного аналізу з'ясували, що до групи з гострою діареєю невстановленої етіології належали 52 % дітей з високою вірогідністю інфекційної діареї бактеріальної або вірусної природи. Ще 48 % хворих переносили неінфекційну діарею, яка не була пов'язана з позакишковими хворобами, а мала зв'язки з гіпермотильністю кишечника та/або накопиченням неперетравлених вуглеводів, алергічним станом.

Неінфекційну діарею з накопиченням РС діагностовано у 5 хворих (20 %), що свідчило про участь стану високої осмотичності хімусу, яка виникає в разі транзиторної дисахаридазної недостатності та/або внаслідок харчового перевантаження вуглеводами. На можливість саме таких станів вказують роботи М. А. Venninga, С. Faure, в яких йдеться про порушення стулу при введенні прикорму дітям, а саме надмірне споживання фруктових соків з підвищеним вмістом фруктози та сорбітолу [186], що може впливати на виникнення гострої діареї неінфекційної етіології у дітей саме після 6-ти місячного віку (Toddler diarrhea).



Такий же самий механізм мала діарея у хворих на лямбліоз, які потрапили до таксону осмотичної діареї, що пояснюється втратою ферментативної активності ентероцитів при ураженні *Giardia lamblia* апікальної мембрани клітин [164, 165].

Ще у 4 (16 %) хворих діарею пояснено кишковою гіпермотильністю, яка за клініко-лабораторними характеристиками схожа на синдром подразненого кишечника без ознак інфекційного процесу.

Нарешті, за допомогою кластерного аналізу вдалось відокремити 3 (12 %) пацієнтів з групи діареї невстановленої етіології, у яких спостерігалось ізольоване підвищення ФКП, що свідчило про імунне запалення кишечника.

Гострому гастроентериту, спричиненому імунним запаленням, присвячені роботи Ю.Р.Черниш, та О.М. Охотнікової [187], за даними яких до ознак еозинофільного гастроентериту при ендоскопічному дослідженні з біопсією є гіперемія слизової оболонки з ерозіями, гістологічно виявляються еозинофіли в товщі слизової кишківника, лабораторно в аналізі калу визначаються лейкоцити, еозинофіли та рідко домішки крові. На користь діареї внаслідок алергічного ураження слизової оболонки кишечника свідчать також дані О.Г. Шадріна із співав. [188], коли перші прояви еозинофільного гастроентериту (діарея, блювання, коліки) припадають саме на ранній вік. Морфологічними ознаками еозинофільного гастроентериту є інфільтрація слизової кишківника еозинофілами та численні виразки. Враховуючи складність та інвазивність ендоскопічних методик проводять їх у маленьких дітей проводять вкрай рідко. Альтернативою за нашою думкою є дослідження рівнів ФКП, фекального еозинофілального нейротоксину у поєднанні з оцінкою клінічних проявів та анамнезу, як це до речі рекомендовано в роботі M.Rosa, E.Donatta ін.[189].

В результаті проведеного математичного аналізу клініко-лабораторних ознак у пацієнтів молодшого віку, які були госпіталізовані у стаціонар із гострою діареєю вдалось встановити 4 таксони: кластер інфекційних ураження вірусної або бактеріальної природи (наявних або тих, які існують з високою імовірністю);



кластер гіперосмолярності вмісту кишечника на тлі мальабсорбції вуглеводів або у разі лямбліозу кишківника; кластер кишкової гіпермотильності та кластер стану неінфекційного запалення кишечника (алергічної або імунної природи).

Проведене нами дослідження показало, що відсутність позитивних знахідок мікробіологічних досліджень не виключає інфекційне захворювання. Водночас серед дітей із невстановленими причинами діареї є безумовно пацієнти з функціональними розладами кишечника. З урахуванням симптомів лихоманки, блювання, анемії, прискореної ШОЕ, значень ФКП та РС у фекаліях та враховуючи результати бактеріологічних, вірусологічних та паразитологічних тестів стало можливим підвищити рівень діагностики інфекційних або неінфекційних діарей та сформувати остаточно групи дітей для порівняльного аналізу їх симптоматики.

Дослідження останніх років підтверджують вагому роль кишкової мікробіоти та КЛЖК у стані здоров'я кишківника. Мікрофлора кишківника, яка колонізує кишковий тракт, безпосередньо впливає на здоров'я людини, бере участь у формуванні імунітету, метаболізмі та регулюванню запальних процесів [190, 191]. Існують твердження, що зміни у співвідношенні мікроорганізмів в просвіті кишківника та їх метаболітів, можуть впливати на розвиток патологічних процесів (онкологічних захворювань, цукрового діабету, ожиріння, запальних хвороб кишківника) [191].

Істотно збільшилась кількість робіт, присвячених вивченню біологічно активних метаболітів кишкової флори КЛЖК та МК у кишковому вмісті [192-194]. Порушення в системі утворення цих біологічно активних сполук можуть спричиняти розвиток діарейного синдрому в дітей внаслідок підвищення швидкості перистальтики та/або накопичення рідини в кишківнику. Основними КЛЖК у просвіті кишечника є оцтова кислота, яка за вмістом превалює над іншими КЛЖК. Вона бере участь у регуляції імунних процесів у лімфатичних утвореннях тонкого кишечника, а також його моторики. В свою чергу пропіонова кислота підтримує мікроциркуляцію крові в стінці кишечника, є субстратом глюко- та ліпонеогенезу, позитивно впливає на дезінтоксикаційну



функцію печінки. Масляна кислота відповідає за диференціювання та проліферацію колоноцитів та постачання енергії для епітелію товстого кишечника [150].

Доведено, що на тлі кишкових інфекцій може виникати дефіцит КЛЖК, що призводить до розвитку глибоких порушень кишечника. Так, внаслідок дефіциту масляної кислоти, яка є безпосереднім джерелом енергії для епітелію товстого кишківника, виникає апоптоз клітин кишечника [140, 195]. При дефіциті ОК, спектр впливів якої на функції кишківника доволі широкий, виникають порушення перистальтики кишечника [196]. Важливі результати одержано щодо участі КЛЖК у розвитку синдрому подразненого кишечника у дорослих. Так, у роботі Ю. М. Степанова та співавт. [197] виявлено прямий зв'язок між інтенсивністю синдрому подразненого кишечника з підвищенням вмісту КЛЖК у дорослих. Саме тому на наступному етапі дослідження ми поставили за мету дослідити вміст КЛЖК та МК в калі у дітей, як важливих ознак гострих діарей, для встановлення їх ролі у розвитку інфекційних або неінфекційних випадків захворювання. Для досягнення мети визначали кількісний вміст молочної кислоти та КЛЖК у калі, порівнюючи показники клінічних груп між собою та з контрольною групою.

За результатами дослідження нами було встановлено, що при гострій діарей спостерігається загальне зниження рівнів КЛЖК, тоді як концентрація молочної кислоти у фекаліях дітей з діареями підвищується у порівнянні з показниками групи контролю.

Так, значення молочної кислоти у дітей з діареями становили від 0,03 до 0,08 мкмоль/л на відміну від показників контрольної групи, які дорівнювали майже нульовим концентраціям (0,0006 [0,00003; 0,0170] мкмоль/л).

Також відзначено наявність вагомої різниці між вмістом оцтової 670,0 [501,0; 765,9] мкмоль/л, пропіонової – 12,9 [7,1; 20,7] мкмоль/л та масляної 64,7 [30,2; 89,9] мкмоль/л кислот у дітей контрольної групи та показниками хворих на гостру діарею, у яких ці показники були достіменно значно меншими.



Отримані дані збігаються з результатами вітчизняних та зарубіжних авторів [198-201], які досліджували рівні КЛЖК при гострій діареї. Наголошується на існуванні тотального дефіциту КЛЖК в фекаліях при гострих діареях інфекційної етіології, пояснюючи цей факт пригніченням кишкової мікробіоти [202].

Однією з ключових особливостей запалення слизової оболонки кишечника при діареї є гіпоксія [203, 204]. Шлунково-кишковий тракт, зокрема товста кишка, постійно перебувають в стані фізіологічної гіпоксії [205], а під час активного запалення цей гіпоксичний стан посилюється внаслідок споживання кисню лейкоцитами та активації ферментів. Також загально визнано, що тканинна гіпоксія має значний вплив на метаболізм. За умов дефіциту постачання до клітин кисню різке збільшення гліколізу призводить до ферментації пірувату в лактат [206], що й супроводжується підвищенням МК.

У здоровому шлунково-кишковому тракті зазвичай підтримується баланс між бактеріями, що виробляють молочну кислоту та бактеріями, що її утилізують. Однак при дисбіозі кишківника, майже тимчасовому, збільшується кількість молочної кислоти за рахунок того, що певна частина умовно-патогенних мікроорганізмів використовують збільшення концентрації молочної кислоти у конкуренції з іншими мікроорганізмами. Таким чином, поєднання зазначених патогенетичних механізмів призводить до формування механізмів запалення [207].

Згідно даних, отриманих у нашому дослідженні, рівень МК є майже однаково підвищений серед груп хворих, діарея у яких була викликана інфекційними чинниками так само як й у групі з неінфекційної (функціональної) діареї у порівнянні з показниками контрольної групи. Можливим поясненням цього факту є місцева гіпоксія слизової оболонки кишкової стінки.

Таким чином, нами вперше показана роль молочної кислоти як маркеру запальної відповіді при діареї у дітей молодшої вікової групи. Встановлено, що концентрація молочної кислоти у випорожненнях дітей із неінфекційною функціональною діареєю була несуттєво ($p > 0,05$) вищою у порівнянні з



показниками хворих на гостру діарею інших клінічних груп. Її рівень становив 0,067 [0,018; 0,220] мкмоль/л в групі неінфекційної (функціональної) діареї, в той час як при інфекційних діареях – бактеріальній та ротавірусній, відповідно 0,051 [0,023; 0,106] та 0,087 [0,032; 0,114] мкмоль/л. В той же час ці показники були значно вищими у порівняно з показниками дітей контрольної групи, у яких спостерігали лише слідові значення МК 0,0006 [0,00003; 0,0170] мкмоль/л ($p < 0,01$). Дати пояснення цьому факту окрім впливу гіпоксії достатньо складно, враховуючи наразі брак інформації про синтез МК в кишківнику згідно доступних літературних джерел.

На сьогоднішній день відкритим питання залишається обмеження клінічних та лабораторних можливостей стосовно не тільки діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів дитячого віку, але й вірогідність їх виникнення після перенесеного епізоду гострої діареї.

Під час аналізу літературних посилань ми звернули увагу на дослідження I. B. Jeffery., P. W. O'Toole та співавт. й Q. Sun, Q. Jia та співавт., які вказують на те що, стан запалення стінки кишечника та якісні зміни кишкової мікробіоти після перенесеної гострої діареї інфекційної етіології у дорослих можуть призводити до розвитку хронічних функціональних гастроінтестинальних розладів, таких як синдром подразненого кишечника та функціональний запор [208, 209]. Тому на заключному етапі ми сформулювали задачу оцінити стан здоров'я, частоту та характер порушень з боку кишечника у дітей молодшої вікової групи протягом 6 місяців після перебування в лікувально-діагностичному стаціонарі з приводу гострої діареї інфекційного або неінфекційного походження та встановити зв'язок їх розвиток з характером та глибиною відхилень копрологічних показників (ФКП, вмісту редуруючих субстанцій, концентрацій молочної кислоти та КЛЖК), одержаних на тлі діарейного синдрому.

Після виписки дитини зі стаціонару за 3 та 6 місяців серед батьків було проведене пряме інтерв'ювання щодо стану її кишечника після перенесеної гострої діареї. Результати проведеного дослідження дозволили виявити пацієнтів, у яких відновлення стану здоров'я кишечника було неповним, що



збігається за частотою з результатами Rahman M. M. [210]. Головними ознаками незадовільного стану були скарги, що підпадали під Римські критерії IV генерації ФГПР, а саме персистуючих функціональної діареї (G5) та рецидивуючого абдомінального болю (H2).

Нами доведено, що періодичні рідкі випорожнення спостерігались у 54 % пацієнтів, а абдомінальний біль турбував 43 % дітей. При аналізі катамнестичних даних дітей, які перенесли ГГЕ інфекційної етіології, виявлено, що після гострого бактеріального ентероколіту після виписки зі стаціонару скарги на рецидивуючий абдомінальний біль виявлялись у 11 з 14 (72 %) дітей, тоді як серед дітей, які перенесли гострий ротавірусний гастроентерит таких було 3 з 13 дітей (23 %), (OR = 5,3, DI 1,02–27,80, p = 0,05)

У 11 (79 %) з 14 дітей з бактеріальним ГГЕ в катамнезі відмічені скарги на рідкі випорожнення, які виникали значно частіше у порівнянні з такими розладами у дітей після ротавірусного ГГЕ. Так, серед 11 пацієнтів, які перенесли ротавірусну діарею в наступному скарги на розрідження стільця, що відповідають Римським критеріям G5, спостерігались у 7 (54 %) дітей (OR = 5,3, DI 1,02–27,80, p = 0,05).

Щодо дітей, які перенесли симптоматичну («парентеральну») та неінфекційну (функціональну) діарею розрідження стільця в катамнезі виявлялось не часто - у 4 (36 %) дітей; OR = 5,3, DI 1,02–27,80, p = 0,05 та у 3 (38 %); OR = 5,3, DI 1,02–27,80, p = 0,05, відповідно до означених груп.

Серед пацієнтів з неінфекційною діареєю скарги на абдомінальний біль виявлені приблизно із однаковою частотою в групах функціональної та парентеральної діарей, але із з меншою частотою, ніж у дітей, які мали інфекційну діарею в анамнезі. Так, в групі дітей з симптоматичною («парентеральною») діареєю, встановлено, що у порівнянні з функціональною діареєю, скарги на абдомінальний біль, який турбував протягом 6 місяців, виявлені у 2 (18 %) дітей, та відповідно у 3 (38 %). Таким же чином розподілились й шанси мати персистуючу діарею, відповідно: OR = 5,0, DI 0,74–9,37, p = 0,1.



Періодичний абдомінальний біль та розрідження стільця, як прояви ФГП в періоді відновлення кишечника у дітей після гострих діарей об'єднані єдиними патогенетичними механізмами, тому що найчастіше виникають разом (кореляція частоти виникнення $R = 0,87$, $p < 0,01$). Натомість важливо підкреслити, що залежно від перенесеного захворювання функціональні гастроінтестинальні розлади виникають за дещо різними механізмами. Кишкові розлади після інфекційних (бактеріальних та вірусних) діарей формуються достатньо незалежно від ступеню порушень гідролізу вуглеводів і розладів метаболічної активності мікробіому кишечника за показниками КЛЖК, проте за нашими даними, більш за рахунок підтримання стану запалення низького ступеню активності, а також за участю формування патологічних зв'язків із вегетативними та корковими формаціями ЦНС.

В свою чергу функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей, які виникли після неінфекційних діарей, за ступенем інтенсивності пов'язані прямими зв'язками із ФКП, як показником ступеню запалення слизової оболонки та РС – тобто станом мальабсорбції вуглеводів ($R = 0,75$ та $0,87$, $p < 0,05$). У цих дітей ризик розвитку персистуючих функціональних порушень у віддалений період після перенесеної гострої діареї пов'язаний також з високим рівнем молочної кислоти у хімосі та дефіцитом метаболітів кишкового мікробіому - оцтової та пропіонової кислот, які вкрай важливі для енергетичного забезпечення ентеро- та колоноцитів.

Дослідження підтверджують, що серед дорослого населення одним із найбільш значущих факторів ризику розвитку СПК є перенесена гостра кишкова інфекція, що спостерігається приблизно у 10% пацієнтів [211]. Klem F. et al. у власному ретроспективному когортному дослідженні продемонстрували, що навіть неважкі шлунково-кишкові інфекції були пов'язані з високим ризиком розвитку постінфекційного СПК, подібно до інфекцій, підтверджених культуральними дослідженнями бактеріальної або вірусної природи [212]. Також автори провели мета-аналіз 45 досліджень, який показав, що ризик розвитку СПК після перенесеної інфекції збільшується в 4 рази протягом



наступних 12 місяців (відношення шансів 4,2; 95% довірчий інтервал 3,1–5,7) [213]. Цікаві дані були опубліковані Marshall J. та співавторів, які встановили що близько 15% пацієнтів із постінфекційним СПК мали симптоми ФГПР ще протягом тривалого часу після перенесеного гострого інфекційного захворювання [214].

Отримані нами дані свідчать, що розвиток функціональних гастроінтестинальних розладів у віддалений період спостережень відбувається достатньо часто через складні порушення моторики кишечника та залежить від інтенсивності запалення, розвитку мальдигестії вуглеводів, можливого гіпоксичного стану стінки кишечника та порушень функціонування кишкового мікробіому. Це відкриває нові перспективи розуміння механізмів формування функціональних порушень кишечника (G5, H2) після перенесених гострих діарей різної етіології у дітей молодшої вікової групи.



ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено обґрунтування та практичне вирішення актуальних наукових задач у медицині, присвячених уточненню частоти, умов виникнення та особливостей гострої інфекційної та неінфекційної діареї у дітей віком від 6 до 24 місяців та удосконаленню прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів після епізоду гострої діареї на підставі клінічних та копрологічних клініко-лабораторних показників.

1. В структурі госпіталізованих протягом 2 років в клініко-діагностичний стаціонар дітей віком 6-24 місяця з гострою діареєю 22 % склали групу хворих на бактеріальний гастроентерит, 20 % - на гострий ротавірусний гастроентерит, 17 % - на симптоматичну («парентеральну») діарею, спричинену поза кишковими захворюваннями (пієлонефритом, пневмонією, риносинуситом та гострим середнім отитом) та 3 % - на лямбліоз кишечника. У 38 % хворих причина діареї була не визначена.

2. Згідно з застосованим кластерним аналізом, який узагальнив дані клінічних та лабораторних досліджень Нв, ШОЕ периферичної крові та фекальний кальпротектин і редукуючі субстанції у стільці в усіх дітей з діареями 18,5 % дітей високовірогідно мають ознаки неінфекційної діареї, що характеризується середньотажкий або близький до задовільного загальним станом дитини за відсутності позитивних мікробіологічних, паразитологічних та вірусологічних тестів та ознак запалення кишечника.

3. Загальною ознакою інфекційних та неінфекційних діарей у дітей раннього віку є перевищення вмісту молочної кислоти в стільці ($p < 0,001$) над показниками контрольної групи, в яких він дорівнює лише слідовим концентраціям ($M_e - 0,0006 [0,00003; 0,0170]$ мкмоль/л).

4. Особливістю дітей раннього віку з гострою діареєю є низький вміст оцтової кислоти в стільці. В групі хворих на бактеріальні кишкові інфекції вміст ОК становив $199,6 [78,3; 382,8]$ мкмоль/л, у дітей з ротавірусною діареєю $265,9 [90,0; 401,3]$ мкмоль/л), що є майже в два рази менше концентрації оцтової кислоти в зразках контрольної групи ($670,0 [501,0; 765,9]$ мкмоль/л) та групи



6903924111488283

дітей з неінфекційною діареєю (407,0 [232,2;803,7] мкмоль/л). Цей факт треба вважати як суттєву клінічну відмінність інфекційних діареї від неінфекційних (симптоматичної, пов'язаною з позакишковими хворобами та функціональною діареєю). Водночас вміст пропіонової та масляної кислот був низьким, але не залежав від виду діарей.

5. У 79% дітей після перенесеної бактеріальної кишкової інфекції протягом 6 місяців спостереження після виписки із стаціонару виникали скарги на періодичні, тривалістю більш ніж 14 діб або майже постійні рідкі випорожнення та/або періодичний абдомінальний біль. Такий же саме стан відмічен у 54 % дітей після ротавірусного гастроентериту. У випадках неінфекційної діареї відповідні скарги реєструвались у 37 % пацієнтів.

6. Частота розвитку функціональних порушень кишечника у віддалений період спостережень суттєво залежала від ступеню підвищення концентрації фекального кальпротектину ($R = 0,83, p < 0,05$), дефіциту оцтової ($R = -0,87, p < 0,01$) та пропіонової ($R = -0,72, p < 0,05$) кислот та ступеню підвищення вмісту молочної кислоти ($R = 0,49, p = 0,05$) в калі на момент госпіталізації.

7. Прогностичними предикторами функціональної діареї після інфекційного гастроентериту є рівні молочної кислоти в стільці $> 0,045$ мкмоль/л та пропіонової кислоти $< 1,624$ мкмоль/л, а для неінфекційних діарей рівень молочної кислоти $> 0,02$ мкмоль/л та пропіонової кислоти < 5 мкмоль/л.



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

За умов, що у дитини молодшого віку з гострою діареєю мають місце негативні мікробіологічні, вірусологічні та паразитологічні тести, мінімальні клінічні ознаки запальних реакцій та гострофазових гематологічних показників, рекомендовано визначити рівні молочної кислоти, фекального кальпротектину та коротколанцюгових жирних кислот в калі. При отриманні нормальних показників фекального кальпротектину та оцтової кислоти, зниженого вмісту пропіонової кислоти не більш ніж в 2 рази в порівнянні з нормальними показниками та підвищених рівнів молочної кислоти слід діагностувати функціональну діарею.

Дітям, які перенесли гостру діареєю, у яких виявлено загальний дефіцит коротколанцюгових жирних кислот, обґрунтовано застосовувати пребіотики в гострій період хвороби та модифікувати харчування дітей з додаванням продуктів, що містять в своїй структурі харчові волокна з метою нормалізації популяції кишкової мікробіоти, та якомога довго підтримувати грудне вигодовування, яке сприяє отриманню дитиною пробіотично активних олігосахаридів грудного молока.

Використання способу прогнозування розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку після перенесеної інфекційної та неінфекційної діареї, а саме функціональної діареї за формулою, що враховує значення фекальних концентрацій молочної, пропіонової кислот та фекального кальпротектину.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rotaviruses and Noroviruses as Etiological Agents of Acute Intestinal Diseases of Ukrainian Children / S. O. Soloviov, T. S. Todosiichuk, O. V. Kovaliuk et al. *International journal of environmental research and public health*. 2022. Vol. 19, N 8. P. 4660. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084660>.
2. Основи педіатрії за Нельсоном : підруч. для студентів-медиків, резидентів і субординаторів із педіатрії, медичних сестер...: пер. з 8-го англ. вид.: у 2 т. Т. 1 / К. Дж. Маркданте [та ін.] ; за ред.: В. Березенко, Т. Починок. Київ : ВСВ Медицина, 2019. 378 с.
3. The economic burden of diarrhea in children under 5 years in Bangladesh / M. Z. Hasan, G. G. Mehdi, G. De Broucker et al. *International journal of infectious diseases : IJID*. 2021. Vol. 107. P. 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.038>.
4. Степанова Ю. Ю., Кривуша О. Л., Петренко Л. Л. Роль ротавірусної інфекції, що потребує лікування в стаціонарних умовах, при діарейному синдромі у дітей. *Гастроентерологія*. 2013. Т. 50, № 4. С. 74-77.
5. Clinical predictors for etiology of acute diarrhea in children in resource-limited settings / B. J. Brintz, J. I. Howard, B. Naaland et al. *PLoS neglected tropical diseases*. 2020. Vol. 14, N 10. e0008677. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008677>.
6. Збудники кампілобактеріозу як представники зоонозів та емерджентних харчових токсикозів / Н. В. Щур, О. М. Чечет, О. І. Горбатюк та ін. *Recent Trends in Science: Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Internet Conference*, May 4-5, 2023. P. 308.
7. Case-Control Assessment of the Roles of Noroviruses, Human Bocaviruses 2, 3, and 4, and Novel Polyomaviruses and Astroviruses in Acute Childhood Diarrhea / R. Melamed, G. A. Storch, L. R. Holtz et al. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017. Vol. 6, N 3. e49-e54. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw083>.



6903924111488283

8. Irritable bowel syndrome / A. C. Ford, A. D. Sperber, M. Corsetti, M. Camilleri. *Lancet*. 2020. Vol. 396, N 10263. P. 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8).
9. Zeevenhooven J., Koppen I. J., Benninga M. A. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2017. Vol. 20, N 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>.
10. The pediatric Rome IV criteria: what's new? / I. J. Koppen, S. Nurko, M. Saps et al. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2017. Vol. 11, N 3. P. 193-201. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1282820>.
11. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice / D. F. Baaleman, C. Di Lorenzo, M. A. Benninga, M. Saps. *Current gastroenterology reports*. 2020. Vol. 22, N 5. P. 21. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00760-8>.
12. A Population-Based Study on the Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Young Children / A. Chogle, C. A. Velasco-Benitez, I. J. Koppen et al. *The Journal of pediatrics*. 2016. Vol. 179. P. 139-143.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.095>.
13. Diarrhoeal disease. Key facts. *World Health Organization*, May 2, 2017. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
14. LaRocque R., Harris J. B. Causes of acute infectious diarrhea and other foodborne illnesses in resource-abundant settings. *UpToDate*. 2023. URL : <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-acute-infectious-diarrhea-and-other-foodborne-illnesses-in-resource-abundant-settings>.
15. Проблема дегідратації в педіатрії / С. О. Крамарьов, В. В. Євтушенко, О. М. Євтушенкота ін. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16, № 4. С. 296-303. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.236909>.
16. Інфекційна захворюваність населення України / Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. URL : <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini>.



17. Rotavirus infection / SE Crawford, S Ramani, JE Tate, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017. Vol. 3. P. 17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83. Review.
18. Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008-2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination / F. B. Lestari, S. Vongpunsawad, N. Wanlapakorn, Y. Poovorawan. *Journal of biomedical science*. 2020. Vol. 27, N 1. P. 66. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00649-8>.
19. Майданник В. Д., Іванишин Л. М. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей. Київ, 2013. 66 с.
20. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea / C. Walker, I. Rudan, L. Liu et al. *Lancet*. 2013. Vol. 381, N 9875. P. 1405-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60222-6).
21. Munita J. M., Arias C. A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*. 2016. Vol. 4, N 2. 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.
22. Вірусні діареї у дітей: клінічні прояви, інновації в лікуванні / С. О. Крамарьов, О. В. Виговська, Л. О. Палатна та ін. *Здоровье ребенка*. 2014, № 7. С. 49-55. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.58.2014.75808>.
23. Loogman M. C., Bouma M., Burgers J. S. NHG-standaard 'Acute diarrhea' [Practice guideline on 'Acute diarrhoea' from the Dutch College of General Practitioners]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2014. Vol. 158. A8659.
24. Крамарьов С. О., Закордонець Л. В. Сучасні підходи до антибактеріальної терапії гострих кишкових інфекцій. *Актуальна інфектологія*. 2018. Т. 6, № 3. С. 119-123. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.3.2018.136643>.
25. Незгода І. І., Асауленко А. А., Князева В. І. Особливості клінічного перебігу норовірусної інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 3. С. 47-50.
26. Hemphill A., Müller N., Müller J. Comparative Pathobiology of the Intestinal Protozoan Parasites *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, and *Cryptosporidium parvum*. *Pathogens*. 2019. Vol. 8, N 3. P. 116. <https://doi.org/10.3390/pathogens8030116>.



6903924111488283

27. Narayanappa D., Rajani H. S., Sangameshwaran A. Study of urinary tract infection in infants and young children with acute diarrhea. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2015. Vol. 6, N 2. P. 237-240.
28. Grad S., Dumitrascu D. L. Irritable Bowel Syndrome Subtypes: New Names for Old Medical Conditions. *Digestive diseases*. 2020. Vol. 38, N 2. P. 122-127. <https://doi.org/10.1159/000505287>.
29. Sung V. Infantile colic. *Australian prescriber*. 2018. Vol. 41, N 4. P. 105-110. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.033>.
30. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections / R. Balasubramanian, J. Im, J. S. Lee et al. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019. Vol. 15, N 6. P. 1421-1426. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504717>.
31. Gast R., Porter R. Salmonella Infections. *Diseases of poultry*. 2020. P. 717-753. <https://doi.org/10.1002/9781119371199.ch16>.
32. Foodborne Diseases Active Surveillance Network-2 Decades of Achievements, 1996-2015 / O. L. Henao, T. F. Jones, D. J. Vugia et al. *Emerging infectious diseases*. 2015. Vol. 21, N 9. P. 1529-1536. <https://doi.org/10.3201/eid2109.150581>.
33. One Health Perspective of *Salmonella* Serovars in South Africa Using Pooled Prevalence: Systematic Review and Meta-Analysis / T. Ramatla, M. Tawana, T. E. Onyiche et al. *International journal of microbiology*. 2022. Vol. 2022. P. 8952669. <https://doi.org/10.1155/2022/8952669>.
34. Worldwide Epidemiology of Salmonella Serovars in Animal-Based Foods: a Meta-analysis / R. G. Ferrari, D. K. A. Rosario, A. Cunha-Neto et al. *Applied and environmental microbiology*. 2019. Vol. 85, N 14. P. e00591-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.00591-19>.
35. Особливості сальмонельозу у дітей на сучасному етапі / О. В. Корбут, О. А. Дмитриєва, Г. Г. Юхименко та ін. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3. С. 78-82.



6903924111488283

36. Eng, S. K., Pusparajah, P., Mutalib, N. S. A., Ser, H. L., Lee, L. H. (2015). Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Front. Life Sci.* 8 (3), 1–10. doi: 10.1080/21553769.2015.1051243
37. Fàbrega A., Vila J. *Yersinia enterocolitica*: pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2012. Vol. 30, N 1. P. 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.07.017>.
38. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2013 / European Centre for Disease Prevention and Control. *EFSA Journal*. 2015. Vol. 13, N 1. P. 3991. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3991>.
39. Nowacka, Z., Kosyra, M., & Sadkowska-Todys, M. (2022). Yersiniosis in Poland in 2018-2020. *Przegląd epidemiologiczny*, 76(4), 604–615. <https://doi.org/10.32394/pe.76.55>
40. European Centre for Disease Prevention and Control. Yersiniosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Yersiniosis. Stockholm: ECDC; 2022. (Annual Epidemiological Report for 2020).
42. Diarrheagenic *Escherichia coli* / T. A. Gomes, W. P. Elias, I. C. Scaletsky et al. *Brazilian journal of microbiology*. 2016. Vol. 47, Suppl. 1. P. 3-30. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.015>.
43. Assessment of commercial chromogenic solid media for the detection of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) / N. Zelyas, A. Poon, L. Patterson-Fortin et al. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2016. Vol. 85, N 3. P. 302-308. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.013>.
44. *Escherichia coli* in Europe: an overview / N. Allocati, M. Masulli, M. F. Alexeyev, C. Di Ilio. *International journal of environmental research and public health*. 2013. Vol. 10, N 12. P. 6235-6254.
45. Holtz L. R., Tarr P. I. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *UpToDate*. 2023. URL : <https://www.uptodate.com/contents/shiga-toxin-producing-escherichia-coli-clinical->



manifestations-diagnosis-and-

treatment?search=escherichia%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4.

46. H. P. Endtz. Campylobacter infections. In Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases. *Elsevier*. 2020. Vol. 10, P. 507-511. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00050-8>.

47. Schnee A. E., Petri W. A., Jr. Campylobacter jejuni and associated immune mechanisms: short-term effects and long-term implications for infants in low-income countries. *Current opinion in infectious diseases*. 2017. Vol. 30, N 3. P. 322-328. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000364>.

48. Same R. G., Tamma P. D. Campylobacter Infections in Children. *Pediatrics in review*. 2018. Vol. 39, N 11. P. 533-541. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0285>.

49. Costa D., Iraola G. Pathogenomics of Emerging *Campylobacter* Species. *Clinical microbiology reviews*. 2019. Vol. 32, N 4. P. e00072-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00072-18>.

50. The global view of campylobacteriosis: report of an expert consultation // *World Health Organization*. 9-11 July 2012. URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564601>.

51. Clostridium difficile infection: review / J. Czepiel, M. Drózdź, H. Pituch et al. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2019. Vol. 38, N 7. P. 1211-1221. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>.

52. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children / J. Z. Goldenberg, C. Yap, L. Lytvyn et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. Vol. 12, N 12. CD006095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>.

53. Питання своєчасної діагностики кишкових ускладнень антибіотикотерапії у дітей / О. А. Радутна, О. Г. Іванько, Н. В. Кизима, О. С. Круть. *Здоровье ребенка*. 2015. № 2. С. 52-54.



54. Clostridioides difficile Infection in Children-An Update / J. L. Leinert, S. Weichert, A. J. Jordan, R. Adam. *The Pediatric infectious disease journal*. 2023. Vol. 42, N 1. P. e35-e37. <https://doi.org/10.1097/INF.00000000000003702>.
55. Czepiel, J., Drózdź, M., Pituch, H., Kuijper, E. J., Perucki, W., Mielimonka, A., et al. (2019). Clostridium difficile infection: review. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 38 (7), 1211–1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
56. Darkoh, C., Plants-Paris, K., Bishoff, D., DuPont, H. L. (2019). Clostridium difficile Modulates the Gut Microbiota by Inducing the Production of Indole, an Interkingdom Signaling and Antimicrobial Molecule. *Msystems* 4 (2), e00346–e00318. doi: 10.1128/mSystems.00346-18.
57. Nelson R. L., Suda K. J., Evans C. T. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. Vol. 3, N 3. CD004610. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004610.pub5>.
58. Decrease in shigellosis-related deaths without Shigella spp.-specific interventions, Asia / P. Bardhan, A. S. Faruque, A. Naheed, D. A. Sack. *Emerging infectious diseases*. 2010. Vol. 16, N 11. P. 1718-1723. <https://doi.org/10.3201/eid1611.090934>.
59. Shigellosis / K. L. Kotloff, M. S. Riddle, J. A. Platts-Mills et al. *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10122. P. 801-812. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33296-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33296-8).
60. Genotypes and antimicrobial profiles of Shigella sonnei isolates from diarrheal patients circulating in Beijing between 2002 and 2007 / F. Qu, C. Bao, S. Chen et al. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012. Vol. 74, N 2. P. 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.026>.
61. The changing epidemiology of bacillary dysentery and characteristics of antimicrobial resistance of Shigella isolated in China from 2004-2014 / Z. Chang, J. Zhang, L. Ran et al. *BMC infectious diseases*. 2016. Vol. 16, N 1. P. 685. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1977-1>.
62. Stypułkowska-Misiurewicz H., Baumann-Popczyk A. Shigellosis in Poland in 2012. *Przegląd epidemiologiczny*. 2014. Vol. 68, N 2. P. 223-340.



63. The Shigella vaccines pipeline / MacLennan C. A., Grow S., Ma L. F. et al. *Vaccines*. 2022. Vol. 10, N 9. P. 1376. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091376>
64. Baker, S., The, H. C. 2018. Recent insights into Shigella: a major contributor to the global diarrhoeal disease burden. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 31 (5), 449. doi: 10.1097/QCO.0000000000000475
65. Epidemiology of Shigella infections and diarrhea in the first two years of life using culture-independent diagnostics in 8 low-resource settings / E. T. Rogawski McQuade, F. Shaheen, F. Kabir et al. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2020. Vol. 14, N 8. e0008536. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008536>.
66. Shigella isolates from the global enteric multicenter study inform vaccine development / S. Livio, N. A. Strockbine, S. Panchalingam et al. *Clinical infectious diseases*. 2014. Vol. 59, N 7. P. 933-941. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu468>.
67. Shiga toxins and the pathophysiology of hemolytic uremic syndrome in humans and animals / C. L. Mayer, C. S. Leibowitz, S. Kurosawa, D. J. Stearns-Kurosawa. *Toxins*. 2012. Vol. 4, N 11. P. 1261-1287. <https://doi.org/10.3390/toxins4111261>.
68. A novel plasmid-encoded serotype conversion mechanism through addition of phosphoethanolamine to the O-antigen of Shigella flexneri / Q. Sun, Y. A. Knirel, R. Lan et al. *PloS one*. 2012. Vol. 7, N 9. e46095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046095>.
69. The seasonality of diarrheal pathogens: A retrospective study of seven sites over three years / D. L. Chao, A. Roose, M. Roh et al. *PLoS neglected tropical diseases*. 2019. Vol. 13, N 8. e0007211. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007211>.
70. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years / C. Troeger, I. A. Khalil, P. C. Rao et al. *JAMA pediatrics*. 2018. Vol. 172, N 10. P. 958-965. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>.
71. Current and new rotavirus vaccines / R. M. Burke, J. E. Tate, C. D. Kirkwood et al. *Current opinion in infectious diseases*. 2019. Vol. 32, N 5. P. 435-444. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000572>.



6903924111488283

72. Rotavirus Immunization coverage. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2019. URL : <https://www.who.int/gho/immunization/rotavirus/en/>.
73. Noroviruses: The Most Common Pediatric Viral Enteric Pathogen at a Large University Hospital After Introduction of Rotavirus Vaccination / H. L. Koo, F. H. Neill, M. K. Estes et al. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2013 Vol. 2, N 1. P. 57-60. <https://doi.org/10.1093/jpids/pis070>.
74. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000-2013 / J. E. Tate, A. H. Burton, C. Boschi-Pinto, U. D. Parashar. *Clinical infectious diseases*. 2016. Vol. 62, Suppl. 2. P. S96-S105. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1013>.
75. A decade of norovirus disease risk among older adults in upper-middle and high income countries: a systematic review / L. Lindsay, J. Wolter, I. De Coster et al. *BMC infectious diseases*. 2015. Vol. 15. P. 425. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1168-5>.
76. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens / E. Scallan, R. M. Hoekstra, F. J. Angulo et al. *Emerging infectious diseases*. 2011. Vol. 17, N 1. P. 7-15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>.
77. Global Trends in Norovirus Genotype Distribution among Children with Acute Gastroenteritis / J. L. Cannon, J. Bonifacio, F. Bucardo et al. *Emerging infectious diseases*. 2021. Vol. 27, N 5. P. 1438-1445. <https://doi.org/10.3201/eid2705.204756>.
78. Bok K., Green K. Y. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *The New England journal of medicine*. 2012. Vol. 367, Iss. 22. P. 2126-2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1207742>.
79. Bull R. A., White P. A. Mechanisms of GII.4 norovirus evolution. *Trends in microbiology*. 2011. Vol. 19, N 5. P. 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.01.002>.
80. Immunogenetic mechanisms driving norovirus GII.4 antigenic variation / L. C. Lindesmith, M. Beltramello, E. F. Donaldson et al. *PLoS pathogens*. 2012. Vol. 8, N 5. e1002705. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002705>.



81. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013 / E. Vega, L. Barclay, N. Gregoricus et al. *Journal of clinical microbiology*. 2014. Vol. 52, N 1. P. 147-155. <https://doi.org/10.1128/JCM.02680-13>.
82. Clinical and epidemiologic characteristics of norovirus GII.4 Sydney during winter 2012-13 in Beijing, China following its global emergence / H. Mai, M. Jin, X. Guo et al. *PloS one*. 2013. Vol. 8, N 8. e71483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071483>.
83. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 60(RR-3). Centers for Disease Control and Prevention, 2011. P. 1-18.
84. Peate I. Gastroenteritis - a common intestinal infection. *British Journal of Healthcare Assistants*. 2022. Vol. 16, N 6. P. 266-271. <https://doi.org/10.12968/bjha.2022.16.6.266>.
85. Diagnosis, treatment, and prevention of severe acute hepatitis of unknown etiology in children / Y. H. Chen, J. G. Lou, Z. H. Yang et al. *World journal of pediatrics : WJP*. 2022. Vol. 18, N 8. P. 538-544. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00581-x>.
86. Noroviruses: The leading cause of gastroenteritis worldwide / H. L. Koo, N. Ajami, R. L. Atmar, H. L. DuPont. *Discovery medicine*. 2010. Vol. 10, N 50. P. 61-70.
87. Astrovirus Pathogenesis / C. Johnson, V. Hargest, V. Cortez et al. *Viruses*. 2017. Vol. 9, N 1. P. 22. <https://doi.org/10.3390/v9010022>.
88. Cortez V., Margolis E., Schultz-Cherry S. Astrovirus and the microbiome. *Current opinion in virology*. 2019. Vol. 37. P. 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.002>.
89. Bosch A., Pintó R. M., Guix S. Human astroviruses. *Clinical microbiology reviews*. 2014. Vol. 27, N 4. P. 1048-1074. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-14>.



90. Clinical features and role of viral isolates from stool samples of intussusception in children / Y. W. Lee, S. I. Yang, J. M. Kim, J. Y. Kim. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2013. Vol. 16, N 3. P. 162-170. <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.3.162>.

91. Serological studies confirm the novel astrovirus HMOAstV-C as a highly prevalent human infectious agent / P. D. Burbelo, K. H. Ching, F. Esper et al. *PloS one*. 2011. Vol. 6, N 8. e22576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022576>.

92. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. *The Lancet Infectious diseases*. 2018. Vol. 18, N 11. P. 1211-1228. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1).

93. Lee B., Damon C. F., Platts-Mills J. A. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries. *Current opinion in infectious diseases*. 2020. Vol. 33, N 5. P. 398-403. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000663>.

94. Viral Pathogen-Specific Clinical and Demographic Characteristics of Children with Moderate-to-Severe Diarrhea in Rural Bangladesh / A. E. Bray, S. Ahmed, S. K. Das et al. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2019. Vol. 101, N 2. P. 304-309. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0152>.

95. Cernikova L., Faso C., Hehl A. B. Five facts about Giardia lamblia. *PLoS pathogens*. 2018. Vol. 14, N 9. P. e1007250. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007250>.

96. Guillén N. Pathogenicity and virulence of *Entamoeba histolytica*, the agent of amoebiasis. *Virulence*, 2023. Vol. 14, N 1. P. 2158656. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2158656>.

97. Bansal R., Natarajan S., Aron J. Amebic colitis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2019. Vol. 357, N 5. e15 <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.01.007>



98. Human amebiasis: breaking the paradigm? / C. Ximénez, R. Cerritos, L. Rojas et al. *International journal of environmental research and public health*. 2010. Vol. 7, N 3. P. 1105-1120. <https://doi.org/10.3390/ijerph7031105>.
99. Entamoeba Histolytica: Updates in Clinical Manifestation, Pathogenesis, and Vaccine Development / M. Kantor, A. Abrantes, A. Estevez et al. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2018. Vol. 2018. P. 4601420. <https://doi.org/10.1155/2018/4601420>.
100. Amebiasis / N. Othman, J. A. Ujang, Y. L. Ng. et al. *Molecular Advancements in Tropical Diseases Drug Discovery*. 2020. Academic Press. P. 1-19. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821202-8.00001-3>
101. Quach J., St-Pierre J., Chadee K. The future for vaccine development against Entamoeba histolytica. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014. Vol. 10, N 6. P. 1514-1521. <https://doi.org/10.4161/hv.27796>.
102. Діагностика та лікування функціональних захворювань кишечника у дітей раннього віку (клінічні рекомендації) / О. Г. Шадрін, Р. В. Марушко, В. П. Місник, Т. Л. Марушко. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019. Т. 9, № 2. С. 105-116.
103. Akiho H., Ihara E., Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2010. Vol. 1, N 3. P. 97-105. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.97>.
104. The second study of infectious intestinal disease (IID2): increased rates of recurrent diarrhoea in individuals aged 65 years and above / C. C. Tam, L. Viviani, L C. Rodrigues, S. J. O'Brien. *BMC public health*. 2013. Vol. 13. P. 739. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-739>.
105. Малиш Н. Г., Чемич М. Д., Кузьменко О. В. Шляхи оптимізації епідеміологічного нагляду за гострими кишковими інфекціями в Україні. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2019. Т. 7, № 1. С. 28-38.



106. Дудник В. М., Буглова Н. О. Оцінка лікування виразки дванадцятипалої кишки у дітей з точки зору відновлення репаративної функції. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Т. 6, № 7. С. 579-588.
107. Toddler's diarrhea: is it an under-recognized entity in developing countries? / U. Poddar, J. Agarwal, S. K. Yachha, A. Srivastava. *Journal of tropical pediatrics*. 2013. Vol. 59, N 6. P. 470-475. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmt055>.
108. Powell C. V., Jenkins H. R. Toddler diarrhoea: is it a useful diagnostic label?. *Archives of disease in childhood*. 2012. Vol. 97, N 1. P. 84-86. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.191825>.
109. Guarino A., Lo Vecchio A., Berni Canani, R. Chronic diarrhoea in children. Best practice & research. *Clinical gastroenterology*. 2012. Vol. 26, N 5. P. 649-661. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.11.004>.
110. Developmental changes and fructose absorption in children: effect on malabsorption testing and dietary management / H. F. Jones, R. N. Butler, D. J. Moore, D. A. Brooks. *Nutrition reviews*. 2013. Vol. 71, N 5. P. 300-309. <https://doi.org/10.1111/nure.12020>.
111. Алгоритм діагностики й лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Т. Л. Марушко, О. С. Няньковська, Н. Ю. Бондаренко. *Здоровье ребенка*. 2019. Т. 14, № 8. С. 75-83.
112. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) / Q. X. Ng, A. Y. S. Soh, W. Loke et al. *Journal of inflammation research*. 2018. Vol. 11. P. 345-349. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>.
113. Майданник В. Г. Римські критерії IV (2016): Що нового? *Міжнар. журн. педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. Т. 10, № 1. С. 8-18.
114. Дослідження існуючої практики годування дітей першого року життя: опитування батьків / Н. В. Котова, О. О. Старець, Т. М. Хіменко та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020. Т. 10, № 1. С. 14-21. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.1.35.2020.2>.



115. Белоусова О. Ю., Зімницька Т. В., Казарян Л. В. Вплив порушення харчування на розвиток функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей шкільного віку. *Сучасна гастроентерологія*. 2023. № 3. С. 36-42. <https://doi.org/10.30978/MG-2023-3-36>.
116. Heyman M. B., Abrams S. A. Fruit Juice in Infants, Children, and Adolescents: Current Recommendations. *Pediatrics*. 2017. Vol. 139, N 6. e20170967. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0967>.
117. Effect of azithromycin on small bowel motility in patients with gastrointestinal dysmotility / P. Chini, P. P. Toskes, S. Waseem et al. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012. Vol. 47. N 4. P. 422-427. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.654402>.
118. Lobo de Sá F. D., Schulzke J. D., Bücker R. Diarrheal mechanisms and the role of intestinal barrier dysfunction in *Campylobacter* infections. *Fighting Campylobacter Infections: Towards a One Health Approach*. 2021. Vol. 451. P. 203-231. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65481-8_8.
119. Нагурна Я. В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 3. С. 27-31.
120. Хільчевська В., Харманська І., Парфьонова І. Особливості перебігу синдрому подразненого кишечника у дітей. *Молодий вчений*. 2019. № 7. С. 222-225.
121. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome / B. E. Lacy, M. Pimentel, D. M. Brenner et al. *The American journal of gastroenterology*. 2021. Vol. 116, N 1. P. 17-44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>.
122. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome / C. Cremon, V. Stanghellini, M. R. Barbaro et al. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017. Vol. 45, N 7. P. 909-922. <https://doi.org/10.1111/apt.13958>.



6903924111488283

123. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome / J. Jalanka-Tuovinen, J. Salojärvi, A. Salonen et al. *Gut*. 2014. Vol. 63, N 11. P. 1737-1745. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305994>.

124. Methane positive small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis / A. Gandhi, A. Shah, M. P. Jones et al. *Gut microbes*. 2021. Vol. 13, N 1. P. 1933313. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1933313>.

125. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. World Allergy Organization, 2010.

126. Denery-Papini, S., Lupi, R., Haertlé, T., ... & Larré, C. (2020). Allergenicity of fermented foods: emphasis on seeds protein-based products / K. E. El Mecherfi, S. D. Todorov, M. A. Cavalcanti de Albuquerque et al. *Foods*. 2020. Vol. 9, N 6. P. 792. <https://doi.org/10.3390/foods9060792>.

127. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines / S. Koletzko, B. Niggemann, A. Arato et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012. Vol. 55, N 2. P. 221-229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>.

128. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA - Systematic review / A. Bognanni, D. K. Chu, R. T. Firmino et al. *The World Allergy Organization journal*. 2022. Vol. 15, N 9. P. 100682. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100682>.

129. Няньковська О. С. Сучасні підходи до діагностики та дієтотерапії харчової алергії на білок коров'ячого молока у дітей раннього віку. *Здоров'я ребенка*. 2015. № 62(тем. вип.). С. 85-92.

130. Mellick L. B., Murray C., Kalra S. "Parenteral" Diarrhea Associated With Pediatric Urinary Tract Infections: A Retrospective Chart Review. *Pediatric emergency care*. 2022. Vol. 38, N 8. e1489-e1492. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002717>.



131. Mellick L. B., Kalra S., Panacek E. Parenteral Diarrhea and Pediatric Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Pediatrics and Neonatal Nursing – Open Journal*. 2022. Vol. 8, N 2. P. 38-42. <https://doi.org/10.17140/pnnoj-8-137>.
132. Ricciuto A., Griffiths A. M. Clinical value of fecal calprotectin. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2019. Vol. 56, N 5. P. 307-320. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1619159>.
133. Nickel Sequestration by the Host-Defense Protein Human Calprotectin / T. G. Nakashige, E. M. Zygiel, C. L. Drennan, E. M. Nolan. *Journal of the American Chemical Society*. 2017. Vol. 139, N 26. P. 8828-8836. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b01212>.
134. Dietary zinc alters the microbiota and decreases resistance to Clostridium difficile infection / J. P. Zackular, J. L. Moore, A. T. Jordan et al. *Nature medicine*. 2016. Vol. 22, N 11. P. 1330-1334. <https://doi.org/10.1038/nm.4174>.
135. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense, enhancing neutrophil killing of Staphylococcus aureus / T. E. Kehl-Fie, S. Chitayat, M. I. Hood et al. *Cell host & microbe*. 2011. Vol. 10, N 2. P. 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.07.004>.
136. Ricciuto A., Griffiths A. M. Clinical value of fecal calprotectin. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2019. Vol. 56, N 5. P. 307-320. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1619159>.
137. The level of fecal calprotectin significantly correlates with Clostridium difficile infection severity / M. Drózdź, G. Biesiada, H. Pituch et al. *Folia Medica Cracoviensia*, 2019. Vol. 59, N 3. P. 53-65. <https://doi.org/10.24425/fmc.2019.131136>.
138. Ayling R. M., Kok K. Fecal Calprotectin. *Advances in clinical chemistry*. 2018. Vol. 87. P. 161-190. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.005>.
139. Fecal calprotectin in healthy children aged 4-16 years / M. Roca, A. Rodriguez Varela, E. Carvajal et al. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 20565. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77625-7>.



6903924111488283

140. Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2017. Vol. 19, N 1. P. 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>.

141. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms / H. V. Lin et al. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7, N 4. P. e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>.

142. The role of short-chain fatty acids in health and disease / J. Tan, C. McKenzie, M. Potamitis et al. *Advances in immunology*. 2014. Vol. 121. P. 91-119. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>.

143. Оцінка стану кишкової мікробіоти та концентрації коротколанцюгових жирних кислот у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника / М. В. Стойкевич, Н. С. Федорова, Н. В. Недзвецька та ін. *Гастроентерологія*. 2021. Т. 55, № 2. С. 98-103.

144. Regulation of inflammation by short chain fatty acids / M. A. Vinolo, H. G. Rodrigues, R. T. Nachbar, R. Curi. *Nutrients*. 2011. Vol. 3, N 10. P. 858-876. <https://doi.org/10.3390/nu3100858>.

145. Пархоменко Л. К., Страшок Л. А., Хоменко М. А. Вплив кишкової мікробіоти на формування та розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей. *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13, № 8. С. 776-782. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.8.2018.154159>.

146. Morrison D. J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut microbes*. 2016. Vol. 7, N 3. P. 189-200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>.

147. Воробйова Н. В., Усачова О. В. Динамічні зміни метаболітів кишкової мікрофлори як показник стану мікробіоценозу кишечника в дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 1. С. 73-74.

148. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond / R. C. Robertson, A. R. Manges, B. B. Finlay, A. J. Prendergast. *Trends in*



<https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>.

149. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwartz, D. Taras, K. Schäfer et al. *Obesity*. 2010. Vol. 18, N 1. P. 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>.

150. Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>.

151. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism / H. J. Flint, S. H. Duncan, K. P. Scott, P. Louis. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015. Vol. 74, N1. P. 13-22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>.

152. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways / J. Tan, C. McKenzie, P. J. Vuillermin et al. *Cell Reports*. 2016. Vol. 15, N 12. P. 2809-2824. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047>.

153. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota / N. Reichardt, S. H. Duncan, P. Young et al. *The ISME journal*. 2014. Vol. 8, N 6. P. 1323-1335. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.14>.

154. Cong J., Zhou P., Zhang, R. Intestinal Microbiota-Derived Short Chain Fatty Acids in Host Health and Disease. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 9. P. 1977. <https://doi.org/10.3390/nu14091977>

155. Propionic Acid: Method of Production, Current State and Perspectives / V. Ranaei, Z. Pilevar, A. M. Khaneghah, H. Hosseini. *Food technology and biotechnology*. 2020. Vol. 58, N 2. P. 115-127. <https://doi.org/10.17113/ftb.58.02.20.6356>.

156. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon / X. Ze, S. H. Duncan, P. Louis, H. J. Flint. *The ISME journal*. 2012. Vol. 6, Iss. 8. P. 1535-1543. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.4>.

157. Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations / S. L.



Bridgman, M. B. Azad, C. J. Field et al. *Frontiers in nutrition*. 2017. Vol. 4. P. 11.

<https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00011>.

158. Direct glucose sensing in the physiological range through plasmonic nanoparticle formation / S. Unser, I. Campbell, D. Jana, L. Sagle. *The Analyst*. 2015. Vol. 140, N 2. P. 590-599. <https://doi.org/10.1039/c4an01496k>.

159. Alonso-Betanzos A., Bolón-Canedo V. Big-Data Analysis, Cluster Analysis, and Machine-Learning Approaches. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018. Vol. 1065. P. 607-626. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_37.

160. Іванько О. Г., Бондаренко В. М. Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення. *Патологія*. 2021. Т. 18, № 2. С. 196-202. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500>.

161. Іванько О. Г., Білих В. М. Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 3. С. 332-337. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>.

162. Білих В. М., Іванько О. Г. Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення. *Здоров'я дитини*. 2022. Т. 17, № 6. С. 282-288. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1530>.

163. The use of fecal calprotectin testing in paediatric disorders: a position paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee / C. R. Koninckx, E. Donat, M. A. Benninga et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2021. Vol. 72, N 4. P. 617-640. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003046>.

164. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months / F. Li, J. Ma, S. Geng et al. *PloS one*. 2015. Vol. 10, N 3. e0119574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119574>.

165. Teixeira, Gustavo G., Poliana M. Santos. Simple and cost-effective approaches for quantification of reducing sugar exploiting digital image



6903924111488283

analysis. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2022. Vol. 113. P. 104719.

<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104719>.

166. Quantification of Reducing Sugars Based on the Qualitative Technique of Benedict / A. Hernández-López, D. A. Sánchez Félix, Z. Zuñiga Sierra et al. *ACS omega*. 2020. Vol. 5, N 50. P. 32403-32410.

<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04467>.

167. Shim D. H., Kim D. Y., Cho K. Y. Diagnostic value of the Vesikari Scoring System for predicting the viral or bacterial pathogens in pediatric gastroenteritis. *Korean journal of pediatrics*. 2016. Vol. 59, N 3. P. 126-131.

<https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.3.126>.

168. Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea / C. C. Chen, C. J. Chang, T. Y. Lin et al. *World journal of gastroenterology*. 2011. Vol. 17, N 37. P. 4218-4224.

<https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i37.4218>.

169. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments / D. Schnadower, P. I. Tarr, M. H. Gorelick et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013. Vol. 57, N 4. P. 514-519.

<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829ae5a3>.

170. Дегтяренко Т. В. Вікова динаміка когнітивного розвитку дитини в концепті психофізіологічного підходу. *Наука і освіта*. 2011. № 9. С. 78-81.

171. Статистичний аналіз відносних величин у медицині / М. А. Іванчук, І. В. Малик, Т. В. Кнігніцька, Т. О. Лукашів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18, № 4. С. 109-114.

172. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program / A. Dey, H. Wang, R. Menzies, K. Macartney. *The Medical journal of Australia*. 2012. Vol. 197, N 8. P. 453-457.

<https://doi.org/10.5694/mja12.10062>

173. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of diarrhoea among children younger than 5 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Diarrhoeal Disease Collaborators. *Lancet. Infectious*



3

174. IHME. Diarrheal diseases — Level 3 cause. URL: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/diarrheal-diseases-level-3-cause (Accessed on December 16, 2022).

175. Florez I. D., Niño-Serna L. F., Beltrán-Arroyave C. P. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Current infectious disease reports*. 2020. Vol. 22, N 2. P. 4. <https://doi.org/10.1007/s11908-020-0713-6>.

176. LaRocque R., Pietroni M., Chisti Mohammod Jobayer. Approach to the adult with acute diarrhea in resource-limited settings. *UpToDate*. 2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-resource-limited-settings>.

177. Clarkston K., Oliveira S. B. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Food for Thought: Parenteral Nutrition. *The Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 228. P. 270. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.064>.

178. Berkeley J. Studies in Infantile Gastro-Enteritis. University of Glasgow (United Kingdom), 1947.

179. Levy J. Diagnostic approach to diarrhea in children in resource-rich settings. *UpToDate*. 2022. URL : <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-diarrhea-in-children-in-resource-rich-countries#H6>

180. Shaikh Nader, Hoberman A. Urinary tract infections in infants and children older than one month: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*. 2021. URL : https://www.uptodate.com/contents/urinary-tract-infections-in-infants-and-children-older-than-one-month-clinical-features-and-diagnosis?sectionName=CLINICAL%20PRESENTATION&topicRef=6456&anchor=H2&source=see_link#

181. Wald E. R. Acute otitis media in children: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. 2022. URL : <https://www.uptodate.com/contents/acute-otitis-media-in-children-clinical-manifestations-and->



6903924161488283

diagnosis?search=Diagnostic%20approach%20to%20diarrhea%20in%20children%20in%20resource-rich%20countries&topicRef=6456&source=related_link

182. Захворюваність і етіологічна структура гострих кишкових інфекцій на сучасному етапі / М. Д. Чемич, Н. Г. Малиш, К. С. Полов'ян та ін. *Інфекційні хвороби*. 2012. № 3. С. 36-42.

183. How to: Clostridioides difficile infection in children / M. Krutova, T. G. J. de Meij, F. Fitzpatrick et al. *Clinical microbiology and infection*. 2022. Vol. 28, N 8. P. 1085-1090. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.001>.

184. Risk factors for Clostridium difficile infection in pediatric inpatients: A meta-analysis and systematic review / S. Anjewierden, Z. Han, C. B. Foster et al. *Infection control and hospital epidemiology*. 2019. Vol. 40, N 4. P. 420-426. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.23>.

185. Ivanko O. H., Patsera M. V., Skrypnykova Ya. S. Detection of Clostridium difficile toxins A and B in the stool specimens from patients and medical staff of the children's antituberculosis department. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 5. С. 692-695. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141724>.

186. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler / M. A. Benninga, C. Faure, P. E. Hyman et al. *Gastroenterology*. 2016. S0016-5085(16)00182-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.

187. Черниш Ю. Р., Охотнікова О. М. Клініко-анамнестична характеристика дітей з гастроінтестинальною харчовою алергією. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 8. С. 89-97. <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-09>.

188. Клініко-морфологічні особливості алергічного ентероколіту в дітей раннього віку / О. Г. Шадрін, Т. Д. Задорожна, Г. А. Гайдучик та ін. *Патологія*. 2019. Т. 16, № 2. С. 238-244. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.2.177189>.

189. Fecal Calprotectin and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Children with Non-IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy / M. Roca, E. Donat, A.



Rodriguez Varela et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, N 8. P. 1595.

<https://doi.org/10.3390/jcm10081595>.

190. Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature reviews. Microbiology*. 2021. Vol. 19, N 1. P. 55-71.

<https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>.

191. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism / J. He, P. Zhang, L. Shen et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, N 17. P. 6356.

<https://doi.org/10.3390/ijms21176356>.

192. Fecal Levels of Lactic, Succinic and Short-Chain Fatty Acids in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn Disease: A Pilot Study / O. Kaczmarczyk, A. Dąbek-Drobny, M. Woźniakiewicz et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, N 20. P. 4701.

<https://doi.org/10.3390/jcm10204701>.

193. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases / D. Parada Venegas, M. K. De la Fuente, G. Landskron et al. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. P. 277.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.

194. Association between Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels, Diet, and Body Mass Index in Patients with Inflammatory Bowel Disease / A. Dąbek-Drobny, O. Kaczmarczyk, M. Woźniakiewicz et al. *Biology*. 2022. Vol. 11, N 1. P. 108.

<https://doi.org/10.3390/biology11010108>.

195. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut / C. Martin-Gallausiaux, L. Marinelli, Blottière H. M. et al. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2021. Vol. 80, N 1. P. 37-49. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>.

196. Impacts of gut bacteria on human health and diseases / Y. J. Zhang, S. Li, R. Y. Gan et al. *International journal of molecular sciences*. 2015. Vol. 16, N 4. P. 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>.

197. Степанов Ю. М., Будзак І. Я., Кленіна І. А. Коротколанцюгові жирні кислоти: роль у розвитку синдрому подразненого кишечника.



Гастроентерологія. 2019. Т. 53, № 1. С. 49-53. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163458>.

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

199. Vorobiova N. V., Usachova O. V., Kaplaushenko A. H. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Запорозький медичинський журнал*. 2021. Т. 23, N 5. С. 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>.

200. Babayeva B. GP185 The diagnostic and prognostic value of the short-chain fatty acids in rotavirus diarrheas in infants (p. A105.2-A105). *BMJ*. 2019. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.246>.

201. Campos-Perez W., Martinez-Lopez E. Effects of short chain fatty acids on metabolic and inflammatory processes in human health. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2021. Vol. 1866, N 5. P. 158900.

202. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea / S. A. Mekonnen, D. Merenstein, C. M. Fraser, M. L. Marco. *Current opinion in biotechnology*. 2020. Vol. 61. P. 226-234. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005>.

203. Cartwright I. M., Colgan S. P. The hypoxic tissue microenvironment as a driver of mucosal inflammatory resolution. *Frontiers in immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1124774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1124774>.

204. Colgan S. P., Campbell E. L., Kominsky D. J. Hypoxia and Mucosal Inflammation. *Annual review of pathology*. 2016. Vol. 11. P. 77-100. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044231>.

205. Singhal R., Shah Y. M. Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. *Journal of Biological Chemistry*. 2020. Vol. 295, N. 30. P. 10493-10505. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.011188>.



6903924111488283

206. Kierans S. J., Taylor C. T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *The Journal of physiology*. 2021. Vol. 599, N 1. P. 23-37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>.
207. Dysbiosis-Associated Change in Host Metabolism Generates Lactate to Support Salmonella Growth / C. C. Gillis, E. R. Hughes, L. Spiga et al. *Cell host & microbe*. 2018. Vol. 23, N 1. P. 54-64.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.11.006>.
208. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis / Q. Sun, Q. Jia, L. Song, L. Duan. *Medicine*. 2019. Vol. 98, N 7. e14513. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014513>.
209. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota / I. B. Jeffery, P. W. O'Toole, L. Öhman et al. *Gut*. 2012. Vol. 61, N 7. P. 997-1006. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301501>.
210. Long-Term Gastrointestinal Consequences are Frequent Following Sporadic Acute Infectious Diarrhea in a Tropical Country: A Prospective Cohort Study / M. M. Rahman, U. C. Ghoshal, S. Sultana et al. *The American journal of gastroenterology*, 2018. Vol. 113, N 9. P. 1363-1375. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0208-3>.
211. Card T, Enck P, Barbara G, et al. Post-infectious IBS: defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol Journal*. 2018; Vol. 6. P.1245–53. <https://doi.org/10.1177/2050640618779923>
212. Donnachie, E., Schneider, A., Mehring, M., & Enck, P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut*. 2018.Vol. 67, N 6, P. 1078–1086. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313713>
213. Klem, F., Wadhwa, A., Prokop, L. J., Sundt, W. J., Farrugia, G., Camilleri, M., Singh, S., & Grover, M. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152, N 5. P. 1042–1054. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039>



6903924111488283

214. Marshall, J. K., Thabane, M., Garg, A. X., Clark, W. F., Moayyedi, P., Collins, S. M., & Walkerton Health Study Investigators. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut*. 2010. Vol. 59, N 5. P. 605–611. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.202234>



6903924111488283

ДОДАТОК А 1



ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

проф. В.А.Візір
2023р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Кафедра пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035) Білих Варвара Михайлівна
3. **Джерело інформації:** Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення / О. Г. Іванько, В. М. Бондаренко. Патологія. 2021. Т. 18, № 2(52). С. 196-202 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500>
4. **Де впроваджено (назва навчального закладу):**
в навчальний процес кафедри пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів за темою «Семіотика уражень органів травлення у дітей. Абдомінальний синдром.
5. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри пропедевтики
дитячих хвороб
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету,
кандидат медичних наук

М.В. Пацера



6903924111488283

ДОДАТОК А 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
Європейського медичного
університету
д.мед.н., професор Тітов Г.І.
«30» 05 2023р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Кафедра пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035) Білих Варвара Михайлівна.
3. **Джерело інформації:** Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний
4. стаціонар з діареєю / О. Г. Іванько, В. М. Білих. Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 332-337 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>
5. **Де впроваджено (назва навчального закладу):** в навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та педіатрії Європейського медичного університету при проведенні практичних занять для студентів 3 курсу медичного факультету.
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри
акушерства, гінекології та педіатрії
Європейського медичного
університету
д.мед.н., професор

Т.Є. Шумна



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університетупроф. В.А.Візір
«25» 05 2023 р.

АКТ

впровадження у навчальний процес

1. **Назва впровадження:** «Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Кафедра пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035) Білих Варвара Михайлівна
3. **Джерело інформації:** Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення / В. М. Білих, О. Г. Іванько. Здоров'я дитини. 2022. Т. 17, № 6. - С. 282-288 <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1530>
4. **Де впроваджено (назва навчального закладу):** в навчальний процес кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів.
5. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри дитячих
інфекційних хвороб
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
професор, д. мед. н.

О.В. Усачова



ДОДАТОК А 4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*В. М. Білих**КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 Святошинського району міста Києва»**В. М. Білих*
(керівник установи в якій проведено впровадження)

« 28 » 03 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження: «Клінічні ознаки діарей неінфекційної природи»
(назва пропозиції для впровадження)
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:
Кафедра пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медичного університету (м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035) Білих Варвара Михайлівна
- Джерело інформації:
Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення / В. М. Білих, О. Г. Іванько. Здоров'я дитини. 2022. Т. 17, № 6. - С. 282-288 <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1530>
Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення / О. Г. Іванько, В. М. Бондаренко. Патологія. 2021. Т. 18, № 2(52). С. 196-202 <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Де впроваджено: КНП «Дитяча клінічна лікарня №5 Святошинського району міста Києва»
- Строки впровадження з 1.09.22 по 28.03.23
- Загальна кількість спостережень 30
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	Скорочення строку госпіталізації на 2 – 5 діб	<i>Скорочення строків перебування в стаціонарі на 2 дні</i>
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 30%	

- Зуваження,
додатки
« 28 » 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження: *Ірина Писчанська*
(посада, підпис, ПІБ)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

5»

проф. В.А.Візір

20 23 р.

АКТ**впровадження у навчальний процес**

1. **Назва впровадження:** «Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Кафедра пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035), Білих Варвара Михайлівна
3. **Джерело інформації:** Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю / О. Г. Іванько, В. М. Бондаренко. Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3(132). С. 332-337 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>
4. **Де впроваджено (назва навчального закладу):**
в навчальний процес кафедри Кафедра факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету при викладанні лекційного матеріалу та проведенні практичних занять для студентів 5 курсу медичних факультетів.
6. **Термін впровадження:** 2022-2023 навчальний рік

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри факультетської
педіатрії Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету, д. мед. наук, професор

С.М. Недельська



ДОДАТОК А 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КП «Регіональний медичний центр
 родинного здоров'я» ДОР»
 доктор медичних наук, професор
 Власов О.О.
 20 23 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження: «Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю».
(назва пропозиції для впровадження)
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:
Кафедра пропедевтики дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26, 69035) Білих Варвара Михайлівна.
- Джерело інформації: Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю / О. Г. Іванько, В. М. Білих. Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3 (132). С. 332-337 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Де впроваджено: КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з листопада по квітня 2023
- Загальна кількість спостережень 95
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3)

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	Скорочення строку госпіталізації на 2-5 діб	скорочення строків перебування в стаціонарі на 2-3 дні
Зменшення: -летальності -інвалідності -захворюванності -частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 30%	

4. Зауваження, додатки
«04» 04 2023р.

Відповідальний за впровадження:

І.О. Черемин



ДОДАТОК Б

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення. *Патологія*. 2021. Том 18, № 2(52). С. 196-202. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500>. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, літературний пошук, статистична обробка даних, опис результатів дослідження, підготовка до друку статті, Іванько О.Г. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

2. Іванько О.Г., Білих В.М. Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар з діареєю. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Том 24, №3 (132). С. 332-337. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.247605>. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, літературний пошук, опис результатів дослідження, підготовка до друку статті, Іванько О.Г. – концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті).

3. Білих В.М., Іванько О.Г. Кишкові розлади після перенесеної гострої діареї у дітей раннього віку та копрологічні предиктори їх виникнення. *Здоров'я дитини*. 2022. Т. 17, № 6. С. 282-288. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.6.2022.1530>. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, літературний пошук, статистична обробка даних, опис результатів дослідження, Іванько О.Г. – концепція та остаточне затвердження статті).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

4. Oleg Ivanko, Varvara Bondarenko. Total carbohydrates in stool as a factor of infectious or non-infectious diarrhea in toddlers. *7th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Lublin, 26-28 november 2020. P. 174. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, статистичну обробку, написання та підготовку тез



до друку, усна доповідь, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

5. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Аналіз маркерів стану кишечника у дітей перших років життя як спроба виявлення запального стану. X Міжнародна науково-практична конференція «*Modern science: problems and innovations*», 13-15 грудня 2020 р. Стокгольм, Швеція. С. 99. (Дисертантом проведено збір клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

6. Бондаренко В.М., Іванько О.Г. Клініко-лабораторні підходи до вивчення стану запалення низького ступеню активності кишечника у дітей раннього віку після перенесеного епізоду неспецифічної діареї. Всеукраїнської науково - практичної конференції з міжнародною участю «*Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020*» 05-06 березня 2020 р. м. Запоріжжя С.10. (Здобувачем здійснено збір клінічного матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів, статистична обробка матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

7. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Причини діареї у дітей у віці від 6 до 24 місяців життя за даними госпіталізацій. Наукова конференція студентів ЗДМУ «*Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020*» 16 грудня 2020 р. м. Запоріжжя С. 26. (Дисертантом виконано клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження).

8. Бондаренко В.М. Досвід визначення причин гострої діареї у дітей раннього віку шляхом пошуку класифікацій. Науково-практична конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «*Актуальні питання*



сучасної медицини і фармації - 2021» online .15-16 квітня 2021р., м. Запоріжжя.

С. 69. *(Дисертантом проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написання та підготовку тез до друку, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*

9. Іванько О.Г., Бондаренко В.М. Сучасний погляд на причини гострих діарей у дітей молодшого віку, госпіталізованих у діагностичний стаціонар. Матеріали XV конгресу педіатрів України (12-13 жовтня 2021 р. м. Київ) «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології.» Липень-вересень 2021 Том14 №1. С. 34-35. *(Аспірантом проведено аналіз та систематизацію літературних даних, збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та остаточне затвердження роботи).*

10. Іванько О.Г., Білих В.М. Вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот в стільці дітей молодшого віку з діареями різного походження. Матеріали науково-практичної онлайн конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків.» м. Харків, 17-18 листопада 2021 року. С.34. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. – дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*

11. Білих В.М. Вміст коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку з гострими діареями в залежності від характеру стулу за Бристольською шкалою. 83-го всеукраїнського наукового медичного конгресу студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю) присвяченого 91-й річниці Донецького національного медичного університету та 91-й річниці студентського наукового товариства імені професора М. Д. Довгялло 18-19 листопада 2021 року м. Лиман, Україна. С.135-136. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження).*



12. Білих В.М. Стан кишечника у дітей після перенесеної гострої діареї інфекційного походження та його взаємозв'язок з показниками коротколанцюгових жирних кислот у стільці. Конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» С.28-29. (Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, доповідь з активною участю, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

13. Білих В.М. Стан кишечника у дітей раннього віку після перенесеної гострої діареї за даними 6 місячного катамнезу. 82 всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022» On-line, 17 травня 2022 р., м. Запоріжжя. С.12. (Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

14. Білих В.М. Complaints after intastinal infactions in young children in the 6 mo long catamnesis and looking for their pathogenetical mechanisms. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «*YOUNG SCIENCE 4. 0*» (для молодих вчених) 30 травня 2022 року. С.14-15. (Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).

15. Білих В.М. Характеристика стану кишечника з урахуванням копрологічних показників у дітей раннього віку, які перенесли гостру діарею, за даними 6 місячного катамнезу. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» 24-25 листопада 2022 року. С. 19-20. (Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).



690392411.1488283

16. Білих В.М. Віддалений вплив перенесеної гострої діареї у дітей молодшої вікової групи на стан здоров'я кишечника. *«Проблеми сьогодення в педіатрії.»* Матеріали VIII Науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю. м. Харків, 23 лютого 2023р. С.4-6. *(Дисертантом проведено збір матеріалу, статистична обробка даних та підготовка тез до публікації, Іванько О.Г. - концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження роботи).*

**ДОДАТОК В****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. XXII Всеукраїнська науково – практична конференція «Актуальні питання педіатрії» присвячена пам'яті професора В.М. Сідельникова, м. Київ, 16-17 вересня, 2020 р. (стендова доповідь);
2. 7th Lublininternational medical congress for students and young doctors. м. Люблін, Польща, 26-28 листопада, 2020 р. (усна доповідь, публікація тез);
3. X Міжнародна науково-практична конференція “Modern science: Problems and innovations”, Стокгольм, Швеція 2020 р. (публікація тез);
4. Всеукраїнська науково - практична конференція з міжнародною участю «Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині - 2020» м. Запоріжжя, 5-6 березня, 2020 р. (публікація тез);
5. Наукова конференція студентів ЗДМУ «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2020», м. Запоріжжя, 16 грудня, 2020 р. (публікація тез);
6. Науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2021», м. Запоріжжя, 15-16 квітня, 2021 р. (публікація тез);
7. XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова, м. Київ, 15-17 вересня, 2021 р. (стендова доповідь);
8. XV конгрес педіатрів України «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології», м.Київ, 12-13 жовтня, 2021 р. (публікація тез);
9. Науково-практична онлайн конференція з міжнародною участю: «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного



- забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», м. Харків, 17-18 листопада, 2021 р. (публікація тез);
10. 83-й Всеукраїнський науково-медичний конгрес студентів та молодих вчених «Медицина XXI сторіччя» (з міжнародною участю) присвячений 91-й річниці Донецького національного медичного університету та 91-й річниці студентського наукового товариства імені професора М. Д. Довгялло. м. Лиман, 18-19 листопада, 2021 р. (публікація тез);
 11. Конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022», м. Запоріжжя, 4 лютого, 2022 р. (публікація тез);
 12. 82-га Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з Міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2022», м. Запоріжжя, 17 травня, 2022 р. (публікація тез);
 13. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (для молодих вчених), м. Київ, 30 травня, 2022 р. (публікація тез);
 14. XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 24-25 листопада, 2022 р.) (публікація тез);
 15. VIII науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, м. Харків, 23 лютого, 2023 р. (публікація тез).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



6903924111488283



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Білих Варвара Михайлівна 3441700824;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3441700824;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 382367105294AF9704000000666B6200AE71FF02;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 10:25 21.10.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 10:25 21.10.2024;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)