

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗАБІГАЙЛО ЮЛІАНА ЮРІЇВНА



УДК: 616.34-022.7:578.823.91]-06:
616.33/.34-008.83.458.2-008.64]-053.3/4

**ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ З
ДИСАХАРИДАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Абатуров Олександр Євгенович**,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри
факультетської педіатрії та медичної генетики.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Крамарьов Сергій Олександрович**,
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, завідувач кафедри
дитячих інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор **Леженко Геннадій Олександрович**,
Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри
госпітальної педіатрії.

Захист відбудеться «11» листопада 2015 року о 14⁰⁰ на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті
МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Запорізького державного
медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «09» жовтня 2015 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

Н. С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Впродовж останніх десятиріч діагностика та лікування гострих кишкових інфекцій (ГКІ) залишається одним з актуальних завдань інфекційної патології. За світовими статистичними даними, захворюваність на бактеріальні та вірусні діареї різного походження поступається лише гострим респіраторним захворюванням, а в структурі дитячої смертності серед причин інфекційної патології її частка перевищує 30% (Чернишова Л. І. та співавт., 2011; Леженко Г. О. та співавт., 2013).

В останні роки до 50-80% випадків ГКІ у дітей пов'язують з вірусним ураженням кишечнику (Лукьянова А. М., 2014). Вірусні діареї спричинюють ротавіруси, аденовіруси, каліцівіруси, торовіруси, астровіруси, коронавіруси та інші інфекційні агенти, причому їх перелік постійно зростає. Серед вірус-асоційованих діарей у дітей провідне місце за частотою займає ротавірусна інфекція (РВІ), особливо у дітей раннього віку (Churgay S. A. et al., 2012; Сох Е., Christenson J. С., 2012; Moradi-Lakeh M. et al., 2014).

Зростання захворюваності на ротавірусну інфекцію (РВІ) в останні роки визначає важливість даної проблеми в педіатричній практиці (Малый В. П., 2010). Щорік у світі реєструється близько 3 млн. випадків дитячої смертності, 440 тисяч з них припадає на РВІ (Асилова М. У., 2011). В Україні частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі кишкових інфекцій різної етіології складає від 23 до 50%, а серед дітей до 3-х років – перевищує 60% (Крамарьов С. О., 2013; Леженко Г. О. та співавт., 2014).

До три-, п'ятирічного віку всі діти переносять РВІ хоча б один раз (Анохін В. А. та співавт., 2009; Velazquez F. R., 2009; Takemoto M. L. et al., 2013). Встановлено, що серед дітей, які хворіють на гострі кишкові та гострі респіраторні вірусні інфекції, позитивні результати обстеження на ротавіруси складають 39,7 та 13,0% відповідно (Бобровицька А. І. та співавт., 2013).

Більша частина випадків РВІ перебігає в легкій формі, однак при відсутності адекватних лікувальних заходів стан дітей може швидко погіршуватись і призвести до смертельного наслідку (Крамарьов С. О., Закордонцев Л. В., 2011). За даними Jacqueline E. Tate та співавт. (2012 р.), РВІ є причиною 453 000 смертей дітей молодшого віку, що складає 5% від усіх летальних випадків.

Однією з найвагоміших ланок діарейного синдрому при РВІ є мальабсорбція вуглеводів, що пов'язана з набутою вторинною дисахаридною недостатністю, яка виникає внаслідок ураження епітеліоцитів проксимальних відділів тонкого кишечнику. Нерозщеплені дисахариди залишаються у просвіті кишечнику, викликають осмодіарею, а при потраплянні у товстий кишечник зазнають мікробного розкладання з утворенням органічних кислот, які підсилюють перистальтику кишечнику (Крамарьов С. О., 2013; Tate J. E. et al., 2012; Brüssow H., 2013).

На сьогодні більшість науковців обмежуються лише констатацією наявності дисахаридазної недостатності при РВІ (Халіулїна С. В. та співавт., 2010; Бабаян М. Л., 2013; Незгода І. І. та співавт., 2013), тому ця важлива ланка патогенезу РВІ потребує подальшого поглибленого вивчення.

Останніми роками зростає інтерес дослідників до участі у противірусному захисті протимікробних пептидів, зокрема до одного з компонентів імунної системи макроорганізму – лактоферину (ЛФ), який бере участь в системі неспецифічного гуморального імунітету, регулює функції імунокомпетентних клітин, має антибактеріальні, антивірусні, імуномодуючі та інші властивості (Ballard O., 2013; Brock J.H., 2012). Проте його значення у противірусному захисті у дітей з РВІ вивчено недостатньо. Уточнення діагностичних можливостей визначення рівнів фекальних маркерів запалення, зокрема кальпротектину, також є актуальним напрямком наукових досліджень (Chen C.C. et al., 2012).

Ефективність використання ферментних препаратів, які містять лактазу, підтверджена роботами зарубіжних і вітчизняних фахівців (Горелов А.В., 2013; Carter S.L., 2013). В той же час, їх клінічна ефективність в лікуванні дисахаридазної недостатності у дітей з РВІ потребує подальшого дослідження.

Таким чином, актуальність теми обумовлена необхідністю пошуку оптимальних методів діагностики та лікування дисахаридазної недостатності у дітей з РВІ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики за темою: «Профілактика і прогноз несприятливого перебігу інфекційно-запальних захворювань респіраторного і травного тракту у дітей» (державний реєстраційний номер 0108U011278). Здобувачем особисто підготовлено матеріали для розділів, що присвячені особливостям перебігу ротавірусної інфекції у дітей, стану нативного імунітету при ротавірусній інфекції, а також розроблено таблиці прогнозування тяжкості перебігу РВІ.

Мета дослідження – підвищення ефективності діагностики та лікування ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей шляхом дослідження особливостей перебігу захворювання, патогенетичних механізмів протиінфекційного вродженого захисту організму, факторів ризику розвитку дисахаридазної недостатності та вивчення клініко-імунологічної ефективності препарату, який містить фермент лактазу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості проявів РВІ у дітей раннього віку.
2. Визначити динаміку концентрації антимікробних пептидів у калі в залежності від вираженості проявів дисахаридазної недостатності при РВІ.

3. Вивчити особливості перебігу РВІ у дітей з різним генотипом гену лактази (*LCT*).

4. Виявити фактори ризику розвитку дисахаридазної недостатності у дітей із РВІ.

5. Вивчити ефективність та обґрунтувати доцільність застосування препарату, що містить фермент лактазу, при лікуванні дисахаридазної недостатності у дітей із РВІ.

Об'єкт дослідження: ротавірусна інфекція з дисахаридазною недостатністю у дітей.

Предмет дослідження: клінічний перебіг ротавірусної інфекції, механізми протиінфекційного захисту, фактори ризику розвитку дисахаридазної недостатності, поліморфізм гену лактази, прогнозування необхідності стаціонарного лікування, фармакологічна корекція лактазної недостатності у дітей раннього віку.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, дані фізикального обстеження) для оцінки соматичного стану дітей, біохімічні (α -амілаза, загальний білок, глюкоза крові, білірубін, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, електроліти), експрес-тестування (визначення антигену ротавірусної інфекції у зразках фекалій, РН калу), імуноферментні (лактоферину сироватці крові та фекальний кальпротектин), генетичні (поліформізм гену *LCT*), бактеріологічні (дослідження калу на дисбактеріоз, назоцитограма), статистичні (параметричні та непараметричні, кореляційний аналіз, метод послідовного аналізу Вальда).

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Вперше встановлено особливості перебігу ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей раннього віку з різними генотипами гену лактази. Доведено, що у дітей з генотипом С/С-13910 гену *LCT* спостерігається більш сприятливий перебіг захворювання, а у дітей, що мають генотип С/Т-13910 гену *LCT*, ротавірусна інфекція має схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, ацетонемічним синдромом. Доповнені наукові дані про те, що у процесі розвитку ротавірусної інфекції у дітей з дисахаридазною недостатністю відбуваються зміни концентрації антимікробних пептидів: концентрація лактоферину в гострий період підвищується у 3,4 рази в ротоглотковому секреті та у 1,5-2 рази - у сироватці крові; вміст кальпротектину в калі в гострий період підвищується у 3,9 рази та знижується у 5 разів до періоду реконвалесценції захворювання ($p < 0,05$). Уточнено фактори ризику розвитку тяжкої ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей: наявність харчової алергії, непереносимість молочних продуктів й анемія у дитини, захворювання в осінньо-зимовий сезон року, вік дитини від 2 до 4 років, вік матері при народженні дитини від 28 до 36 років.

Доповнені наукові дані про те, що додавання до комплексної терапії ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю препарату, який містить фермент лактазу, супроводжується покращенням клінічного стану дітей раннього віку з РВІ, сприяє відновленню процесів перетравлення та всмоктування (показники копрограми покращилися в середньому у 2,5 рази: від 1,8 до 2,7), впливає на скорочення термінів і дозволяє уникнути необхідності проведення інфузійної терапії (у 56% хворих), підвищує ефективність проведення оральної регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії, дозволяє відмовитись від штучних лікувальних сумішей, а також сприяє продовженню грудного вигодовування дітей під час захворювання.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і запропоновано новий спосіб діагностики, який дає змогу прогнозувати перебіг РВІ у дітей за допомогою вивчення генотипу гену лактази. Розроблено математичну модель немашинного застосування, що дозволяє розрахувати індивідуальну вірогідність наявності РВІ, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах. Запропоновано використовувати показник концентрації кальпротектину у калі та вмісту лактоферину в ротоглотковому секреті дітей у якості додаткового критерію тяжкості перебігу РВІ. Розроблено рекомендації про включення до схеми лікування РВІ у дітей ферментозамісної терапії у вигляді дотації екзогенної лактази (*Aspergillus oryzae*), що дає змогу підвищити ефективність терапії, скоротити тривалість основних синдромів захворювання. За результатами дисертаційного дослідження видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 203-2013 «Застосування ферменту лактази в лікуванні ротавірусної інфекції у дітей».

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні, Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Запорізької обласної дитячої клінічної лікарні. Теоретичні положення дисертації використовуються при читанні курсу лекцій та проведенні практичних занять на кафедрі факультетської педіатрії та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Автором самостійно проведено патентно-інформативний пошук та узагальнення літературних даних, визначено мету та задачі дослідження, розроблено план проведення дослідження та його загальну методологію. Дисертант особисто провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження дітей, хворих на ротавірусну інфекцію з дисахаридазною недостатністю, а також контрольної групи, виконала забір крові для лабораторних досліджень. Здобувачем проведено дослідження рН калу пацієнтів та відбір матеріалу для імуноферментних, генетичних, бактеріологічних досліджень в динаміці.

Дисертант особисто доставляла біологічні середовища з дотриманням правил перевезення біоматеріалів і контролювала вчасне виконання результатів досліджень лабораторіями. Імуноферментний аналіз виконувався при безпосередній участі дисертанта на базі ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, м. Полтава. Здобувач самостійно сформувала комп'ютерну базу даних, статистично опрацювала і проаналізувала результати досліджень, написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення, обґрунтувала висновки і практичні рекомендації, оформила дисертацію. Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, виступи до конференцій з міжнародною участю, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. У публікаціях, написаних у співавторстві, в тому числі в матеріалах монографії, дисертант забезпечувала відбір й обстеження пацієнтів, аналіз клінічних, інструментальних та імуноморфологічних показників, статистичну обробку матеріалів, підготовку матеріалів до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на X науково-практичній конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 2012), XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (м. Судак, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медицина ХХІ століття» (м. Харків, 2014), I науковій сесії Інституту гастроентерології НАМНУ «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (м. Дніпропетровськ, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології та нутриціології» (м. Київ, 2013), XI науково-практичній конференції «Питання імунології в педіатрії» (м. Київ, 2013), науково-практичній конференції «Півстолітній шлях розвитку гастроентерології в Україні. Від науки до практики» (м. Дніпропетровськ, 2014). Апробація дисертаційної роботи проходила на спільному засіданні кафедр факультетської педіатрії та медичної генетики, госпітальної педіатрії № 2 та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» 16 грудня 2014 р.

Публікації. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 9 наукових праць, з них 5 статей – у фахових наукових виданнях України, 3 статті – в журналах, включених до міжнародних наукометричних баз, 3 тези в матеріалах наукових конференцій, 1 робота – без співавторів. Видано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. У складі авторського колективу видано 1 монографію.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 132 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 19 таблицями та 6 рисунками. Список використаної літератури містить 205 джерел (86 кирилицею, 119 латиною), що займає 22 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Для виконання поставлених задач було проведено генетичне та клініко-імунологічне обстеження 135 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в умовах інфекційного відділення КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 1» Дніпропетровської обласної ради» з гострими кишковими інфекціями вірусної етіології. За етіологічною ознакою були сформовані дві групи: I група – діти з гострими кишковими інфекціями ротавірусної етіології – 105 дітей (77,8% спостережень), II група – діти з гострими секреторними кишковими інфекціями неротавірусної етіології – 30 дітей (22,2%). Діти з діареєю бактеріальної етіології були виключені з дослідження за даними бактеріологічних методів обстеження. Перша клінічна група була представлена 54 хлопчиками (51,4%) і 51 дівчинкою (48,6%). Діти першого року життя склали 44,8% (47 дітей), від 1 до 2 років – 29,5% (31 дитина), від 2 до 4 років – 25,7% (27 дітей). У другій групі хлопчики склали 36,7%, дівчатка 63,3%, за віком процентний розподіл пацієнтів збігався з розподілом дітей першої групи (перший рік життя – 46,7%; 1-2 роки – 33,3%; 2-4 роки – 20,0%).

Діагноз РВІ був верифікований згідно з результатом імунохроматографічного методу визначення антигену ротавірусної інфекції у калі – експрес-тесту СІТО TEST ROTA.

Критерієм виключення із дослідження була наявність у дитини кишкової інфекції бактеріальної етіології або припинення участі у дослідженні з особистих причин.

Робота проведена відповідно до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Хельсінкською декларацією та Якісною клінічною практикою (GCP). Дослідження проводили з дозволу локальної комісії з біоетики у відповідності з вимогами біоетичного комітету (протокол №2 біоетичної експертизи від 17 лютого 2009 р.); згідно із сучасними науковими стандартами, були передбачені заходи щодо забезпечення безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також відповідних Законів України.

При виконанні дисертаційної роботи використовували загальноклінічне обстеження, яке включало з'ясування скарг пацієнтів, анамнезу життя, захворювання, клінічне обстеження органів та систем. Використовували загальнолабораторні методи (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма), а також біохімічне дослідження крові (α -амілаза, загальний білок, глюкоза крові, білірубін, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, електроліти), визначення рН-калу, рівня лактоферину та фекального кальпротектину, аналіз калу на дисбактеріоз, назоцитограму.

Виявлення антигенів ротавірусів проводили за допомогою тест-системи СІТО-TEST ROTA у зразках фекалій (експрес-тесту для визначення антигену ротавірусної інфекції). Визначення рН калу у досліджуваних груп дітей – за допомогою універсального індикаторного паперу виробництва Lachner (Нератовіце. Для Ерба Лахема). Визначення поліморфізму 13910 T>C гену *LCT*-методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Проводились паралельно дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів. Цю частину дослідження виконували в НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології і фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (директор - д.мед.н., професор Весніна Л. Е.; к.мед.н., ст.н.с. О. А. Шликова) при безпосередній участі дисертанта. Концентрацію ЛФ, фекального КП у біологічних середовищах визначали імуноферментним методом за допомогою рідера «StatFax 303 Plus» (USA) в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в атестованій лабораторії мікробіології та імунології.

Статистична обробка проводилась із застосуванням статистичних програм SPSS 17.0., «Excellfor Windows» та «Statistica 6.0 for Windows» за допомогою IBM PC сумісного комп'ютера "Pentium 4" з використанням методів варіаційної статистики. Визначали такі характеристики: середнє арифметичне (\bar{X}), дисперсія (Sx^2), середнє квадратичне відхилення (Sx), помилка середнього квадратичного відхилення (Ss). В залежності від розподілу статистичних сукупностей застосовували як параметричні, так і непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез. За умов нормального розподілу для порівняння статистичних сукупностей досліджуваних груп використовували двобічний t-критерій Стьюдента. У випадку розподілу статистичних сукупностей, що відрізнявся від нормального, застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для встановлення наявності значущої різниці між очікуваними частотами ознаки застосовували точний тест Фішера (ϕ). Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмена (r). Результати вважали статистично значущими при рівні $p < 0,05$. Для створення математичної моделі розрахунку ризику виникнення тяжких форм перебігу РВІ у дітей було застосовано метод альтернативного послідовного аналізу Вальда.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення клініко-анамнестичних особливостей дітей, які хворіли на гострі кишкові інфекції різної етіології, дозволило виділити фактори ризику розвитку РВІ з важким перебігом захворювання: виникнення захворювання в осінньо-зимовий сезон року, вік дитини від 2 до 4 років, вік матері при народженні дитини від 28 до 36 років, наявність харчової алергії, непереносимість молочних продуктів та анемія у дитини.

Проведено дослідження прогностичного і діагностичного значення клініко-біологічних факторів у процесі розвитку РВІ у дітей від 1 місяця до 6-річного віку. Для оцінки питомої ваги клініко-біологічного факторів в загальній структурі впливу на ймовірність розвитку РВІ у дітей для кожного з 117 вивчених показників був розрахований відносний ризик (ВР), що дозволило обрати і використовувати найбільш прогностично і діагностично вагомі предиктори.

При порівнянні вікової структури гострих гастроентеритів ротавірусної і неротавірусної етіології у дітей встановлено, що мінімальний ризик виникнення РВІ відзначається у дітей першого півріччя життя (ВР=0,41), а максимальний – у дітей від 2 до 4 років (ВР=2,52). Стать дитини не впливала на ймовірність розвитку ротавірусного гастроентериту. Максимальний ризик виникнення РВІ у дітей відзначений за віком матері при народженні дитини від 28 до 36 років (ВР=1,59). Можливо, що дані критичні періоди пов'язані з віковим періодом ризику зараження дитини, але не виключений і вплив особливої професійної зайнятості батьків у цей віковий період життя. Максимальний ризик розвитку РВІ у дітей припадав на осінньо-зимовий період року (ВР>10), а мінімальний – на літній сезон (ВР=0,62).

Діти з харчовою алергією мали достовірно високий ризик захворювання РВІ (ВР=3,46) по відношенню до дітей без алергічних проявів. Наявність ознак непереносимості молочних продуктів до захворювання або під час секреторної діареї вірогідно асоціювалася з ротавірусною етіологією захворювання: відносний ризик РВІ у даної категорії дітей становив 4,94. Ймовірно, лактазна недостатність (ЛН) є одним з чинників, який сприяє ротавірусній інвазії. У дітей з гіпохромною анемією з рівнем кольорового показника нижче 0,85 відзначався підвищений ризик виникнення РВІ (ВР=3,95).

У більшості хворих на РВІ (87,2%) спостерігався гострий початок захворювання з проявом інтоксикації або диспептичного синдрому. Першою ознакою захворювання у більшості пацієнтів була блювота (81,3%) і діарея (89,1%). Гастроінтестинальний синдром у хворих дітей відмічався у вигляді гастроентериту (81,3% спостережень). Майже у половини хворих дітей (49,6%) блювота мала багаторазовий характер. Діарея, як правило, виникала в першу добу захворювання і проявлялася у вигляді розріджених випорожнень з пінистими і блідно забарвленими фекаліями, без патологічних домішок або з незначною домішкою слизу та з різким «кислим» запахом. На відміну від діарей

неротавірусної етіології, ротавірусна діарея характеризувалася значним збільшенням числа актів дефекації. Так, при РВІ частота випорожнень, більша за 6-7 разів на добу, спостерігалася у 38,5% випадків, а при секреторній діарей неротавірусної етіології - лише у 9,0% випадків ($p < 0,05$). Характерною особливістю ротавірусної інфекції була висока частота розвитку метеоризму (62,9%), що проявлялося здуттям живота, підвищеним газоутворенням, флатуленцією і частим поєднанням з больовим синдромом. У той же час, при секреторних діареях неротавірусної етіології метеоризм спостерігався лише в 10% випадків. Відносний ризик ротавірусної етіології захворювання при наявності секреторної діареї, яка супроводжується метеоризмом, склав 2,07, а метеоризмом і больовим синдромом – 4,94.

У всіх дітей з вірусними секреторними діареями, які знаходилися під спостереженням, відзначався інтоксикаційний синдром, який проявлявся млявістю або збудженням, зниженням апетиту і підвищенням температури тіла. Однак при РВІ підвищення температури тіла зазвичай мало фебрильний характер. Гектична лихоманка практично виключала ротавірусну етіологію захворювання ($BP=0,35$). Доволі часто інтоксикаційний синдром супроводжувала ацетонемія. Наявність ацетонемічного синдрому у хворих з гострим гастроентеритом свідчила про високий ризик того, що секреторна діарея має ротавірусну етіологію ($BP=1,79$). Чим вираженішими були прояви ацетонемії, тим вищою була ймовірність ротавірусної етіології гострого гастроентериту.

Провідними ознаками ротавірусної етіології кишкових інфекцій у дітей, які потребують стаціонарного лікування, були наявність ацетонемії ($BP=1,79$), вираженість ацетонемії ($BP=2,75$), фебрильні судоми ($BP=3,10$), багаторазова блювота ($BP=1,98$).

Враховуючи, що РВІ, як правило, має ознаки ЛН, було зроблено припущення про наявність особливостей перебігу захворювання у дітей з різним генотипом *LCT*. За результатами молекулярно-генетичного дослідження всі діти були розподілені на три групи: з генотипом С/С-13910 – 63% дітей, з генотипом С/Т-13910 – 31%, з генотипом Т/Т-13910 – 6% (рис. 1).

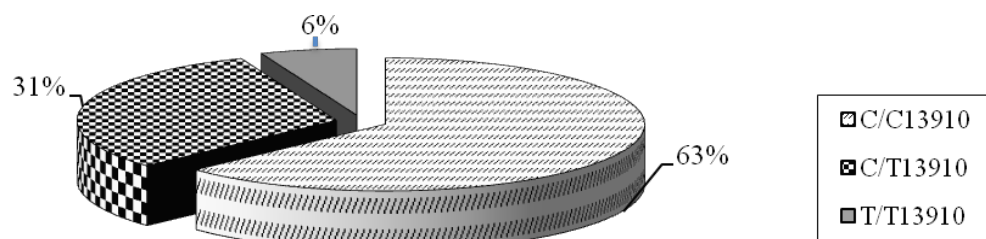


Рис. 1. Частота, з якою зустрічаються різні генотипи гена *LCT* у дітей з РВІ.

Клінічна характеристика ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена *LCT* представлена в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічні прояви РВІ у дітей з різними генотипами геноу *LCT*

Клінічні дані	Діти раннього віку, хворі на РВІ		
	з генотипом С/С-13910	з генотипом С/Т-13910	з генотипом Т/Т-13910
Анамнестичні дані непереносимості молока	22,2%	27,3%	33,3%
Наявність непереносимості молока у родичів	51,1%	36,4%	---
Алергія	95,2%	100,0%	100%
<i>Харчова</i>	38,1%	100%	--
<i>Лікарська</i>	19,0%	40,0%	100%
<i>Комбінована</i>	38,1%	40,0%	---
Важкість захворювання			
<i>Легка</i>	---	4,5%	---
<i>Середня</i>	95,6%	81,8%	100%
<i>Важка</i>	4,4%	13,7%	---
Лихоманка	37,8%	59,1%	100%
<i>Субфебрильна</i>	20,0%	36,4%	33,3%
<i>Фебрильна</i>	13,4%	9,1%	33,3%
<i>Гектична</i>	4,4%	13,6%	33,3%
Тривалість лихоманки	2,61 ± 0,18	2,29 ± 0,21	3,00 ± 0,31
Блювота	82,2%	90,9%	66,7%
<i>1-2 рази</i>	4,4%	13,6%	---
<i>3 рази</i>	53,3%	59,1%	66,7%
<i>Багаторазова</i>	24,4%	18,2%	---
Тривалість блювоти	2,30 ± 0,19	1,67 ± 0,17	2,00 ± 0,19
Діарея	93,3%	86,4%	100%
<i>1-2 рази</i>	15,6%	13,6%	---
<i>3 рази</i>	62,2%	40,9%	100%
<i>Багаторазова</i>	15,6%	31,8%	---
Тривалість діареї	6,62 ± 0,44	6,91 ± 0,71	7,33 ± 0,67
Кров у калі	4,4%	9,1%	---
Біль у животі	57,8%	45,5%	---
Здуття	57,8%	54,5%	33,3%
Бурчання	45,5%	40,9%	33,3%
рН в гострий період	4,67 ± 1,28	4,91 ± 2,07	4,33 ± 3,33
рН в період реконвалесценції	5,74 ± 1,04	5,76 ± 1,81	5,67 ± 4,41
Наявність ацетонемічного синдрому	82,2%	100%	100%
+	6,7%	4,5%	---
++	13,3%	13,6%	---
+++	20,0%	18,2	33,3%
++++	42,2%	63,7%	66,7%
Ознаки ураження респіраторного тракту	31,1%	18,2%	33,3%
Тривалість захворювання	7,93 ± 0,36	10,45 ± 1,60	8,00 ± 0,75

Аналіз даних клінічних проявів дозволив вважати, що особливостями перебігу РВІ у дітей з генотипом С/С-13910 гену *LCT* є менш тяжкий перебіг захворювання (62,2% випадків – без лихоманки), більш коротка тривалість, висока частота виникнення респіраторного синдрому (31,1%). Натомість у дітей з генотипом С/Т-13910 гену *LCT* перебіг захворювання більш важкий: у 59,1% – з лихоманкою, у 31,8% – з вираженою діареєю, у 63,7% з ацетонемічним синдромом.

Згідно з даними послідовного аналізу Вальда, який ґрунтується на розрахунку діагностичної значущості ознак у вигляді діагностичних коефіцієнтів (ДК), характерними відмінностями РВІ у дітей раннього віку з генотипом С/С-13910 була схильність до більш тривалої субфебрильної лихоманки (ДК=2,2), коротка тривалість синдрому блювоти (ДК=-2,2), частіше зустрічалися респіраторний синдром (ДК=2,3) з проявами вологого кашлю (ДК=5,9), харчова алергія (ДК=5,8). РВІ у дітей раннього віку з генотипом С/Т-13910 відрізнялась схильністю до важкого (ДК=4,9) і тривалого перебігу (ДК=3,1) з проявами, як правило, фебрильної лихоманки (ДК=4,8) та ацетонемічного синдрому (ДК=1,7), частіше проявлялася медикаментозна алергія (ДК=3,1).

При дослідженні рівнів концентрації ЛФ в ротоглотковій рідині у дітей раннього віку, хворих на ротавірусний гастроентерит, встановлено, що у гострий період концентрація ЛФ в середньому склала $2510,4 \pm 238,1$ нг/мл, що у 3,4 рази більше, ніж у здорових дітей того ж віку, та зберігалася високою і в період реконвалесценції, досягаючи $2388,8 \pm 656,8$ нг/мл (у 3,2 рази більше, ніж у здорових). Отримані дані вказують на те, що розвиток РВІ супроводжується посиленням продукції ЛФ, яка не слабшає і в періоді реконвалесценції.

Підвищення концентрації ЛФ спостерігалось також у сироватці крові дітей, які хворіли на гострий ротавірусний гастроентерит, але воно було менш виражене, ніж у ротоглотковому секреті. Так, у гострий період та період реконвалесценції вміст сироваткового ЛФ приблизно в 1,5-2 рази перевищив показники здорових. При вивченні взаємозв'язків концентрації ЛФ з важкістю перебігу ротавірусного гастроентериту встановлена така кореляційна залежність: чим вище вміст ЛФ у сироватці крові, тим важче перебіг захворювання ($r = +0,54$; $p < 0,05$). Зворотна залежність спостерігалась між концентрацією ЛФ у ротоглотковому секреті та важкістю РВІ: чим вищий рівень концентрації ЛФ в ротоглотковому секреті на початку захворювання, тим легший перебіг ротавірусного гастроентериту в подальшому ($r = -0,72$; $p < 0,05$), що також підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника.

Встановлено, що рівень концентрації фекального КП при секреторних вірусних діареях не залежав від етіологічного чинника і характеризувався помірним підвищенням вмісту КП в калі до $458,26 \pm 95,49$ мкг/г в гострий період

РВІ, з поступовим його зниженням до $90,82 \pm 20,3249$ мкг/г у період реконвалесценції захворювання.

У результаті проведеного кореляційного аналізу було встановлено, що вміст фекального КП на початку РВІ слабо залежить від наявності ознак дисахаридазної недостатності. Наявність анамнестичних клінічних ознак ЛН ($r = -0,28$; $p < 0,05$) і низький рівень рН калу (нижче 5,5) в гострий період захворювання ($r = -0,30$; $p < 0,05$) у дитини супроводжувались менш вираженим підвищенням концентрації КП в калі в цьому періоді ротавірусної інфекції. Однак, в періоді реконвалесценції РВІ у дітей з секреторною діареєю неротавірусної етіології як у гострий, так і в період одужання, концентрація КП не залежала від ознак дисахаридазної недостатності. Цілком імовірно, що даний феномен пов'язаний із захистом ротавірусу від місцевих механізмів неспецифічного захисту кишечника: ротавірус через механізми інгібування активності або транслокації лактази сприяє пригніченню продукції КП.

Необхідно відзначити вірогідну кореляційну залежність рівня концентрації КП в калі і вмісту α -амілази у сироватці крові ($r = +0,43$; $p < 0,05$) в гострий період захворювання. Високий рівень вмісту КП в калі при гострих секреторних діареях, згідно з отриманими даними, може бути ознакою не тільки бактеріальної або мікст-інфекції, але й ураження підшлункової залози. Відсутність залежності рівня концентрації КП в калі від тяжкості перебігу захворювання відрізняє РВІ від бактеріальних діарей.

Результати вивчення середнього вмісту КП в калі у дітей, хворих на РВІ, з різними генотипами гену *LCT*, показали тенденцію до підвищення концентрації КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 на початку захворювання. Дискретний аналіз дозволив встановити, що дітям з генотипом С/Т-13910 властивий більш високий вміст КП в калі як в гострому періоді (ДК=3,2), так і в періоді реконвалесценції РВІ (ДК=5,0). Цілком імовірно, що рівень КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 має значно менше клінічне значення для діагностики участі бактеріальних агентів у процесі запалення кишечника.

Проведено вивчення клінічної ефективності використання ферментозамісної терапії у вигляді дотації екзогенної лактази (*Aspergillus oryzae*) – дієтичної добавки «Мамалак» (National Enzyme Company, США), в дієтотерапії гострих ротавірусних гастроентеритів у дітей першого року життя. Залежно від включення дієтичної добавки у дієтотерапію з метою корекції ЛН усі діти були розподілені на дві групи, статистично порівнювані за віком та статтю, а також за важкістю перебігу захворювання: I група (основна, $n=23$) – з першого дня стаціонарного лікування отримувала під час годування дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу; II група (порівняння, $n=21$) – продовжувалося грудне вигодовування у звичайному режимі. Діти основної групи отримували ензимотерапію безпосередньо під час годування з розрахунку від $\frac{1}{4}$ – до $\frac{1}{2}$

капсули препарату на 100 мл молока. Вміст капсули додавався у першу порцію зцідженого грудного молока, яку через кілька хвилин давали дитині, після чого відбувалося годування груддю.

Базисна терапія в умовах стаціонару включала проведення регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії (оральної та/або інфузійної), протівірусної терапії і застосування пробіотичних препаратів. Обсяг і характер базисної терапії у дітей основної та контрольної групи не мав істотних відмінностей.

Статистичний аналіз динаміки захворювання у дітей, які одержували під час годування грудьми дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, у порівнянні з дітьми контрольної групи, виявив достовірно значуще скорочення тривалості проявів симптомокомплексу вторинної ЛН (діареї, абдомінального болю, метеоризму) (рис. 2).

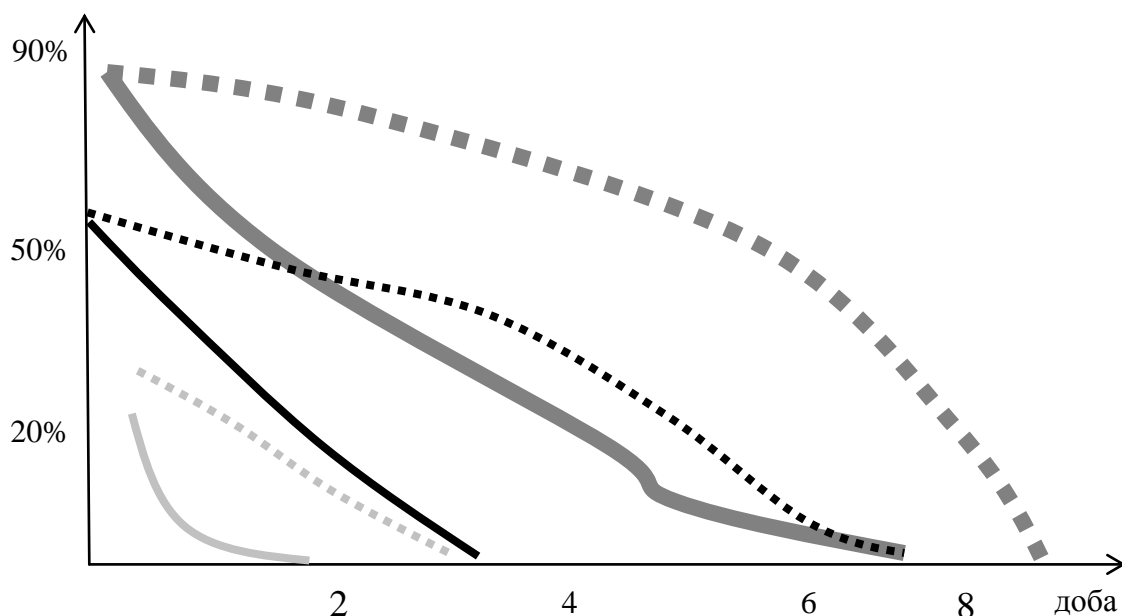


Рис. 2. Динаміка частоти проявів гастроінтестинального синдрому у дітей з ротавірусною інфекцією, які отримували препарат, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу (суцільна лінія), і в дітей, які його не отримували (пунктирна лінія).

Примітка: діарея (■), блювота (—), метеоризм (■)

Уже на третю добу лікування у 15 дітей (65,2%) основної групи спостерігалось поліпшення загального стану, що проявлялося в нормалізації режиму сну і неспання, позитивному емоційному стані, появі та покращенні апетиту. При об'єктивному обстеженні цих дітей було виявлено зменшення проявів кишкового метеоризму, нормалізацію перистальтики кишечника. Поліпшення загального стану дитини привело до підвищення ефективності оральної регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії, завдяки тому, що діти

почали охоче та у достатній кількості пити рідину і розчини для оральної регідратації. Це дозволило уникнути необхідності проведення інфузійної терапії у 13 (56,6 %) дітей основної групи.

Саме в ці терміни тільки у 9 (42,8%) дітей групи порівняння відзначалася аналогічна позитивна динаміка у стані здоров'я. Загальне занепокоєння, повторні зригування та блювота у дітей цієї групи значно ускладнювали проведення оральної регідратації, що призвело до необхідності проведення тривалої інфузійної терапії у 15 (71,4%) дітей.

У групі дітей, які одержували з першого дня лікування препарат, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, відзначалася позитивна динаміка в реверсії проявів діарейного синдрому. У дітей основної групи з 2-3 дня перебування в стаціонарі вірогідно зменшувалася середня частота дефекацій у порівнянні з дітьми контрольної групи. Цей показник у I групі зменшився з 9,5 разів за добу (у перший день хвороби) до 6,3 разів (до третього дня). У II групі ці показники були відповідно такими: 9,3 рази за добу (у перший день хвороби) і 8,1 рази (до третього дня). Одночасно зі зменшенням кратності випорожнень у дітей основної групи істотно зменшувалася кількість патологічних домішок у калі.

Під впливом лікування з додаванням дієтичної добавки, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, з першої доби ротавірусного гастроентериту спостерігалась тенденція до скорочення тривалості проявів діарейного синдрому. Так, середній показник тривалості діареї у дітей основної групи становив 6,7 дня, а тривалість діарейного синдрому у дітей групи контролю – 8,2 дня.

Зіставлення результатів копрологічного дослідження у дітей основної і контрольної групи свідчило про позитивні зміни показників у дітей, які одержували дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу. При повторному копрологічному дослідженні (під час закінчення стаціонарного лікування) лейкоцити у калі виявлені у 9 (39,1%) дітей основної групи та у 16 (76,1%) дітей з групи контролю. Також у результатах дослідження калу дітей з основної групи йододільна флора виявлялася рідше у 2,3 рази, крохмаль – у 2,7 рази, перетравлювана клітковина – в 1,8 рази, м'язові волокна – в 1,9 рази, нейтральний жир – у 2,1 рази, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

Нами були оброблені 117 клініко-лабораторних параметрів дітей, хворих на гостру кишкову інфекцію, і на підставі отриманих даних розроблено прогностичну таблицю. Принцип роботи з прогностичною таблицею полягає у складанні прогностичних коефіцієнтів (ПК), які відповідають виявленим у даної дитини ознакам. Вірогідність отримання позитивного результату при проведенні можливої імунної терапії визначається за сумою ПК. При досягненні суми ПК 6 балів вірогідність можливої ефективності дорівнює 80%, 9,5 балів – 90%, 13 балів – 95%. Імовірність формування розвитку РВІ, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах, становить 80% при досягненні суми ДК 6 балів,

90% – 9,5 балів, 95% – 13 балів. Показники ефективності даної математичної моделі склали: чутливість – 90,9%, специфічність – 86,7%, тест прогнозування позитивного результату – 93,8%, тест прогнозування негативного результату – 81,3%.

Таким чином, ензимотерапія з використанням препарату лактази дозволяє прискорити нівелювання основних проявів ротавірусного гастроентериту, насамперед, скоротити тривалість та вираженість діарейного синдрому і сприяє покращенню загального стану дитини. Застосування ферменту лактази-флоризин-гідролази дозволяє відмовитись від штучних лікувальних сумішей під час захворювання і покращити фізичне та емоційне самопочуття дитини за рахунок продовження грудного вигодовування.

ВИСНОВКИ

1. Ротавірусна інфекція у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою у всьому світі. В Україні частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі кишкових інфекцій різної етіології складає від 23 до 50%, а серед дітей до 3-х років – перевищує 60%. Найменш дослідженими залишаються особливості перебігу ротавірусної інфекції, фактори ризику та аспекти лікування. Спектр медикаментозних заходів, які сприяють одужанню при ротавірусній інфекції, вкрай обмежений. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання педіатрії щодо оптимізації діагностики, лікування, прогнозування перебігу ротавірусної інфекції залежно від генотипу гену лактази-флоризин-гідролази.

2. Клінічними особливостями проявів ротавірусної інфекції, яка потребує лікування пацієнта в стаціонарних умовах, у дітей раннього віку з гострим гастроентеритом можна вважати такі: вираженість інтоксикації, фебрильна лихоманка, наявність ацетонемії, метеоризм у поєднанні з больовим синдромом ($p < 0,05$).

3. Ротавірусна інфекція у дітей раннього віку супроводжується вірогідним підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковому секреті у 3,4 рази (до $2510,4 \pm 238,1$ нг/мл; $p < 0,05$) та у сироватці крові - в 1,5-2 рази (до $1187,1 \pm 281,2$ нг/мл; $p < 0,05$). Вміст лактоферину в ротоглотковому секреті слід розглядати як маркер важкості захворювання: чим вищий рівень ЛФ у ротоглотковому секреті на початку захворювання, тим легший перебіг ротавірусного гастроентериту в подальшому ($r = -0,72$, $p < 0,05$), що підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника.

4. Ротавірусна інфекція у дітей раннього віку супроводжується вірогідним підвищенням вмісту КП у калі у 3,9 рази в гострий період (до $458,26 \pm 95,49$ мкг/г; $p < 0,05$), який поступово знижується у 5 разів (до $90,82 \pm 20,32$ мкг/г; $p < 0,05$) до періоду реконвалесценції захворювання. Зміни концентрації КП у калі при вірусних діареях не залежать від причинно-значущого інфекта. Рівень

концентрації КП у калі дітей з ротавірусною інфекцією має прямий кореляційний зв'язок із вмістом α -амілази у сироватці крові ($r = + 0,43$, $p < 0,05$) в гострий період захворювання, що дозволяє розглядати зростання концентрації КП у калі при вірусних секреторних діареях як маркер ризику ураження підшлункової залози.

5. Особливості перебігу РВІ у дітей з різним генотипом гену лактази *LCT* такі: у дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію, у 63% випадків зустрічається генотип С/С-13910 гену лактази, що асоціюється з менш важкою формою захворювання, яка в більшості випадків перебігає без лихоманки, з коротким за тривалістю синдромом блювоти (на 82,2%), високою частотою проявів респіраторного синдрому (у 31,1%); для дітей з генотипом С/Т-13910 гену *LCT* характерна схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, високою частотою проявів ацетонемічного синдрому (у 100%), що зумовлює більшу тривалість захворювання.

6. За результатами послідовного аналізу Вальда, до факторів ризику розвитку ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей слід віднести такі: харчова алергія, анемія, непереносимість молочних продуктів, осінньо-зимовий сезон року, вік дитини від 2 до 4 років, вік матері при народженні дитини від 28 до 36 років.

7. Призначення препарату, що містить екзогенну лактазу (*Aspergillus oryzae*), перорально з першої доби лікування ротавірусного гастроентериту у дітей раннього віку дозволяє зменшити вираженість клінічних і лабораторних ознак вторинної лактазної недостатності, зменшити вираженість і скоротити тривалість діарейного синдрому на 1,5 доби. Застосування дієтичної добавки дозволяє відмовитись від штучних лікувальних сумішей під час захворювання і покращити фізичний та емоційний стан дитини за рахунок продовження грудного вигодовування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування важкості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку доцільне визначення генотипу гену лактази *LCT*. При проведенні лікування ротавірусної інфекції у дітей слід мати на увазі значення лактазної недостатності у розвитку захворювання.

2. З метою визначення ступеня важкості ротавірусної інфекції у дітей слід визначати рівень кальпротектину в калі і вміст лактоферину в ротоглотковому секреті. Рівень кальпротектину в калі може бути використаний як маркер ризику ураження підшлункової залози.

3. Для визначення індивідуальної вірогідності щодо необхідності стаціонарного лікування дитини з ротавірусною інфекцією доцільно використовувати математичну модель немашинного застосування, яка побудована на підставі обробки 117 клініко-лабораторних параметрів.

4. З метою підвищення ефективності лікування ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, яка перебігає з дисахаридазною недостатністю, покращення клінічного стану і корекції лактазної недостатності доцільно включати до комплексної терапії препарат екзогенної лактази (*Aspergillus oryzae*) перорально з першої доби захворювання з розрахунку від $\frac{1}{4}$ - до $\frac{1}{2}$ капсули препарату на 100 мл грудного молока в залежності від віку дитини.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей / О. Є. Абатуров, Ю. Ю. Степанова, О. Л. Кривуша, О. М. Герасименко // Совр. педиатрия. – 2013. – № 1 (49). – С. 129–133. *(Дисертантом здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, самостійно проведено забір матеріалу на визначення концентрації лактоферину, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).*

2. Степанова Ю. Ю. Роль ротавірусної інфекції, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах, при діарейному синдромі у дітей / Ю. Ю. Степанова, О. Л. Кривуша, Л. Л. Петренко // Гастроентерологія. – 2013. – № 4 (50). – С. 74–77. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних джерел, набір груп пацієнтів, клінічне обстеження, участь в заборі матеріалу, аналіз та узагальнення результатів).*

3. Абатуров О. Є. Динаміка змін вмісту лактоферину при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку / О. Є. Абатуров, Ю. Ю. Степанова // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 2. – С. 108–111. *(Дисертантом особисто проведено аналіз літературних даних, зібрано анамнез та проведено клінічне обстеження хворих, оцінка даних вмісту лактоферину, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків).*

4. Абатуров О. Є. Значення фекального кальпротектина при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку / О. Є. Абатуров, Ю. Ю. Степанова // Гастроентерологія. – 2014. – № 4 (54). – С. 106–109. *(Дисертантом здійснено набір груп пацієнтів, проаналізовано клініко-анамнестичні дані, статистично опрацьовано результати, обґрунтовано висновки).*

5. Абатуров О. Є. Особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена лактази / О. Є. Абатуров, Ю. Ю. Степанова, О. М. Герасименко // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 4. – С. 146–154. *(Дисертантом особисто проведено аналіз сучасних літературних джерел, клініко-анамнестичне обстеження, сформульовано групи дослідження, статистично опрацьовані, проаналізовані та узагальнені результати).*

6. Абатуров А. Е. Ротавирусная инфекция у детей / А. Е. Абатуров, Ю. Ю. Степанова. – К. : Ітерсервіс, 2013. – 189 с. *(Дисертантом проведено збір*

даних, участь в узагальненні даних, формуванні розділів роботи та написанні висновків).

7. Абатуров О. Є. Роль фекального кальпротектину в перебігу ротавірусної інфекції у дітей / О. Є. Абатуров, Ю. Ю. Степанова // Совр. педиатрия. – 2013. – № 5 (53) : XI наук. практ. конф. «Питання імунології в педіатрії». – С. 212. *(Дисертантом особисто проведено набір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, забір досліджуваного матеріалу, формулювання висновків).*

8. Степанова Ю. Ю. Коррекция дисахаридазной недостаточности у детей с ротавирусной инфекцией / Ю. Ю. Степанова // Медицина XXI століття : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю. – Х., 2014. – С. 107–108.

9. Абатуров О. Є. Лактазна недостатність у дітей з ротавірусною інфекцією / О. Є. Абатуров, Ю. Ю. Степанова // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 6. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, клінічне обстеження, участь в заборі матеріалу, підготовка до друку).*

АНОТАЦІЯ

Забігайло Ю. Ю. Особливості ротавірусної інфекції, що перебігає з дисахаридазною недостатністю, у дітей. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.10.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2015.

Дисертація присвячена клініко-імунологічним особливостям ротавірусної інфекції, що перебігає з дисахаридазною недостатністю, у дітей раннього віку. Встановлено, що у дітей з генотипом С/С-13910 гену лактази *LCT* характерна менш тяжка форма захворювання, а діти з генотипом С/Т-13910 схильні до важкого перебігу. У процесі розвитку ротавірусної інфекції відбуваються фазові зміни концентрації антимікробних пептидів. Показано, що ротавірусна інфекція у дітей раннього віку супроводжується підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковому секреті у 3,4 рази і сироватці крові в 1,5-2 рази. Висока концентрація кальпротектину в калі у хворих дітей з ротавірусною інфекцією може бути маркером загрози ураження підшлункової залози. Встановлені фактори ризику розвитку ротавірусної інфекції у дітей, що потребує лікування в стаціонарних умовах: осінньо-зимовий сезон, наявність харчової алергії, непереносимість молочних продуктів, анемія, вік 2-4 роки. Уточнені ранні ознаки ротавірусної інфекції, що потребує лікування в стаціонарних умовах: вираженість інтоксикації, фебрильна лихоманка, ацетонемія, метеоризм у поєднанні з больовим синдромом. Показано, що призначення дітям з ротавірусним гастроентеритом препарату, що містить екзогенну лактазу, дозволяє зменшити вираженість клінічних і лабораторних ознак вторинної лактазної недостатності,

скоротити тривалість і зменшити вираженість діарейного синдрому, поліпшити загальний стан дитини.

Ключові слова: діти раннього віку, ротавірусна інфекція, дисахаридазна недостатність, поліморфізм гену лактази, протимікробні пептиди.

АННОТАЦІЯ

Забигайло Ю. Ю. Особенности ротавирусной инфекции, протекающей с дисахаридазной недостаточностью, у детей. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.10.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2015.

Диссертация посвящена повышению эффективности диагностики и лечения ротавирусной инфекции, которая протекает с дисахаридазной недостаточностью, у детей раннего возраста путем исследования особенностей течения заболевания, патогенетических механизмов противоинфекционной защиты организма, факторов риска развития дисахаридазной недостаточности, а также изучению клинико-иммунологической эффективности препарата, содержащего фермент лактазу-флоризин-гидролазу. С этой целью обследовано 135 детей с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии, находившихся на стационарном лечении в условиях инфекционного отделения. По этиологическому признаку сформированы две группы: I группа – дети с острыми кишечными инфекциями ротавирусной этиологии – 105 детей (77,8%), II группа – дети с острыми секреторными кишечными инфекциями неротавирусной этиологии – 30 детей (22,2%).

Установлено, что для детей с генотипом С/С-13910 гена *LCT* характерна менее тяжелая форма заболевания; у детей с генотипом С/Т-13910 гена *LCT* наблюдается склонность к тяжелому течению заболевания: с фебрильной лихорадкой, выраженной диареей, ацетонемическим синдромом. В процессе развития ротавирусной инфекции с дисахаридазной недостаточностью происходят фазовые изменения концентрации антимикробных пептидов. Так, в острый период заболевания ротавирусная инфекция на фоне дисахаридазной недостаточности у детей раннего возраста сопровождается повышением уровня содержания кальпротектина в кале с постепенным его снижением к периоду реконвалесценции заболевания. Обнаружена прямая корреляционная связь концентрации кальпротектина с уровнем α -амилазы ($r = +0,43$; $p < 0,05$), что позволяет рассматривать высокую концентрацию кальпротектина в кале у детей с ротавирусной инфекцией в качестве маркера угрозы поражения поджелудочной железы.

Ротавирусная инфекция у большинства детей раннего возраста сопровождается повышением концентрации лактоферрина в ротоглоточном секрете в 3,4 раза и сыворотке крови в 1,5-2 раза. Чем выше уровень концентрации лактоферрина в ротоглоточном секрете в начале заболевания, тем

легче протекает ротавирусный гастроэнтерит в последующем. Согласно результатам последовательного анализа Вальда факторами риска развития ротавирусной инфекции, при которой требуется лечение пациента в стационарных условиях, являются: осенне-зимний сезон года, возраст ребенка от 2 до 4 лет, возраст матери от 28 до 36 лет при рождении ребенка, наличие пищевой аллергии, непереносимость молочных продуктов и анемия у ребенка. Назначение детям с ротавирусным гастроэнтеритом перорально экзогенной лактазы (*Aspergillus oryzae*) с первого дня заболевания позволяет уменьшить выраженность клинических и лабораторных признаков вторичной лактазной недостаточности, сократить продолжительность и уменьшить выраженность диарейного синдрома, а также способствует улучшению общего состояния ребенка.

Ключевые слова: дети раннего возраста, ротавирусная инфекция, дисахаридазная недостаточность, полиморфизм гена лактазы, противомикробные пептиды.

SUMMARY

Zabigailo Yu. Yu. Peculiarities rotavirus flowing with disaccharidase deficiency in children. - As manuscript.

Dissertation for the candidate of medical sciences in specialty 14.10.10 – pediatrics. – Zaporozhye State Medical University of MPH of Ukraine, Zaporozhye, 2015.

The thesis is devoted to clinical and immunological features of rotavirus infection, which proceeds with disaccharidase deficiency when it affects children. It was found that children with genotype C/C-13910 *LCT* lactase gene is characterized by less severe form of the disease; with C/T-13910 *LCT* gene observed tendency of the disease to have more severe form. In the development of rotavirus infection induced phase changes in the concentration of antimicrobial peptides. The high concentration of calprotectin in feces pediatric patients with rotavirus can be a marker of a risk of pancreatic cancer. Rotavirus infection mostly is accompanied by increasing of lactoferrin concentration in oropharyngeal secretions by 3.4 times and serum by 1.5-2 times. Risk factors for rotavirus, which requires hospital treatment of a patient were established: autumn-winter season, the age 2-4 years old, food allergies, intolerances to dairy products and anemia. Early signs of rotavirus infection that will require treatment of a patient in a hospital, for children with acute gastroenteritis can be considered: the severity of intoxication, febrile, acetonemia, flatulence, combined with pain. The prescription of medication containing exogenous lactase for children with rotavirus enteritis can improve general health condition, reduce the severity of clinical and laboratory signs of secondary lactase deficiency, reduce the duration and severity of diarrheal syndrome.

Keywords: infants, rotavirus infection, disaccharidase deficiency, lactase gene polymorphism, antimicrobial peptides.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВР	–	відносний ризик
ГКІ	–	гострі кишкові інфекції
ДК	–	діагностичний коефіцієнт
КП	–	кальпротектин
ЛН	–	лактазна недостатність
ЛФ	–	лактоферин
ПК	–	прогностичний коефіцієнт
РВІ	–	ротавірусна інфекція
LCT	–	ген лактази

Підписано до друку 07.10.2015. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,83.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 6590.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26