

УДК 616.98:578.823.91]:616.34-008.314.4]-053.2

Н.В. Воробйова¹, О.В. Усачова¹, Є.А. Сіліна¹, О.В. Колісник²
**Вікові особливості перебігу ротавірусної інфекції
в дітей та внесок осмотичного компонента
в патогенез діарейного синдрому залежно від віку**

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна
²КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 23-29. doi: 10.15574/SP.2024.137.23

For citation: Vorobiova NV, Usachova OV, Silina EA, Kolisnyk OV. (2024). Age characteristics of the course of rotavirus infection in children and the contribution of the osmotic component in the pathogenesis of the diarrhea syndrome depending on age. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 23-29. doi: 10.15574/SP.2024.137.23.

Мета — виявити вікові особливості перебігу ротавірусної інфекції (РВІ) у дітей; з'ясувати роль осмотичного компонента в патогенезі діарейного синдрому в дітей раннього віку.

Матеріали та методи. Обстежено 100 дітей раннього віку з РВІ, яких поділено на три вікові підгрупи: 1–6 міс, 7–12 міс і 13–24 міс. У підгрупах проведено порівняльний аналіз маніфестації та особливостей клінічного перебігу хвороби. Здійснено порівняльну оцінку рівня неперетравлених цукрів у фекаліях і концентрації коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у динаміці хвороби. Загальний рівень вуглеводів у фекаліях визначено на II–III, V, VII та X доби РВІ за допомогою проби Бенедикта. Концентрацію КЖК (ацетату, пропіонату, бутирату) визначено на II–III, V і X доби методом рідинної хроматографії. За фізіологічні показники загальної кількості вуглеводів у фекаліях і фекальних концентрацій КЖК прийнято показники 30 відносно здорових дітей. Для статистичної обробки отриманих даних використовували програму «STATISTICA for Windows 13». Оскільки кількісні величини, які аналізувалися, мали розподіл, що відрізнявся від нормального, застосовано непараметричні статистичні методи.

Результати. Діти віком 1–6 міс із РВІ рідше мали лихоманку та блювання ($p < 0,05$), тривалішу діарею ($p < 0,05$), яка частіше супроводжувалася метеоризмом, кишковими кольками ($p < 0,05$), ніж діти віком 13–24 міс. Діти віком 1–6 міс мали найвищі рівні вуглеводів у фекаліях у гострий період РВІ ($p > 0,05$ на II–III, V доби відносно дітей віком 6–12 міс та 13–24 міс) та в період реконвалесценції ($p < 0,05$ на X добу відносно дітей 13–24 міс). В усіх підгрупах були знижені концентрації КЖК у гострий період РВІ ($p > 0,05$ відносно референтних значень на III–V доби). Найвиразніше зниження сумарної концентрації КЖК ($p < 0,01$ відносно референтних значень) протягом усього періоду РВІ було в дітей віком 1–6 міс.

Висновки. У дітей віком 1–6 міс РВІ характеризується тривалішою діареєю, що частіше супроводжується метеоризмом і кишковими кольками, тоді як у дітей віком 13–24 міс частіше спостерігаються лихоманка і синдром блювання. Найбільш виразні порушення метаболізму вуглеводів у кишечнику та зміни функціональної активності кишкової мікрофлори при РВІ виявляються в дітей віком 1–6 міс. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінкської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вірусна інфекція, ротавірусний гастроентерит, діти, вікові особливості, клініка, мікрофлора кишечника, коротколанцюгові жирні кислоти.

Age characteristics of the course of rotavirus infection in children and the contribution of the osmotic component in the pathogenesis of the diarrhea syndrome depending on age

N. V. Vorobiova¹, O. V. Usachova¹, E. A. Silina¹, O. V. Kolisnyk²

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

²Municipal institution «Regional Infectious Clinical Disease Hospital» of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine

Purpose — to identify the age-specific features of the course of rotavirus infection (RVI) in children and to clarify the role of the osmolar component in the pathogenesis of diarrheal syndrome in young children.

Materials and methods. 100 young children with RVI were examined. Children were divided into 3 age subgroups: 1–6 months, 6–12 months and 13–24 months. A comparative analysis of the manifestation and features of the clinical course of the disease was carried out in the subgroups. A comparative assessment of the level of undigested sugars in feces and concentrations of short-chain fatty acids (SCFA) in the dynamics of the disease were carried out. The total level of carbohydrates in feces was determined on the 2nd, 5th, 7th and 10th day of RVI using the Benedict test. Concentrations of SCFA (acetate, propionate, butyrate) were determined on 2nd, 5th and 10th days by liquid chromatography. As physiological indicators of the total amount of carbohydrates in the feces and fecal concentrations of SCFA, the indicators of 30 relatively healthy children were taken. The «STATISTICA for Windows 13» program was used for statistical processing of the obtained data. Since the quantitative values that were analyzed had a distribution that differed from normal, non-parametric statistical methods were applied.

Results. Children 1–6 months of age with RVI less often had fever and vomiting ($p < 0.05$), had longer diarrhea ($p < 0.05$), which was more often accompanied by flatulence, intestinal colic ($p < 0.05$), than children 13–24 months of age. Children of this subgroup had the highest levels of carbohydrates in feces in the acute period of RVI ($p > 0.05$ on the 2nd and 5th day relative to children 6–12 months and 13–24 months of age) and in the period of convalescence ($p < 0.05$ on 10th day for children 13–24 months of age). In all subgroups of children, reduced concentrations of SCFA were noted in the acute period of RVI ($p > 0.05$ relative to the reference values from the 3rd to the 5th day). The most pronounced decrease in the total concentrations of SCFA ($p < 0.01$ relative to the reference values) during the entire period of RVI were observed in children 1–6 months of age.

Conclusions. RVI is characterized by longer diarrhea which is more often accompanied by flatulence and intestinal colic in children 1–6 months of age, while children 13–24 months of age more often have fever and vomiting. The most pronounced disturbances of carbohydrate metabolism in the intestines and changes in the functional activity of the intestinal microflora during RVI occur in children 1–6 months of age.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: viral infection, rotavirus gastroenteritis, children, age characteristics, clinic, intestinal microflora, short-chain fatty acids.

Вступ

Останніми роками в етіологічній структурі збудників гострих гастроентеритів у дітей значно зростає частка вірусів, серед яких превалує ротавірус [2,5,16,20]. За даними Глобальної мережі епід-нагляду за ротавірусною інфекцією (РВІ), в Україні серед дітей віком до 5 років, госпіталізованих до стаціонару з гострою діареєю, ротавірусну етіологію захворювання підтверджено в 34% випадків, тобто в кожній третій дитині [12]. На частку цієї етіології серед усіх випадків госпіталізації дитячого населення з приводу гострих кишкових інфекцій у різних регіонах України припадає 34–63,1% [2,20].

За даними літератури, у 43–75% госпіталізованих дітей спостерігається тяжкий перебіг РВІ (понад 15 балів за шкалою Vesikari), 27–45,6% дітей потребують проведення парентеральної регідратації [3,6,9]. За даними низки досліджень, тяжкість перебігу захворювання здебільшого обумовлена виразністю і тривалістю діарейного синдрому [6,14,15,20]. Проте на сьогодні недостатньо вивчені особливості маніфестації та перебігу ротавірусного гастроентериту в дітей різних вікових груп, а також основні симптоми, що обумовлюють тяжкість перебігу хвороби в дітей різного віку.

Доведено, що ротавірус спричиняє діарею через ураження зрілих ентероцитів проксимальних відділів тонкої кишки, які забезпечують процеси мембранного травлення, індукцію NSP4-ентеротоксином кишкової секреції, активацію кишкової нервової системи [4].

Розвиток осмотичної діареї при РВІ пов'язаний з дицукридазною недостатністю та порушенням абсорбції моносахаридів у тонкому кишечнику. Доведено, що NSP4-протеїн ротавірусу інгібує фермент лактазу-флоризин гідролазу щіткової облямівки ентероцитів, що забезпечує гідроліз лактози до глюкози й галактози [11]. Абсорбційна функція кишкового епітелію знижується внаслідок втрати інфікованих ентероцитів та опосередкованого ротавірусним ентеротоксином NSP4 зменшення активності SGLT-1 котранспортера Na⁺-D-глюкози. Неперетравлені олігосахариди накопичуються в просвіті тонкої кишки і зумовлюють подальшу екстравазацію тканинної рідини в порожнину кишечника, спричиняючи розвиток осмотичної діареї [11,12]. Проте кишкова мікрофлора реагує на дицукридазну недостатність гіперреактивацією різних груп бактерій, які можуть повні-

стю метаболізувати надлишок простих цукрів до коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) і газів, що є важливим механізмом зниження осмотичного навантаження. Цукролітична кишкова мікробіота володіє високою метаболічною активністю. За ферментації кишковими бактеріями 50–60 г вуглеводів на добу утворюється 500–600 ммоль КЖК. Після перетворення лактози на КЖК кишковими бактеріями осмотичне навантаження зростає у 8 разів. Проте вважається, що КЖК швидко всмоктуються через слизову оболонку товстої кишки [7,13].

На сьогодні доведена висока частота розвитку осмотичного компонента діарейного синдрому при РВІ, що варіює в діапазоні 67,0–98,3% [8,18]. За даними наших попередніх досліджень, цей компонент спостерігається в дітей раннього віку вже з перших діб хвороби та має максимальну виразність на п'яту-сьому її добу, реалізуючись переважно за рахунок лактазної недостатності. З перших діб РВІ та до періоду реконвалесценції виразність його проявів корелює зі ступенем порушення ферментації олігоцукридів кишковими бактеріями [17,18]. Проте досі не вивчено ступінь виразності процесів порушення метаболізму олігоцукридів у кишечнику та відхилення ферментативної активності кишкової мікробіоти в дітей різного віку, що дало б змогу зрозуміти вікові особливості внеску цих патогенетичних механізмів у формування ротавірусної діареї.

Мета дослідження – виявити вікові особливості перебігу РВІ в дітей та клінічні прояви, що обумовлюють його тяжкість за шкалою Vesikari, у різних вікових підгрупах; з'ясувати роль осмотичного компонента в патогенезі діарейного синдрому в дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 дітей віком 1–24 міс з РВІ, які протягом перших трьох діб початку хвороби госпіталізовані до дитячого кишкового відділення № 4 КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради (КНП «ОІКЛ» ЗОР), де отримували стаціонарне лікування.

Критерії залучення хворих на РВІ до дослідження: вік дітей до 2 років, госпіталізація не пізніше III доби захворювання, лабораторно підтверджена РВІ імунохроматографічним методом (тест-системи «СІТО TEST ROTA»), відсутність виділення з фекалій патогенної кишкової флори, інформована згода батьків на дослідження.

Критерії вилучення з дослідження хворих на РВІ: вік дітей від 2 років, штучне вигодовування, госпіталізація пізніше III доби захворювання, вроджена та хронічна патологія шлунково-кишкового тракту, вроджений та набутий імунodefіцит, виділення з фекалій патогенної кишкової флори, відсутність інформованої згоди батьків на дослідження.

На першому етапі дослідження проведено порівняльний аналіз маніфестації хвороби та її клінічного перебігу залежно від віку. Для цього дітей поділено на три вікові підгрупи: 1–6 міс – 24 (24%), 7–12 міс – 30 (30%) та 13–24 міс – 46 (46%).

На другому етапі проведено порівняльний аналіз динамічних змін рівня неперетравлених цукрів у фекаліях, який оцінювали за результатами проби Бенедикта, та концентрації основних метаболітів цукролітичної кишкової мікрофлори – КЖК. Через відсутність необхідної кількості зразків фекалій для дослідження в ряді випадків, до другого етапу увійшли 60 дітей, з яких сформовано основну групу. У цих дітей основної групи визначено в динаміці хвороби загальний рівень вуглеводів у фекаліях (на II–III, V, VII та X доби) та основних метаболітів цукролітичних кишкових бактерій – КЖК (ацетату (C2), пропіонату (C3) та бутирату (C4)) методом рідинної хроматографії (на II–III, V та X доби) з подальшим обчисленням сумарної концентрації КЖК (C2+C3+C4), що відображає інтегральну метаболічну активність кишкової мікробіоти відносно вуглеводів.

За фізіологічні показники загальної кількості вуглеводів у фекаліях і фекальних концентрацій КЖК прийнято показники 30 відносно здорових дітей групи порівняння. Оскільки, за даними літератури, концентрації КЖК та їхній профіль, а також загальний рівень вуглеводів у фекаліях прямо залежать від віку, для уникнення спотворень результатів та висновків групу порівняння сформовано у суворій відповідності за віком до основної групи, із дотриманням пропорційних співвідношень кількості дітей у кожній із вікових підгруп: 1–6 міс, 7–12 міс, 13–24 міс.

Коротколанцюгові жирні кислоти визначено в лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на базі кафедри фізикоїдної хімії (зав. каф. – Каплаушенко А.Г.). Дослідження проведено у два етапи: підготовка проб

біоматеріалу та безпосередньо хроматографічний аналіз. Аналіз виконано з використанням високоефективної рідинної хроматографічної системи із мас-спектрометричною детекцією (ВЕРХ-МС), що складається з дегазатора (Agilent Technologies, Japan), бінарного насоса (Agilent Technologies, Germany), автосамплера (Agilent Technologies, Germany), термостата колонки (Agilent Technologies, Germany), діодноматричного детектора (Agilent Technologies, Germany), згідно з інструкцією до приладу. Програмне забезпечення – OpenLAB CDS.

Для статистичної обробки отриманих даних у програмі «Microsoft Excel 2010» сформовано базу даних, на основі якої здійснено подальший аналіз результатів із використанням пакетів програми «STATISTICA for Windows 13» (StatSoft Inc., №JPZ804I382130ARCN10-J). Характер розподілу даних визначено за допомогою критерію Шапіро–Вілка (нульова гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася за $p < 0,05$). Оскільки кількісні величини, які аналізувалися, мали розподіл, що відрізнявся від нормального, застосовано непараметричні методи. Дані описової статистики виражено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (IQR: Q25–Q75). Кількісні показники у двох незалежних групах порівняно за допомогою критерію Манна–Вітні, у декількох незалежних групах – критерію Краскела–Волліса. Достовірність різниці показників у динаміці хвороби оцінено за критерієм Вілкоксона. Статистичну значущість різниці між групами для порівняння частотних характеристик визначено за допомогою критерію χ^2 . Статистично значущою прийнято різницю за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений порівняльний аналіз клінічних проявів РВІ у дітей різних вікових підгруп виявив вікові особливості перебігу хвороби (табл.). Так, лише в дітей віком 1–6 міс ротавірусний гастроентерит починався поступово з появи розріджених випорожнень (12 (50%) хворих). У дітей цієї вікової підгрупи рідше за інших спостерігалось підвищення температури тіла протягом РВІ, а лихоманка відмічалася лише у 58,3% (проти 83,3% хворих віком 7–12 міс ($\chi^2=4,15$, $p=0,0415$) та 95,7% дітей віком 13–24 міс ($\chi^2=12,95$, $p=0,0003$)). Також РВІ в них рідше супроводжувалася синдромом блювання (або зригуваннями – його еквівалентами в дітей віком 1–6 міс), що виявлялося лише в

Вікові особливості частоти реєстрації провідних клінічних симптомів у динаміці ротавірусної інфекції в дітей раннього віку

Клінічний симптом	Вікова категорія дітей						Хі-квадрат (χ^2)		
	1–6 міс (n=24)		7–12 міс (n=30)		13–24 міс (n=46)		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	%	абс.	%	абс.	%	абс.			
Лихоманка	58,3	14	83,3	25	95,7	44	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Блювання	33,3	8	76,7	23	67,4	31	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Діарея	100	24	93,3	28	100	46	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Абдомінальний біль	50	12	26,7	8	21,7	10	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Примітки: P₁₋₂ — різниця показників між віковими категоріями дітей 1–6 міс та 7–12 міс за критерієм χ^2 ; P₁₋₃ — різниця показників між віковими категоріями дітей 1–6 міс та 13–24 міс за критерієм χ^2 ; P₂₋₃ — різниця показників між віковими категоріями дітей 6–12 міс та 13–24 міс за критерієм χ^2 .

третини (8 осіб; 33,3%) пацієнтів цієї вікової групи ($\chi^2=12,18$, p=0,0005 відносно хворих віком 7–12 міс; $\chi^2=9,29$, p=0,0023 відносно дітей віком 13–24 міс).

Слід зазначити, що в дітей віком 1–6 міс ротавірусний гастроентерит перебігав із діарейним синдромом, що за ступенем виразності статистично не відрізнявся від хворих більш старших вікових підгруп, проте його тривалість була вірогідно довшою, ніж у дітей віком 13–24 міс, — відповідно 9,00 діб проти 7,00 діб (p<0,05). Крім того, явища метеоризму та флатуленції, що супроводжували діарейний синдром, спостерігалися в них в 1,5 раза частіше (19 (79,2%) випадків) порівняно з дітьми віком 13–24 міс ($\chi^2=4,16$, p=0,0414). Кишкові кольки також із вірогідно вищою частотою траплялися в дітей наймолодшої вікової категорії — у 12 (50%) хворих проти 10 (21,7%) дітей у віковій категорії 13–24 міс ($\chi^2=5,84$, p=0,0156).

Виявлено, що залишкові явища РВІ, такі як нестійкі випорожнення 2–3 рази на добу, метеоризм і флатуленція, на момент виписки зі стаціонару також переважно спостерігалися в дітей віком 1–6 міс — у 15 (62,5%) хворих проти 13 (28,3%) дітей віком 13–24 міс ($\chi^2=7,70$; p=0,0055).

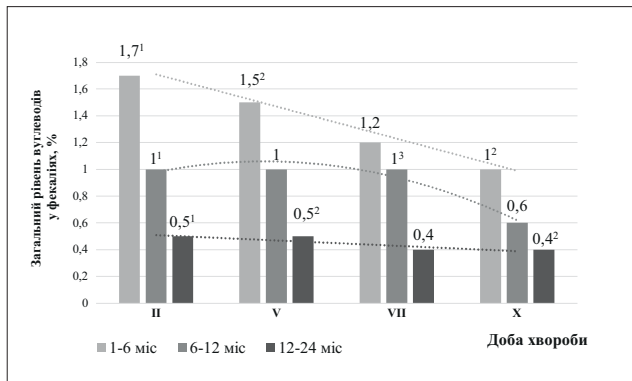
Характеризуючи особливості перебігу РВІ в дітей найстаршої вікової категорії (13–24 міс), слід зазначити, що в них був гострий початок хвороби. Майже в усіх цих пацієнтів, на відміну від дітей молодших вікових підгруп, спостерігалася лихоманка (44 дитини; 95,7%). При цьому статистично значущих відмінностей щодо виразності й тривалості основних клінічних проявів РВІ між дітьми віком 7–12 міс та хворими віком 13–24 міс не виявлено.

Для оцінювання в дітей різних вікових підгруп наявності, ступеня виразності та тривалості однієї з основних патогенетичних ланок ротавірусного гастроентериту — синдрому

мальабсорбції вуглеводів — на наступному етапі проаналізовано динамічні зміни основного лабораторного маркера цього синдрому — загального рівня неперетравлених цукрів у фекаліях.

За результатами порівняльного оцінювання виразності порушень метаболізму вуглеводів у кишечнику в динаміці РВІ, саме у віковій категорії 1–6 міс спостерігалася найістотніше підвищення показників проби Бенедикта вже з перших діб хвороби (p<0,05 порівняно з дітьми віком 7–12 міс та 13–24 міс на II–III доби), що мали незначну тенденцію до зниження й залишалися на високому рівні в реконвалесцентний період (на X добу) без статистично значущої різниці між показниками в динаміці (p>0,05 на II–III, V, VII, X доби хвороби за критерієм Вілкоксона) (рис. 1). У дітей віком 7–12 міс також спостерігалася істотне підвищення загального рівня вуглеводів калу в ранні терміни хвороби (проте він був в 1,7 раза нижчим за такий у дітей віком 1–6 міс на II–III доби), який досягав 1,00% та залишався майже без змін протягом тижня (p>0,05 на II–III, V, VII доби хвороби за критерієм Вілкоксона) і далі повільно знижувався в динаміці лише на початку другого тижня хвороби до 0,62% (p<0,05 порівняно з показниками на II–III доби за критерієм Вілкоксона). Лише в дітей віком 13–24 міс підвищення загального рівня вуглеводів у фекаліях у гострий період хвороби (з II–III до V доби) було помірним — до 0,50%. Уже наприкінці першого тижня РВІ і до X доби включно показник проби Бенедикта в них не перевищував клінічно значущого рівня $\geq 0,5\%$ та був у 2,5 раза й 1,6 раза нижчим за показники дітей вікових підгруп 1–6 міс та 7–12 міс, відповідно, у реконвалесцентний період (p<0,05 на X добу).

Для виявлення вікових особливостей порушень функціонального стану кишкової мікрофлори у хворих на РВІ проаналізовано рівні



Примітки: 1 — $p < 0,05$ — різниця показників вірогідна в підгрупах 1–6 міс, 7–12 міс і 13–24 міс; 2 — $p < 0,05$ — різниця показників вірогідна в підгрупах 1–6 міс та 13–24 міс; 3 — $p < 0,05$ — різниця показників вірогідна порівняно з X добою за критерієм Вілкоксона.

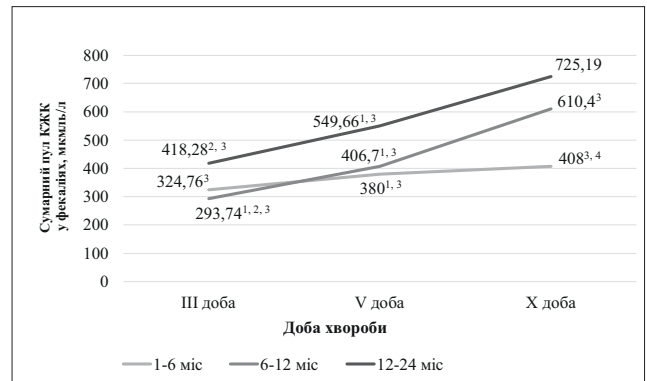
Рис. 1. Порівняльна характеристика динамічних змін загальної рівня вуглеводів у фекаліях залежно від віку

КЖК у дітей різних вікових підгруп. Оскільки попередньо виявлено у здорових дітей достовірну різницю значень сумарного пулу КЖК у фекаліях, що становили 1333,29 (1112,70; 1535,01) мкмоль/л у віці 1–6 міс, 906,71 (878,11; 950,21) мкмоль/л — у 7–12 міс, 741,65 (590,54; 1099,18) мкмоль/л — у 13–24 міс ($p < 0,05$ за критерієм Краскела–Волліса), ступінь відхилення всіх показників у хворих на РВІ оцінено відносно нормальних значень для відповідної вікової категорії.

Виявлено, що найбільші зміни функціональної активності кишкової мікрофлори відбувалися в дітей віком 1–6 міс, сумарна концентрація КЖК в яких була аж в 4,5 раза нижчою за норму вже на II–III доби хвороби, дорівнюючи 324,76 мкмоль/л проти 1333,29 мкмоль/л, відповідно ($p < 0,01$), підвищуючись у динаміці РВІ дуже повільно ($p < 0,05$ між V і X добами) та навіть у реконвалесцентний період становлячи менше за $1/3$ рівня КЖК здорових дітей ($p < 0,01$) (рис. 2).

У дітей віком 7–12 міс сумарна кількість КЖК знижувалася протягом усього періоду РВІ ($p < 0,05$ відносно здорових дітей), проте менш виразно, ніж у дітей віком 1–6 міс. Крім того, прогресивно підвищувалися рівні кишкових метаболітів у динаміці РВІ. З рисунку 2 видно, що загальна кількість КЖК, дорівнюючи в перші доби хвороби менш ніж третину показників дітей відповідного віку, зростала в 1,4 раза вже в період розпаду ($p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона), досягаючи на X добу $2/3$ рівня здорових дітей.

Найменш виразні порушення метаболічної функції кишкової мікробіоти спостерігалися в дітей віком 13–24 міс. У перші доби РВІ загальна кількість КЖК була лише в 1,8 раза нижчою за вікову норму ($p < 0,05$). Крім того, лише в цій



Примітки: 1 — $p < 0,05$ порівняно з X добою; 2 — $p < 0,05$ порівняно з V добою; 3 — $p < 0,01$ порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку; 4 — $p < 0,05$ відносно дітей віком 13–24 міс.

Рис. 2. Порівняльна характеристика динамічних змін концентрації коротколанцюгових жирних кислот у дітей з ротавірусною інфекцією різних вікових підгруп

віковій групі сумарний пул летких кислот, прогресивно зростаючи в динаміці хвороби, досягав нормальних значень у період реконвалесценції ($p > 0,05$ відносно здорових дітей), відображаючи відновлення інтегральної цукролітичної активності кишкових бактерій.

Слід зазначити, що за наявності статистично значущої різниці в сумарній кількості метаболітів цукролітичних кишкових бактерій у здорових дітей різних вікових категорій ($p = 0,0114$ за критерієм Краскела–Волліса) діти усіх вікових підгруп при РВІ мали знижені сумарні показники КЖК як у перші доби хвороби, так і в період розпаду (на V добу) ($p > 0,05$ між підгрупами за критерієм Краскела–Волліса). Це підкреслює наявність порушень мікробіоценозу кишечника зі зниженням його метаболічної активності в ці терміни ротавірусного гастроентериту незалежно від віку. Лише на X добу реєструвалася достовірна різниця показників сумарного пулу КЖК у дітей віком 1–6 міс, у яких були монотонно низькі рівні кишкових метаболітів, та у хворих віком 13–24 міс, у яких поступово відновлювався функціональний стан мікробіоти кишечника ($p < 0,05$).

Публікація відображає результати порівняльного аналізу вікових особливостей перебігу РВІ в дітей раннього віку. Додатковою перевагою можна вважати визначення рівня метаболітів кишкової мікрофлори та неперетравлених вуглеводів у фекаліях, що дало змогу встановити ступінь порушень кишкового мікробіому та виразність осмолярного компонента у формуванні діарейного синдрому в різних вікових підгрупах дітей.

Результати проведеного дослідження свідчать, що в дітей раннього віку перебіг ротавірус-

ного гастроентериту має відмінності в підгрупах 1–6 міс, 7–12 міс та 13–24 міс. Встановлено, що в дітей віком 1–6 міс порівняно з хворими вікових підгруп 7–12 міс і 13–24 міс рідше спостерігалася лихоманка (в 1,4 та 1,6 раза, відповідно), а також удвічі рідше РВІ супроводжувалася синдромом блювання. Натомість, на перший план у клінічній картині хвороби виходила триваліша діарея, метеоризм і кишкові кольки, які виникали в 1,5 та 2,4 раза частіше, ніж у хворих більш старших вікових підгруп. Такі клінічні дані свідчать про більш виразні та тривалі прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів, який є основою осмотичного компонента діареї, у дітей віком 1–6 міс.

На сьогодні доведено, що мікробіота дітей, її популяційний склад, експресія генів, відповідальних за ферментацію тих чи інших субстратів, критично відрізняється від такої в дітей різного віку [1]. Значні відмінності стосуються й величини продукції КЖК, а також їхніх співвідношень [19]. Динамічний розвиток дитячої мікрофлори відбувається з двома критичними етапами – у 6 міс, після введення прикорму, та після 12 міс, із розширенням раціону харчування та зниженням у ньому частки молока, відлученням від грудей. Тобто мікробіота дітей раннього віку розвивається поетапно залежно від характеру харчування та дозрівання імунної системи, а також під впливом колонізації бактеріями і вірусами внаслідок розширення контактів дитини [1,19]. Зазначені дані підтверджено й результатами нашого дослідження, у якому виявлено статистично значущі відмінності між сумарними концентраціями КЖК в здорових дітей віком 1–6 міс, 7–12 міс та 13–24 міс групи порівняння ($p < 0,05$). Відповідно для оцінювання порушень метаболізму олігоцукридів кишковою мікрофлорою в дітей з РВІ у різних вікових підгрупах нами проаналізовано їхні показники відносно значень здорових дітей відповідного віку.

Встановлено, що найбільші зміни функціональної активності кишкової мікрофлори відбувалися в дітей віком 1–6 міс, у яких виявлялося найістотніше зниження сумарної концентрації КЖК протягом усього періоду РВІ з найменшою динамікою. Саме в цій віковій категорії хворих фіксувалися монотонно високі фекальні концентрації вуглеводів із перших діб РВІ і до періоду реконвалесценції, що може свідчити

не лише про зниження в них ферментативної активності кишечника, але й про недостатню утилізацію накопичених цукрів кишковими бактеріями.

Натомість у дітей віком 13–24 міс спостерігалася істотна позитивна динаміка сумарних фекальних концентрацій КЖК в реконвалесцентний період РВІ, що відображає відновлення метаболічної спроможності кишкової мікробіоти щодо олігоцукридів у товстому кишечнику. Відповідно саме в цій віковій підгрупі дітей вже наприкінці першого – на початку другого тижня хвороби фіксувалися мінімальні рівні неперетравлених цукрів у фекаліях.

Висновки

У дітей віком 1–6 міс у клінічній картині РВІ на перший план виходить тривала діарея ($p < 0,05$), що частіше супроводжується метеоризмом ($p < 0,05$) і кишковими кольками ($p < 0,05$), ніж у дітей віком 13–24 міс, у яких частіше спостерігається максимальна виразність і тривалість блювання ($p < 0,05$), а також тенденція до більш виразної гіпертермії ($p > 0,05$).

В усіх вікових підгрупах дітей раннього віку з РВІ знижується ферментативна активність кишкових бактерій у гострий період ротавірусного гастроентериту, про що свідчить зменшення сумарної кількості КЖК ($p > 0,05$ відносно здорових дітей відповідного віку) з II–III до V доби включно, без достовірної різниці у вікових підгрупах ($p > 0,05$ за критерієм Краскала–Волліса). Вікова різниця показників проявляється лише в період реконвалесценції (на X добу) між дітьми віком 1–6 міс, що мають монотонно низькі рівні всіх кишкових метаболітів, та хворими віком 13–24 міс, у яких у цей період хвороби вже поступово відновлюється функціональний стан мікробіоти кишечника ($p < 0,05$).

Найбільш виразні порушення метаболізму олігоцукридів у кишечнику та найглибші зміни функціональної активності кишкової мікрофлори при РВІ відбуваються в дітей віком до 6 міс життя, що проявляється найвищими показниками неперетравлених цукрів у калі та більшим зниженням у них сумарної концентрації КЖК ($p < 0,01$ відносно здорових дітей відповідного віку) протягом усього періоду РВІ порівняно з іншими віковими категоріями дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bridgman SL, Azad MB, Field CJ, Haqq AM, Becker AB, Mandhane PJ et al. (2017). Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Frontiers in nutrition*. 4: 11. <https://doi.org/10.3389/frut.2017.00011>.
2. Chernyshova LI, Teslenko MYu, Radionova NM et al. (2016). Longitudinal observation on rotavirus infection in children aged under 5 years old hospitalized in 2 hospitals of Ukraine in 2006–2015. *Child's Health*. 7 (75): 117–123. [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ та інш. (2016). Лонгitudинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках. *Здоров'я ребенка*. 7: 117–123]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86736>.
3. Chernyshova LI, Teslenko MYu, Radionova NM, Kasyan OI. (2017). Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times. *Sovremennaya pediatriya*. 4 (84): 96–100. [Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Касьян ОІ. (2017). Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до п'яти років на сучасному етапі. *Современная педиатрия*. 4 (84): 96–100].
4. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M et al. (2017). Rotavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*. 3: 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>.
5. Fischer TK, Rasmussen LD, Fonager J. (2019). Taking gastro-surveillance into the 21st century. *Journal of clinical virology*. 117: 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.05.013>.
6. Goel AK, Chawla S, Dhingra A, Thiyagarajan V, Nair NP. (2021). Rotavirus Diarrhea and its Determinants Among Under-Five Children Admitted in a Tertiary Care Hospital of Southern Haryana, India. *Indian journal of paediatrics*. 88 (1): 16–21. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03616-1>.
7. He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJ, Vonk RJ. (2008). The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *European journal of clinical investigation*. 38 (8): 541–547. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x>.
8. Hu Y, Gui L, Chang J, Liu J, Xu S, Deng C et al. (2016). The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 29 (1): 321–323.
9. Ivanova LA, Haras MN. (2021). Optimization of pathogenetic treatment of rotavirus gastroenteritis in infants. *Medicine of Ukraine*. 5: 37–40. [Іванова ЛА, Гарас МН. (2021). Оптимізація патогенетичного лікування ротавірусних гастроентеритів у дітей раннього віку. *Ліки України*. 5(211):37–40]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5\(211\).222062](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2017.5(211).222062).
10. Kramaryev SA, Zakordonets LV. (2019). Rotavirus infection: prevention and treatment. *Child's Health*. [Крамарев СА, Закардонец ЛВ. Ротавірусная инфекция: эпидемиология и профилактика. *Здоровье ребенка*.]. <http://www.mif-ua.com/archive/article/47813>
11. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 68 (11): 2080–2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>.
12. Nedelcuță R, Călin G, Șerban RC, Iana O. (2020). Acute diarrhea with rotavirus in children. *Research and Science Today*. 1: 147–153. <https://doi.org/10.38173/RST.2020.19.1.14:147-153>.
13. Nogal A, Valdes AM, Menni C. (2021). The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut microbes*. 13(1): 1–24. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212>.
14. Satter SM, Gastanaduy PA, Islam K, Rahman M, Rahman M, Luby SP et al. (2017). Hospital-based Surveillance for Rotavirus Gastroenteritis Among Young Children in Bangladesh: Defining the Potential Impact of a Rotavirus Vaccine Program. *The Pediatric infectious disease journal*. 36 (2): 168–172. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001381>.
15. Teslenko MYu. (2021). Etiological structure of acute gastrointestinal infections in children and analysis of their clinical features depending on etiology. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 1 (113): 22–27. [Тесленко МЮ. (2021). Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника. *Сучасна педіатрія, Україна*. 1 (113): 22–27]. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.113.22>.
16. Trykhlіb VI. (2018). Outbreaks of acute viral intestinal infections in the world (part 1). *Actual infectology*. 6 (5): 217–226. [Трихліб ВІ. (2018). Спалахи гострих кишкових інфекцій вірусної етіології в країнах світу (частина I). *Актуальна інфектологія*. 6 (5): 217–226]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.5.2018.146769>.
17. Vorobiova NV, Usachova OV. (2021). Features of the intestinal microbiota functional status in early-aged children with rotavirus infection. *Journal of Education, Health and Sport*. 11 (10): 157–172. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.10.014>.
18. Vorobiova NV, Usachova OV. (2021). Laboratory signs of carbohydrate malabsorption in early age children with rotavirus infection. *Pathologia*. 18 (1): 72–79. [Воробйова НВ, Усачова ОВ. (2021). Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 18 (1): 72–79]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.
19. Wang X, Li J, Li N, Guan K, Yin D, Zhang H et al. (2021). Evolution of Intestinal Gases and Fecal Short-Chain Fatty Acids Produced in vitro by Preterm Infant Gut Microbiota During the First 4 Weeks of Life. *Frontiers in paediatrics*. 9: 726193. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.726193>.
20. Yushchenko LO, Oniskova OV, Tikholaz VO, Odnorogova GG, Gordiychuk OO, Bulavenko VI. (2018). Clinical and epidemiological features of the course of rotavirus infection and the justification of its prevention in children. *Actual infectology*. 6 (6): 327–332. [Ющенко ЛО, Ониськова ОВ, Тихолаз ВО, Одрогова ГГ, Гордійчук ОО, Булавенко ВІ. (2018). Клініко-епідеміологічні особливості перебігу ротавірусної інфекції та обґрунтування її профілактики у дітей. *Актуальна інфектологія*. 6 (6): 327–332]. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.6.2018.151481>.

Відомості про авторів:

Воробйова Наталія Володимирівна — асистент каф. дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0001-7610-8067>.

Усачова Олена Віталіївна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-8413-027>.

Сіліна Єлизавета Андріївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ. Адреса: м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9297>.

Колісник Ольга Вадимівна — лікар-інфекціоніст дитячий 1-го відділення КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької ОДА. Адреса: м. Запоріжжя, бул. Гвардійський, 142.

Стаття надійшла до редакції 14.12.2023 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.