Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**ТЕСЛЕНКО МАРІЯ ЮРІЇВНА**

УДК: 616.34-022.7-053.3/.4-036.1-084-085.371:616.988:578.823.91:
616.981.48/.49:579.842.1/2:579.842.11/.15

# ДИСЕРТАЦІЯ
# КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗБУДНИКА ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ЇХ ПРОФІЛАКТИКИ

22 – Охорона здоров'я
228 – педіатрія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____М.Ю. Тесленко

Науковий керівник:
Чернишова Людмила Іванівна,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений лікар України

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Тесленко М.Ю.* Клінічні особливості гострих кишкових інфекцій у дітей в залежності від збудника та обґрунтування їх профілактики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – педіатрія. – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена визначенню тенденцій в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій (ГКІ) у дітей, виявленню залежності між клінічними проявами та збудником, обґрунтуванню вакцинопрофілактики ротавірусної гострої кишкової інфекції та сприянню розробці вакцин від інших ентеропатогенів шляхом визначення їх поширеності на даній території та важкості клінічних проявів.

В рамках дослідження під динамічним спостереженням знаходилось 978 дітей віком до 5 років, які госпіталізувались з симптомами гострої кишкової інфекції у інфекційно-боксований стаціонар комунального неприбуткового підприємства (КНП) «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1». В даній роботі пацієнтам на ряду з загальноприйнятим клінічним обстеженням проводилася оцінка важкості перебігу захворювання за бальною шкалою Везикарі, збирався анамнез життя та епідеміологічний анамнез для визначення факторів ризику, здійснювалась оцінка впливу загальноприйнятих схем лікування на перебіг симптомів гострої кишкової інфекції, аналіз медичної документації, проводилося тестування зразків стулу на визначення збудника гострої кишкової інфекції, а також збирався катамнез протягом місяця після виписки зі стаціонару. Лабораторне дослідження зразків стулу виконувалось в національній вірусологічній лабораторії (визначення антигену ротавірусу методом імуноферментного аналізу (ProSpecT™ Rotavirus Kit, Oxoid Ltd., Велика Британія)). Генотипування позитивних зразків проводилось за допомогою напівгніздової мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції

(ЗТ-ПЛР) (референт-лабораторія ВООЗ, Республіка Білорусь, Мінськ). В окремих випадках, коли штам не типувався за ЗТ-ПЛР, здійснювалось секвенування генів VP4 (P) та VP7 (G). Інші кишкові патогени визначались за допомогою екстракції нуклеїнової кислоти та тестування методом TaqMan Array Cards (TAC) (референт-лабораторія ВООЗ, Республіка Білорусь, Мінськ).

Отримані дані дозволили нами визначити основні тенденції в етіологічній структурі гострих кишкових інфекцій у дітей до 5 років міста Києва. Згідно цих даних, лідером є ротавірус, його частка в середньому складає 46,83 % (95 % ДІ: 35,8-57,86), друге місце займає норовірус (14,25 % (95 % ДІ: 11,73-16,77). Подальша структура виглядає наступним чином: кампілобактер - 12,2 % (95 % ДІ: 9,77-14,63), саповірус - 6,8 % (95 % ДІ:4,3-9,3), астровірус - 6,0 % (95 % ДІ: 2,39-9,61), сальмонела - 5,2 % (95 % ДІ: 2,84-7,56), аденовірус - 4,95 % (95 % ДІ: 2,18-7,72), ешерихія - 1,8 % (95 % ДІ: 0,42-3,18) та шигела - 1,15 % (95 % ДІ: 0,01–2,29). Отримані дані щодо генотипового розмаїття ротавірусів відобразили тенденцію зміни домінуючого генотипу ротавірусу з роками. Якщо в 2014 році зі значним відривом домінував генотип G4P8 (83,15 % (74/ 89), то в 2017 році його частка поступово зменшувалась і лідерство перейняв генотип G1P8 (50,0 % (15/ 30)). Серед циркулюючих генотипів протягом 2014 - 2017 років виділяли наступні з відповідною часткою: G1P8, G2P4, G2P8, G2NT, G3P8, G4P8, G9P8, NTNT (27,29 % (43/ 189), 3,46 % (7/ 189), 1,51 % (2/ 189), 1,35 % (2/ 189), 4,17 % (7/ 189), 53,58 % (124/ 189); 7,95 % (12/ 189), 0,67 % (1/ 189), відповідно).

Отримані дані оцінки факторів ризику відобразили, що грудне вигодовування має протективний ефект у зменшенні захворюваності на гострі кишкові інфекції, проте його не достатньо, щоб повною мірою уберегти дитину від захворювання. Доля дітей, госпіталізованих з ротавірусною інфекцією у віці до двох років складала 42,34 % (194/ 458), з них на грудному вигодовуванні перебувало 57,02 % хворих.

Ретельне дослідження епідеміологічних контактів при виділених збудниках гострих кишкових інфекцій дозволило зробити висновок, що для цих збудників найбільше значення має сімейний контакт з хворим на ГКІ. Окрім того, було виявлено, що ротавірусна інфекція значно менше передається в умовах дитячих навчальних закладів («ротавірус+» 3,53 % (3/ 99), «ротавірус-» - 12,20 % (10/ 92) відповідно, $p < 0,05$), проте частіше передається в умовах лікувально-профілактичних закладів (5,88 % (5/ 99) та 2,44 % (2/ 92) відповідно, $p > 0,05$).

Визначено економічний тягар на сім'ю при госпіталізації дитини з ротавірусною інфекцією в стаціонар приватного сектору надання медичної допомоги в порівнянні з проведенням повного курсу вакцинації від ротавірусної інфекції в приватному секторі. Витрати на лікування в 5,38 (±2,82) разів перевищують витрати на вакцинопрофілактику.

При ретельній оцінці особливостей клінічних проявів гострих кишкових інфекцій у дітей в залежності від збудника встановлено, що для ротавірусної ГКІ рівною мірою характерний початок захворювання з блювоти та діареї (47,29 % (131/ 277) та 50,90 % (141/ 277) відповідно), в той час як для ГКІ інших етіологій початок з блювоти відбувається у четверті випадків (25,60 % (85/ 332). Ми виявили, що гемоколіт характерний для ротавірусу у 4,61 % (7/ 151) випадків і зустрічається серед генотипів G3P8 та G4P8. Судоми та зміни свідомості відмічались у дітей з ротавірусною ГКІ, проте достовірно частіше вони зустрічалися при ГКІ іншої етіології (0,54 % (2/ 370) та 3,04 % (14/ 460) відповідно, $p < 0,05$), а саме - при аденовірусній ГКІ (7,14 % (1/ 14)) та при сальмонельозній ГКІ (5,56 % (1/ 18)).

Проаналізувавши особливості клінічних проявів при різних генотипах ротаврусу за шкалою Везикарі ми виявили, що лише при генотипі G1P8 мав місце легкий перебіг інфекції (3,57 % (1/28), всі інші генотипи призводили до перебігу захворювання у середньому та у важкому ступенях важкості. Найпоширеніші генотипи: G1P8 та G4P8, призводили до перебігу середньої важкості у 14,29 % (4/ 28) і 13,56 % (16/ 118), відповідно, та до важкого

перебігу захворювання у 82,14 % (23/ 28) і 86,44 % (102/ 118). Ці дані чітко відображають клінічний тягар хвороби для дитини і обґрунтовують доцільність вакцинопрофілактики захворювання.

На підставі отриманих даних про сучасну етіологічну структуру, відповідно до якої норовірус є другим по поширеності ентеропатогеном і він здатен викликати важкий перебіг у 91,0 % (21/ 23) випадків (медіана балів за шкалою Везикарі - 12 [IQR 11; 16]) госпіталізованих дітей з цією інфекцією, розробка вакцини від норовірусної інфекції є доцільною для України.

Було встановлено, що за важкістю перебігу бактеріальних ГКІ не поступаються таким вірусним ентеропатогенам, як ротавірус та аденовірус. Бальна оцінка важкості клінічного перебігу за шкалою Везикарі наступна для даних збудників (Me [IQR 25; 75]): шигела - 14,5 [13,5; 15,5] балів, ешерихія – 14 [13; 14] балів; кампілобактер - 13 [11; 14] балів, сальмонела – 14 [13; 17] балів, ротавірус - 14 [12; 16] балів та аденовірус -15 [13; 17] балів.

В дослідженні було виявлено, що найважчим перебігом серед бактеріальних збудників ГКІ відзначається сальмонельозна інфекція за рахунок вираженої діареї, лихоманки, блювоти, порушення свідомості та судом. Лише у трьох збудників - кампілобактеру, аденовірусу та ротавірусу інтенсивність абдомінального больового синдрому потребувала консультації хірурга з метою виключення гострої хірургічної патології (9,68 % (3/ 34), 7,14 % (1/ 14), 2,44 % (9/ 370), відповідно), до оперативного втручання призводили 0,54 % (2/ 370) ротавірусних ГКІ та 3,23 % (1/ 34) кампілобактеріозних ГКІ.

Серед усіх досліджуваних засобів ад’ювантної терапії ГКІ позитивний вплив показали лише пробіотичні штами Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) та Saccharomyces boulardii (S. Boulardii). Відмічалось зменшення частоти діареї на добу при застосуванні пробіотичного штаму LGG та S. boulardii в порівнянні із застосуванням інших пробіотиків, які не мають доведеної ефективності за даними ESPGHAN (Me [IQR 25; 75]): 5 [4; 9] епізодів рідкого стулу на добу та 7 [5; 10] епізодів рідкого стулу, відповідно, $p < 0,05$). Згідно даних дослідженння, жоден пробіотик, а також антисекреторний препарат

рацекадотрил, не показали позитивного впливу як на тривалість перебування в стаціонарі, так і на тривалість діареї.

Отже, отримані нами дані у цьому дослідженні щодо етіологічної структури ГКІ та особливостей їх клінічних проявів в залежності від збудника відображають значний тягар різних збудників гострих кишкових інфекцій у дітей до 5 років. Ці дані можуть бути використані для впровадження універсальної вакцинації від ротавірусної інфекції в Україні та для визначення стратегічних пріоритетів у розробці вакцин від інших поширених ентеропатогенів.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції у дітей, ентеропатогени, норовірус, аденовірус, ротавірус, кампілобактер, шигела, ешерихія, сальмонела.

**Список публікацій за темою дисертаційної роботи**

1. Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Демчишина ІВ, Котлік ЛВ, Садкова ОБ, Самойлович ОО, Касьян ОІ, Лаврюкова СЯ. Лонгітудінальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізовували в два центри України в 2006-2015 роках. Здоров’я дитини. 2016;7(75):117-23. (Дисертант виконувала збір частини даних, їх систематизацію, статистичну обробку даних та аналіз, формування висновків, підготовка статті до друку).
2. Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Касьян ОІ. Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до 5 років на сучасному етапі. Сучасна педіатрія. 2017;4(84):96-100. (Дисертант виконувала збір даних, їх систематизацію, статистичну обробку даних та аналіз, формування висновків, підготовка статті до друку).
3. Тесленко МЮ. Значущість пробіотиків, як ад’ювантної терапії, при гострих гастроенетритах у дітей віком до п’яти років. Сучасна педіатр. 2019;6(102):27-32.
4. Teslenko M, Chernyshova L. Assessment Of The Dependence Of The Clinical Manifestation Of Acute Gastroenteritis caused By Rotavirus On Its

Genotypes. Eureka: Health Sci. 2020.6:52-9. (Дисертантом виконано збір даних, їх систематизація, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків, підготовка статті до друку).

5. Тесленко М.Ю. Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника. Сучасна педіатрія.Україна. 2021;1(113):22-7.

**Список опублікованих тез за темою дисертаційної роботи**

6. Teslenko M. Rotavirus Infection in Children: Burden and the Dominant Genotype in 2014–2015 years. Eur. J. Pediatr. 2017;176:1445-558.
7. Тесленко МЮ. Вплив застосування рацекадотрилу на перебіг гострого гастроентериту у дітей молодшого віку. В: Збірник матеріалів наук. – практ. конф. з міжнар. участю Young science 2.0; 2020 Лист 20; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2020, с. 125-6.
8. Teslenko M, Chernyshova L, Kasyan A. Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Acute Gastroenteritis. Caused by Rotavirus in Children Under 5. J. Pediatr. 2019;178:1721-2.
9. Тесленко М. Ротавірусна інфекція – соціально значиме захворювання. В: Збірник тез всеукр. наук. – практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика Науково- практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку; 2016 Трав 20; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2016, с. 131-2.
10. Тесленко МЮ, Чернишова ЛІ. Клінічні та епідеміологічні особливості ротавірусної інфекції у дітей до 5 років в залежності від генотипу збудника.наук. - практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика науково-практичної конференції з міжнародною участю «EUROPEAN BIOMEDICAL YOUNG SCIENTIST CONFERENCE NMAPE» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України) 19-21 квітня 2018; Київ.Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2018, с. 94.

**Виступи на конференція, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.**

1. Тесленко М. Спостереження за ротавірусною інфекцією у госпіталізованих дітей віком до 5 років, як необхідний захід для обґрунтування універсальної імунопрофілактики. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії». 8-9 .11.2018 (Київ, Україна).
2. Тесленко М. Як впливають визначені види пробіотиків на перебіг гострих кишкових інфекцій у дітей. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекції та імунітет». 16-17.10.2019 (Київ, Україна).
3. Тесленко М. Ротавірусна інфекція. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекції та імунітет». 12-13.11.2020 (Київ, Україна).
4. Teslenko M. Rotavirus Infection In Children: Burden and the Dominant Genotype in 2014–2015 years, Kiev, Ukraine. EAP Congress and MasterCourse.12-15.10.2017 (Любляна, Словенія).
5. Teslenko M. Effectiveness of probiotics in the treatment of acute gastroenteritis caused by rotavirus in children under 5. EAP Congress and MasterCourse. 19-22.09. 2019 (Порто, Португалія).
6. Тесленко МЮ, Чернишова ЛІ. Обґрунтування введення нових вакцин в календар щеплень. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження» 8–9.04.2021 ( Київ, Україна).

**ABSTRACT**

*Teslenko M.* Clinical features of acute gastroenteritis in children depending on the pathogen and reasoning of their prevention - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Ph.D in specialty 228 - pediatrics. - National University of Health of Ukraine named after P.L. Shupik, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv 2021.

The thesis work is dedicated to determination of tendencies in etiological structure of acute intestinal infections in children, determination of dependency between clinical features of acute gastroenteritis and their causative agents, rationalising of vaccine prophylaxis of rotavirus acute gastroenteritis and advocacy for developing vaccines against other enteric pathogens by determination of prevalence of certain pathogens on given territory and severity of clinical manifestations.

In terms of research, 978 children under 5 years old had been under dynamic observation as patients of infectious diseases department of Kyiv city children's clinical hospital #1 with symptoms of acute gastroenteritis (AGE). In given scientific work besides routine clinical investigations patients also had undergone through evaluation of severity of clinical symptoms according to Vesicari score, past medical history and epidemiologic history were collected to determine risk factors, evaluation of conventional treatment schemes was performed and their impact on the course of acute gastroenteritis was evaluated, medical documentation regarding every case have been analyzed, stool samples were tested to determine the causative agent of acute gastroenteritis and follow up of every patient has been performed during the first month after discharge. Laboratory testing of stool samples have been performed in following laboratories: in National virological laboratory (determination of rotavirus antigen have been performed by the method of immunoenzymatic analysis (ProSpecT™ Rotavirus Kit, Oxoid Ltd., Great Britain)) and in reference laboratory of WHO in Minsk, Belarus (genotyping of positive samples have been performed by the method of semi-nested multiplex RT-PCR, in

situations when strain wasn't able to be typed by RT-PCR, the sequencing of genes VP4 (P) and VP7 (G) have been performed. Other pathogens were determined by the method of extracting nucleic acid and testing by TAC method (TaqMan Array Cards), (referent-laboratory of the WHO, Republic of Bilorus, Minsk).

The data which we have received enabled us to determine main tendencies in etiological structure of acute intestinal infections in children under 5 years who live in Kyiv city. According to these data the lead pathogen is rotavirus (46,83 % (95 % ДІ: 35,8-57,86), on the second place is norovirus (14,25 % (95 % ДІ: 11,73-16,77), on the third place is the leader among bacterial pathogens - campylobacter (12,2 % (95 % ДІ: 9,77-14,63), on the fourth place - sapovirus (6,8 % (95 % ДІ:4,3-9,3,), on the fifth - astrovirus (6,0 % (95 % ДІ: 2,39-9,61), the sixth place is shared between salmonella and adenovirus (5,2 % (95 % ДІ: 2,84-7,56 and 4,95 % (95 % ДІ: 2,18-7,72, respectively), escherichia took the seventh place with 1,8 % (95 % ДІ: 0,42-3,18) and shigella is on the eighth place with 1,15 % (95 % ДІ: 0,01 – 2,29). The data regarding genotypic diversity of rotaviruses are reflecting the tendency of changing of dominant genotype with years. In 2014 the dominant genotype with huge advantage was G4P8 (83,15 % (74/ 89)), but in 2017 it's prevalence started to decrease and the leadership was taken by genotype G1P8 (50 % (15/ 30)). Among circulating genotypes in years 2014-2017 the following were determined: G1P8 G2P4, G2P8, G2NT, G3P8, G4P8, G9P8, NTNT (27,29 % (43/ 189), 3,46 % (7/ 189), 1,51 % (2/ 189), 1,35 % (2/ 189), 4,17 % (7/ 189), 53,58 % (124/ 189); 7,95 % (12/ 189), 0,67 % (1/ 189), respectively).

Received evaluations of risk factors reflected that breastfeeding on the one hand has displayed a protective effect on decreasing morbidity in acute gastroenteritis, but on the other hand it is not enough to fully protect the child from the disease unlike vaccine prophylaxis. The fraction of children under 2 years who received breast milk among all hospitalized with rotavirus infection was 57,02 %, and the fraction of children under 2 years who were hospitalized with rotavirus infection was 42,34 % (194/ 458).

The thorough investigation of epidemiological contacts in cases of determining the pathogen of acute gastroenteritis enabled us to make the conclusion that despite huge role of family contact in pathogen transmission, rotavirus infection is much less transmitted in terms of children daycare facilities ("rotavirus +" 3,53 % (3/ 99), "rotavirus -" 12,2 % (10/ 92), $p < 0,05$), but it is more often transmitted in terms of medical facilities (5,88 % (5/ 99) and 2,44 % (2/ 92) respectively, $p > 0,05$).

We also have determined the economical burden of admission of the child with rotavirus infection to the private inpatient clinic in comparison with full course of vaccination in a private clinic. The expenses for hospital treatment are in 5,38 (SD 2,82) times higher than expenses for vaccine prophylaxis.

We had developed thorough approach to evaluation of the features of clinical presentations of acute gastroenteritis in children depending on pathogen and established that rotavirus gastroenteritis is equally characterised by presenting with vomiting and diarrhea (47,29 % (131/ 277) and 50,9 % (141/ 277) respectively), at the same time acute gastroenteritis of other etiologies present with vomiting in a quarter of cases (25,6 % (85/332)). We had revealed that haemocolitis presents in 4,61 % (7/ 151) cases of rotavirus infection and occurs among genotypes G3P8 and G4P8. Seizures and altered mental status were present in some cases of rotavirus gastroenteritis but in cases of non-rotavirus etiology they were present significantly more often (0,54 % (2/ 370) and 3,04 % (14/ 460) respectively, $p < 0,05$), namely in adenovirus gastroenteritis - in 7,14 % (1/ 14) of cases and in salmonella gastroenteritis in 5,56 % (1/ 18) of cases.

We have analyzed characteristics of clinical presentations in different genotypes according to Vesikari score and found out that mild course of disease occurred only in genotype G1P8 (3,57 % (1/ 28)), all other genotypes were characterised by moderate to severe course of the disease. The most common genotypes: G1P8 and G4P8, caused moderate course of the disease in 14,29 % (4/ 28) and 13,56 % (16/ 118), respectively and severe course of the disease in 82,14 % (23/ 28) and 86,44 % (102/ 118). These data clearly reflect the burden of the disease for a child and substantiate the need of vaccine prophylaxis of the disease.

The relevance of developing the vaccine against norovirus in Ukraine was also substantiated. Norovirus is the second enteropathogen by prevalence after rotavirus and it causes severe course of the disease in 91 % (21/ 23) (median of scores according to Vesikari scale - 12 [IQR 11; 16]) of cases in children hospitalized with this infection.

It was established that severity of the course of bacterial gastroenteritis is not inferior to such viral pathogens as rotavirus and adenovirus. The rating of the severity of bacterial infections according to Vesikari score was the following: Me [IQR 25; 75] – shigellosis - 14 [13; 14]; escherichiosis - 14 [13; 14]; campylobacteriosis 13 [11; 14], salmonellosis – 14 [13; 17], rotavirus - 14 [12; 16], adenovirus -15 [13; 17].

The research showed that the pathogen which causes the most severe course of the disease among bacterial pathogens that cause gastroenteritis is salmonella because it can present with severe diarrhea, vomiting, altered mental state and seizures.

Only in three pathogens - campylobacter, adenovirus and rotavirus, the abdominal pain syndrome was so severe that patient required surgical consultation to rule out acute surgical pathology (9,68 % (3/ 34), 7,14 % (1/ 14), 2,44 % (9/ 370), respectively), surgical operation was requires in 0,54 % (2/ 370) cases of rotavirus gastroenteritis and 3,23 % (1/ 34) of campylobacter gastroenteritis.

Among all investigated means of adjuvant therapy the positive effect was showed only by probiotic Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) and Saccharomyces boulardii (S. Boulardii) which presented as decrease in frequency of diarrhea per day - 5 [4; 9] episodes of diarrhea per day with prescription of LGG and S. boulardii and 7 [5; 10] episodes per day with prescription of other probiotics, which efficacy is not approved by ESPGHAN data. Also we discovered that neither probiotics and antisecretory drug racecadotril didn`t show the positive effect on the length of hospitalization and the length of diarrhea.

Thus, the data that we received in this research regarding etiological structure of acute intestinal infections and clinical features according to pathogens reflect the

huge burden of different causative agents of gastroenteritis in children under 5 years. These data can be used to advocate universal vaccination against rotavirus in Ukraine and to set priorities in developing vaccines against other common enteric pathogens.

Key words: acute gastroenteritis, enteropathogen, norovirus, adenovirus, rotavirus, campylobacter, shigella, escherichia, salmonella.

**LIST OF PUBLICATIONS OF THE APPLICANT**

1. Chernishova LI, Teslenko MYu, Radionova NM, Demchishina IV, Kotlik LV, Sadkova OB, Samoilovich OO, Kasian OI, Lavryukova SY. Longitudinal Observation on Rotavirus Infection in Children Aged under 5 Years Old Hospitalized in 2 Hospitals of Ukraine in 2006–2015. Child's health. 2016; 7 (75): 117-23. (The PhD-student performed the part of the collection of data, their systematization, statistical data processing and analysis, formation of conclusions)

2. Chernyshova LI, Teslenko MYu, Radionova NM, Kasyan OI. Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times. Sovremennaya pediatriya. 2017;4(84):96-100. (The PhD-student performed data collection, systematization, statistical data processing and analysis, formation of conclusions)

3. Teslenko MYu. The significance of probiotics as an adjuvant therapy by acute gastroenteritis in children under 5 years old. Sovremennaya pediatriya. 2019;6(102):27-32.

4. Teslenko M, Chernyshova L. Assessment Of The Dependence Of The Clinical Manifestation Of Acute Gastroenteritis caused By Rotavirus On Its Genotypes. Eureka: Health Sci. 2020.6:52-9.(The PhD-student performed data collection, systematization, statistical data processing and analysis, formation of conclusions)

5. Teslenko M.Yu. Etiological structure of acute gastrointestinal infections in children and analysis of their clinical features depending on etiology. Sovremennaya pediatriya.Ukraine. 2021; 1(113):22-7.

**List of published abstracts on the topic of the dissertation**

6. Teslenko M. Rotavirus Infection in Children: Burden and the Dominant Genotype in 2014–2015 years. Eur. J. Pediatr. 2017;176:1445-558.

7. Teslenko M. The effect of racecadotril on the course of acute gastroenteritis in young children. Collection of materials of sciences. - practice. conf. with international participation of Young science 2.0; 2020.125-6.

8. Teslenko M, Chernyshova L, Kasyan A. Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Acute Gastroenteritis. Caused by Rotavirus in Children Under 5. J. Pediatr. 2019;178:1721-2.

9. Teslenko M. Rotavirus infection is a socially significant disease. Collection of abstracts science. - practice. conf. young scientists NMAPE named after PL Shupyk. 2016.131-2.

10. Clinical and epidemiological features of rotavirus infection in children under 5 years depending on the genotype of the pathogsen. Collection of abstracts science-practice. conf. young scientists NMAPE named after PL Shupyk. 2018, p. 94.

**Speeches at the conference, which certify the approbation of the dissertation materials.**

1. Teslenko M. Monitoring of rotavirus infection in hospitalized children under 5 years of age as a necessary measure to justify universal immunoprophylaxis. Scientific-practical conference with international participation "Issues of immunology in pediatrics". 8-9 .11.2018, (Kyiv, Ukraine).

2. Teslenko M. How do certain types of probiotics affect the course of acute gastroenteritis in children. Scientific and practical conference with international participation "Infections and Immunity". 16-17.10.2019, (Kyiv, Ukraine).

3 Тесленко М. Ротавірусна інфекція. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекції та імунітет». 12-13.11.2020, (Київ, Україна).

4. Teslenko M. Rotavirus Infection In Children: Burden and the Dominant Genotype in 2014–2015 years, Kiev, Ukraine. EAP Congress and MasterCourse.12-15.10.2017, (Ljubljana, Slovenia).

5. Teslenko M. Effectiveness of probiotics in the treatment of acute gastroenteritis caused by rotavirus in children under 5. EAP Congress and MasterCourse. 19-22.09. 2019, (Porto, Portugal).

6. Teslenko MYu, Chernyshova LI. Rationale for the introduction of new vaccines in the vaccination calendar. Scientific and practical conference with international participation "Current infectious diseases in the practice of family medicine. Algorithms for Diagnosis, Treatment, Observation" April 8-9, 2021, (Kyiv, Ukraine).

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ…… 19
ВСТУП…..……. 21
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ТЯГАРУ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ДО 5 РОКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗБУДНИКА ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 26
1.1. Епідеміологія гострих кишкових інфекцій у світі та в Україні…….. 26
1.2. Клінічні форми гострих кишкових інфекцій, тягар захворювання у світі та в Україні…….. 29
1.3. Фактори ризику гострих кишкових інфекцій……... 32
1.4. Епідеміологія ротавірусних інфекцій…… 35
1.5. Імунопрофілактика ротавірусної інфекції…… 36
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……... 41
2.1. Дизайн та матеріали дослідження……. 41
2.2. Методи дослідження…….. 43
2.2.1. Клініко-анамнестичний метод…… 43
2.2.2. Імуноферментний метод……. 44
2.2.3. Молекулярно-генетичний метод…… 45
2.2.4. Статистично-аналітичний метод…… 45
РОЗДІЛ 3. СТРУКТУРА ГКІ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗБУДНИКА……. 47
3.1. Уточнення етіологічної структури ГКІ в Україні на сучасному етапі…….. 47
3.2. Особливості факторів ризику ГКІ у дітей…… 50
3.2.1. Вік дитини…… 50
3.2.2. Грудне вигодовування……. 51

3.2.3. Епідеміологічний анамнез…….. 53
3.2.4. Преморбідний фон……... 57
3.2.5. Визначення сезонності ротавірусної інфекції……... 61
3.3. Вивчення впливу вакцинопрофілактики захворювання та витрат на вакцинацію і лікування в умовах приватного сектору надання медичної допомоги……... 62
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ У ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ…… 66
4.1. Особливості клінічного перебігу гастроентериту ротавірусної етіології у дітей до 5 років та оцінка тяжкості перебігу за бальною шкалою Везикарі…… 66
4.2. Вплив засобів симптоматичного лікування на тривалість та важкість симптомів захворювання……... 74
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ У ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ОЦІНКА ЗАСТОСОВАНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ…. 88
5.1. Клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту в залежності від генотипу збудника у обстежених дітей……. 88
5.2. Вплив засобів симптоматичного лікування на тривалість та важкість симптомів при різних генотипах ротавірусу……... 95
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГАСТРОЕНТЕРИТУ, ВИКЛИКАНОГО ІНШИМИ ПОШИРЕНИМИ КИШКОВИМИ ПАТОГЕНАМИ У ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ. 99
6.1. Клінічний перебіг норовірусного гастроентериту та аденовірусного гастроентериту…… 99

6.1.1. Особливості клінічного перебігу норовірусного та аденовірусного гастроентериту у дітей до 5 років та оцінка тяжкості перебігу за бальною шкалою Везикарі…… 99
6.1.2. Оцінка застосування засобів симптоматичного лікування на при аденовірусній ГКІ та норовірусній ГКІ… 104
6.2. Клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій викликаних бактеріальними збудниками…… 108
6.2.1. Особливості клінічного перебігу бактеріальних гастроентеритів в залежності від збудника у дітей до 5 років та оцінка тяжкості перебігу за бальною шкалою Везикарі…….. 108
6.2.2. Оцінка застосування засобів симптоматичного лікування при бактеріальних збудниках ГКІ…….. 116
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ…… 121
ВИСНОВКИ…….. 147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…….. 149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……. 150
ДОДАТКИ……. 175

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

| | | |
|---|---|---|
| ГКІ | – | гостра кишкова інфекція |
| ГГЕ | – | гострий гастроентерит |
| РГКІ | – | ротавірусна гостра кишкова інфекція |
| АГКІ | – | аденовірусна гостра кишкова інфекція |
| НГКІ | – | норовірусна гостра кишкова інфекція |
| КГКІ | – | кампілобатеріозна гостра кишкова інфекція |
| СГКІ | – | сальмонельозна гостра кишкова інфекція |
| ШГКІ | – | шигельозна гостра кишкова інфекція |
| ЕГКІ | – | ешерихіозна гостра кишкова інфекція |
| РГГЕ | – | ротавірусний гострий гастроентерит |
| АГГЕ | – | аденовірусний гострий гастроентерит |
| НГГЕ | – | норовірусний гострий гастроентерит |
| КГГЕ | – | кампілобактеріозний гострий гастроентерит |
| СГГЕ | – | сальмонельозний гострий гастроентерит |
| ЕГГЕ | – | ешерихіозний гострий гастроентерит |
| ШГГЕ | – | шигельозний гострий гастроентерит |
| ЛПЗ | – | лікувально-профілактичний заклад |
| ДНЗ | – | дошкільний навчальний заклад |
| Me | – | медіана |
| IQR | – | міжквартильний інтервал |
| ДІ | – | довірчий інтервал |
| DALY | – | the disability-adjusted life-year (кількість років, втрачених через інвалідність) |
| ВООЗ | – | Всесвітня організація охорони здоров’я |
| LGG | – | Lactobacillus rhamnosus GG |
| S. Boulardii | – | Saccharomyces boulardii |
| МОН | – | Міністерство освіти і науки |
| ШКТ | – | шлунково-кишковий тракт |

| | | |
|---|---|---|
| ВІЛ | – | вірус імунодефіциту людини |
| ГУС | – | гемолітико-уремічний синдром |
| США | – | Сполучені Штати Америки |
| GAPPD | – | Глобальний план дій з профілактики діареї та пневмонії |
| АКДП | – | адсорбована кашлюк-дифтерія-правець вакцина |
| ІСВШ | – | інфекція сечовивідних шляхів |
| ГСЛТ | – | гострий стенозуючий ларинготрахеїт |
| ESPGHAN | – | European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Європейська асоціація педіатрії, гастроентерології, гепатології та нутріціології) |
| ОРС | – | оральний регідратаційний розчин |
| IDSA | – | Infectious Diseases Society of America ( Американська асоціація інфекційних хвороб) |
| NICE | – | National Institute for Health and Care Excellence (Національний інститут удосконалення здоров’я та догляду) |
| КНП | - | Комунальне неприбуткове підприємство |

# ВСТУП

**Актуальність дослідження.**

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією з найважливіших проблем педіатричної практики, що не втрачає своєї актуальності і в даний час. Діарея є другою по значимості причиною смерті у дітей в віці до 5 років — щорічно від неї помирає 525 тисяч дітей (Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ ), 2016 рік).

В Україні щорічно реєструється більше 50 тисяч захворювань на ГКІ у дітей. За останні роки змінилася етіологічна структура ГКІ, як в глобальному масштабі, так і в Україні. В етіології ГКІ почали переважати вірусні збудники. Активне спостереження за ротавірусною інфекцією, яке проводиться в нашій країні за підтримки ВООЗ з 2006 року, показало, що 50 % діарей серед госпіталізованих дітей мають саме ротавірусну етіологію. Збудники іншої половини діарей залишаються невизначеними, що створює труднощі для вирішення питання про вибір терапії та розробки профілактичних заходів. Зараз є мало робіт, що присвячені визначенню клінічних особливостей діарей в залежності від збудника на сучасному етапі, коли змінюється етіологічна структура ГКІ. Найбільш ефективним профілактичним заходом кишкових інфекцій визнана імунопрофілактика. На сьогодні існує вакцина проти ротавірусу та розробляються вакцини проти інших збудників ГКІ у дітей. Для обґрунтування впровадження універсальної вакцинації, зокрема, проти ротавірусної інфекції, необхідні епідеміологічні та клінічні дані щодо ГКІ в країні. Однак тягар ротавірусної інфекції та інших збудників для охорони здоров'я в Україні чітко не визначено. Саме цим питанням присвячене дане наукове дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Робота виконана згідно з науково-дослідною темою кафедри «Удосконалення підходів до імунопрофілактики інфекційних хвороб у дітей з

первинними та вторинними імунодефіцитами» (№ держреєстрації 0118U001137).

**Мета дослідження** - обґрунтувати доцільність введення універсальної вакцинації проти ротавірусів дітям в Україні шляхом визначення тягаря захворювання та вирішити питання про пріоритетність розробки вакцин проти інших збудників ГКІ.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити етіологічну структуру ГКІ серед госпіталізованих дітей у віці до 5 років.
2. Виявити циркулюючі генотипи ротавірусу, частку кожного генотипу в загальній структурі ротавірусної інфекції.
3. Визначити клінічний тягар ротавірусної інфекції та її циркулюючих генотипів.
4. Розрахувати економічний тягар ротавірусної інфекції.
5. Визначити клінічний тягар інших збудників ГКІ (окрім ротавірусу) серед госпіталізованих дітей до 5 років.

**Об'єкт дослідження:** Гостра кишкова інфекція у дітей до 5 років.

**Предмет дослідження:** Важкість та тривалість клінічних проявів гострого гастроентериту, особливості проведення лікувальних заходів, виявлення збудника у зразках випорожнень.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні, аналітико-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Уперше, в результаті проведеного дослідження, були отримані нові наукові дані щодо сучасної регіональної етіологічної структури гострих кишкових інфекцій. На першому місці є ротавірус, його частка в середньому складає 46,83 % (95 % ДІ: 35,8-57,86), друге місце займає норовірус (14,25 % (95 % ДІ: 11,73-16,77). Подальша структура виглядає наступним чином: кампілобактер - 12,2 % (95 % ДІ: 9,77-14,63), саповірус - 6,8 % (95 % ДІ:4,3-9,3), астровірус - 6,0 % (95 % ДІ: 2,39-9,61), сальмонела - 5,2 % (95 % ДІ: 2,84-

7,56), аденовірус - 4,95 % (95 % ДІ: 2,18-7,72), ешерихія - 1,8 % (95 % ДІ: 0,42-3,18) та шигела - 1,15 % (95 % ДІ: 0,01 – 2,29).

Був визначений клінічний та економічний тягар ротавірусного гастроентериту у дітей до 5 років.

Уперше визначені тенденції у важкості клінічних проявів ротавірусної ГКІ в залежності від її генотипового розмаїття, характерного для Київського регіону. У дітей з ротавірусним ГГЕ на відміну від ГГЕ, викликаних іншими ентеропатогенами, значно превалювала частка важкого клінічного перебігу за шкалою Везикарі (83,19 % проти 64,42 %, $p < 0,05$). Генотипи, які були найбільш поширеними: G1P8 та G4P8, призводили до важкого перебігу хвороби у 82,14 % і 86,44 %, відповідно.

Встановлено, що у період спостереження ротавірусна ГКІ була спричинена п’ятьма генотипами, проти яких існують сучасні вакцини. Це дає змогу прогнозувати ефективність вакцинації проти ротавірусів в Україні.

Були отримані нові дані, щодо частоти та тяжкості клінічних проявів серед інших (не ротавірусних) гострих кишкових інфекцій. В структурі ГКІ друге та третє місце займали норовірус та кампілобактер, які за бальною шкалою важкості клінічного перебігу гострого гастроентериту Везикарі мали 12 [11; 16] та 13 [11; 14] балів, відповідно.

Вперше були визначені відмінності у факторах ризику характерних для різних збудників гострих кишкових інфекцій у дітей. Серед факторів ризику найбільше значення мали сімейні контакти здорової дитини з хворим на ГКІ. Для ротавірусу виявилася менш характерною передача в умовах ДНЗ, ніж для інших збудників ГКІ (3,53 % проти 12,20 % випадків передачі збудника відповідно, $p < 0,05$).

Уперше виявлено, що серед засобів ад’ювантної терапії на перебіг ГКІ, викликаної ротавірусом, найкращі показники впливу показали біопрепарати, які містять у своєму складі штами Lactobacillus rhamnosus GG / Saccharomyces boulardii (LGG / S. Boulardii), за рахунок зменшення проявів діареї, а саме зниження кратності розрідженого стулу на добу ($p < 0,05$). Рацекадотрил не

мав позитивного впливу на тривалість діареї та тривалість госпіталізації ($p > 0,05$).

Обґрунтована доцільність введення вакцинації від ротавірусної інфекції в Національний календар щеплень. Частка ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей з симптомами ГКІ складає в середньому 46,83 % і має важкий перебіг за Везикарі у 83,19 %. При розрахунку економічної обґрунтованості вакцинопрофілактики для сім'ї виявлено, що витрати на стаціонарне лікування перевищують витрати на вакцинацію від ротавірусної інфекції у 5,38 разів (18523,54 грн. за курс лікування проти 3440 грн за повний курс вакцинації відповідно).

Уперше визначено основні пріоритетні напрямки розробки вакцин від збудників гострих кишкових інфекцій у дітей. Наступними по приорітетності за ротавірусом є вакцинація від норовірусу та кампілобактеру.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Впровадження в практику лікаря-педіатра, лікаря загальної практики, дитячого інфекціоніста, дитячого імунолога результатів даної роботи дозволить покращити діагностику та лікування гострої кишкової інфекції у дітей у віці до 5 років за рахунок знання сучасної структури гострих кишкових інфекцій на даній території, особливостей перебігу гострих кишкових інфекцій в залежності від збудника, особливостей факторів ризику та впливу засобів симптоматичного лікування на перебіг симптомів гострої кишкової інфекції, викликаної різними збудниками. Обґрунтовано економічну доцільність вакцинопрофілактики для сім'ї, що допоможе сформувати прихильність батьків дітей до вакцинації. Також результати даної роботи дозволять покращити ефективність профілактики, а саме введення обов'язкової вакцинації дітей від ротавірусної інфекції у Національний календар щеплень. Окрім того, отримані дані будуть використані при розробці вакцин від інших збудників ГКІ, які на даний час уже тривають.

Результати дослідження впроваджено в клініках - медична мережа «Добробут», м. Київ, клініка « Аміда», м. Вишгород, КНП «Київська міська

дитяча клінічна лікарні №1» та використовуються в учбовому процесі на кафедрі дитячих інфекційних захворювань та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика

**Особистий внесок здобувача.** Самостійно визначений напрямок наукового дослідження, особисто здобувачем сформульовано мету та завдання дослідження, проведено клінічні спостереження за хворими, обрано обсяг лабораторного обстеження. Здобувачем проведено збір та фіксацію результатів клініко-лабораторних досліджень, статистично-аналітичне опрацювання отриманих даних, узагальнено результати дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Здобувачем підготовлено до друку наукові праці, проведено впровадження отриманих результатів дослідження у роботу медичних закладів.

**Апробація результатів дисертації.**

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (2 – одноосібно), і 1 стаття у періодичному науковому виданні держави, яка входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу; 5 – у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів різного рівня, в тому числі міжнародного.

**Структура та обсяг дисертації**

Роботу викладено за загальноприйнятою формою на 179 сторінках машинописного тексту. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Бібліографія складається з 181 джерела (кирилицею – 19, латиницею – 162). Робота містить 38 таблиць, 3 рисунка.

# РОЗДІЛ 1.
# ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ТЯГАРУ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ДО 5 РОКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗБУДНИКА ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## *1.1. Епідеміологія гострих кишкових інфекцій у світі та в Україні.*

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є однією з найважливіших проблем педіатричної практики, що не втрачає своєї актуальності.

Діарея визнана другою по значимості причиною смертності серед дітей у віці до п’яти років [2, 144, 38]. Щорічно від неї помирає 525 тисяч дітей молодшого віку [2]. Діарея є однією з головних причин недостатності харчування серед дітей до п’яти років [2]. В минулому основними причинами смерті, пов'язаними з діареєю, в більшості випадків були дегідратація та втрата рідини [2].

До початку 1970-х років бактеріальна, вірусна або паразитарна етіологія захворювання у дітей виявлялись менш ніж у 30 % випадків [96, 100]. У 1973 році Бішоп і його колеги, використовуючи електронну мікрографію, знайшли вірусні частинки в тканині кишківника дітей з діареєю. Цей вірус згодом був названий "ротавірус" через його схожість на колесо («рота» на латині - колесо) [96, 100]. В 1980 році ротавірус був визнаний найбільш поширеною причиною важкого гастроентериту у немовлят і дітей молодшого віку [96, 100]. В даний час відомо, що зараження ротавірусом є майже універсальним, більшість дітей переносять цю інфекцію у віці до 5 років [96, 100]. До застосування вакцинації, ротавірус був причиною більш, ніж 400000 відвідувань лікарем, більше 200000 відвідувань відділення невідкладної допомоги, 55000 - 70000 госпіталізацій та 20 - 60 смертей на рік у Сполучених Штатах Америки [96, 100].

За даними ВООЗ, у країнах з низьким рівнем доходу двома найбільш поширеними збудниками ГКІ є ротавірус та ешерихія. Інші патогени такі,

як криптоспоридій та шигела, теж мають значення, проте виявляються рідше [2]. У великому дослідженні, яке проводилось у семи регіонах Азії та Африки, обстежували дітей віком до п'ять років. Їм було проведено тестування зразків калу: у 9439 дітей із середньоважкою або важкою діареєю та у 13129 дітей контрольної групи. За результатами тестування стулу у дітей на наявність збудників було встановлено, що причини інфекційного гастроентериту відрізняються за віковою групою, географічним регіоном та типом діареї [96]. У всіх регіонах основними виявленими збудниками діареї були ротавірус, криптоспоридій, шигела та ентеротоксигеннна ешерихія [100]. Ротавірус був найпоширенішим збудником серед дітей у віці до двох років, тоді як шигелла найчастіше виявлялась у дітей у віці від двох до п'яти років [100]. Криптоспоридий був другим найбільш поширеним збудником у дітей до одного року, але рідко виявлявся у дітей старше двох років [100]. Кампілобактер був поширеним збудником у Пакистані, Бангладеш та Індії [100]. Холерний вібріон був важливою причиною діареї у азіатських регіонах, а також у Мозамбіку. Аденовірус був ідентифікований як додатковий загальний збудник [100].

Щороку у світі реєструється понад 138 млн випадків ротавірусного гастроентериту [96, 100]. При цьому в 111 млн випадків інфекція має легкий перебіг і діти лікуються вдома, 25 млн дітей мають середню ступінь важкості і їм необхідна амбулаторна допомога [96, 100]. У 2 млн дітей раннього віку ротавірусна інфекція є причиною госпіталізацій. Відзначається близько 600000 летальних випадків у дітей віком до 5 років, при цьому до 80 % випадків смерті припадає на країни, що розвиваються [96, 100]. Однак епідеміологічні дослідження показали, що і в економічно розвинених країнах ця проблема є актуальною [100, 16].

У країнах Європи щорічно реєструється до 3,6 млн випадків ротавірусної інфекції серед дітей у віці до 5 років [96]. У домашніх умовах отримують лікування 2,8 млн дітей, 700 тис. необхідна амбулаторна допомога, і 87 тис. дітей з ротавірусними гастроентеритами потребують госпіталізації у

зв'язку з важким перебігом захворювання [96]. Летальні випадки у дітей в країнах Європи спостерігалися, коли діти впродовж 3 - 4 діб отримували неадекватну за об'ємом регідратаційну терапію вдома, а тяжкість стану дітей не була оцінена своєчасно [96].

У країнах Африки ротавірус є причиною близько 50 % госпіталізацій спричинених гострою важкою діареєю у дітей 3 - 18 міс., та 30 % всіх госпіталізацій дітей різного віку з приводу діареї протягом року, та більше 70 % госпіталізацій протягом холодних місяців року [96].

Другим по поширеності у світі вірусним ентеропатогеном є норовірусна інфекція [116, 87, 174]. У великому мультицентровому дослідженні, яке включало 199 дітей віком до двох років, було встановлено, що норовірус спричиняв 25 % випадків діареї [56, 133]. Через поширеність асимптомних форм та ко-інфікування самостійною причиною гастроентериту норовірус був у 5 % випадків. Частота інфікування норовірусом генотипу II (GII) була вищою, ніж I генотипом, і досягала максимуму у віці 6 - 11 місяців за даними різних центрів [56, 133].

У країнах, що розвиваються, окрім ротавірусу, значно поширені бактеріальні збудники. Так, серед всіх випадків ГКІ в Ірані доля шигельозу складала 40 %, а сальмонельозу 42 % [105].

Натомість, у сусідньому Іраці розподіл збудників був іншим. Аденовірус був найпоширенішим (53/ 155 (34,2 %)), а сальмонела складала 14,8 % (23/ 155), дещо рідше зустрічались амеба (21/ 155 (13,5 %)) та кампілобактер (17/ 155 (10,9 %)) [83].

В Україні щорічно реєструється понад 50 тисяч захворювань на ГКІ у дітей [18]. Останніми роками почали переважати вірусні збудники. Активне спостереження за ротавірусною інфекцією, яке проводиться в нашій країні за підтримки ВООЗ з 2006 року, показало, що 50 % діарей серед госпіталізованих дітей мали саме ротавірусну етіологію [18].

Етіологія іншої половини діарей в Україні залишається невизначеною, що створює труднощі для вирішення питання про вибір терапії та розробки

профілактичних заходів. Мало робіт присвячених визначенню клінічних особливостей діарей в залежності від збудника на сучасному етапі, коли змінюється етіологічна структура ГКІ.

Інші дослідники заявляють, що в Україні на частку ротавірусної інфекції припадає від 35 % до 75 % всіх випадків гострих кишкових інфекцій [56, 133]. Показники захворюваності в окремі роки коливалися від 0,94 до 3,18 на 100 тис. населення. Однак реальна захворюваність гострим гастроентеритом ротавірусної етіології значно перевищує ці показники через обмежені можливості вірусологічного обстеження, а при змішаних вірусно - бактеріальних кишкових інфекціях зазвичай обмежуються визначенням тільки бактеріального збудника [19, 56, 115, 133, 87].

### *1.2. Клінічні форми гострих кишкових інфекцій, тягар захворювання у світі та в Україні.*

Спектр клінічних проявів гострих кишкових інфекцій варіює від безсимптомної інфекції до важких випадків зневоднення та смерті [125, 151, 162]. Гостра кишкова інфекція зазвичай має невеликий продромальний період, не виражену лихоманку та блювоту, а у наступні 1 - 4 дні розвивається не кров'яниста діарея [125, 151, 162]. Інші клінічні прояви включають болі в животі, втому, головний біль, біль у м'язах, знижений апетит [125, 151, 162]. Наявність гемоколіту може свідчити на користь бактеріальної природи захворювання [2, 125, 151, 162]. Як правило, одужання настає протягом 3 - 8 днів, проте буває затяжна та персистуюча діарея [ 2, 125, 151, 162].

Зневоднення – найпоширеніше та загрозливе ускладнення гострих кишкових інфекцій, при цьому може змінюватись тургор тканин, час капілярного наповнення, може з'являтись диспное та порушення свідомості. Реактивний артрит зустрічається приблизно у 1 % людей внаслідок зараження кампілобактером [66].

Синдром Гієна - Барре розвивається у 0,1 % випадків, як ускладнення кампілобактеріозу [166].

Гемолітико-уремічний синдром (ГУС) розвивається внаслідок дії Шига-токсину, який продукується ешерихією колі або шигелами [60]. Для цього стану характерні наступні прояви: зниження тромбоцитів, зниження еритроцитів( внаслідок гемолізу). Діти більш схильні до розвитку ГУС, ніж дорослі [57].

Лікування ГКІ, головним чином, полягає у відновленні втрат рідини та попередженні зневоднення [55]. Антибактеріальні препарати застосовуються у випадку підтвердженої бактеріальної інфекції [47, 101, 181].

Думки науковців різняться щодо застосування пробіотиків, антисекреторних та антиеметичних препаратів для полегшення симптомів хвороби [26, 88, 126, 178].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я тягар хвороби (англ. *Disease burden*) — поняття, що слугує для економіко-соціального вираженням наслідків і проблем, спричинених хворобою [173]. Глобальний тягар хвороби - тягар хвороби, який визначається, як кількість років, втрачених через інвалідність (the disability-adjusted life-year (DALY)) [169, 171, 173]. Цей часовий показник включає роки життя, втрачені через передчасну смерть, та роки життя, втрачені через стан здоров’я, який не відповідає критеріям повного здоров’я [169, 171 ]. Також DALY є єдиною мірою кількісного визначення тягаря захворювань, травм та факторів ризику [169, 171].

Тягар діареї вимірюється кількома показниками: смертність, епізоди та DALY. DALY для діареї відображають гострі наслідки захворювання [68].

В рамках проекту "Глобальний тягар захворюваності" вчені встановили, що смертність від діареї має залежність від віку та географії [69]. Потім вони змоделювали захворюваність та оцінили через певний час відносну долю населення, для 13 причинних патогенів діареї [69]. Виявлено, що за десять років (з 2005 по 2015 роки) смертність від діареї знизилась на 34 % серед дітей до 5 років та на 21 % у загальній популяції [69], однак діарея була дев’ятою

провідною причиною смертності в усьому світі і відповідала за 8,6% випадків смерті серед дітей віком до 5 років [69].

Частота смертності від діареї у дітей віком молодше 5 років була найвищою в Африці на південь від Сахари та Південної Азії [69]. Три збудники - ротавірус, криптоспоридія та шигела – обумовлювали більше 50 % випадків смерті від діареї у дітей віком до 5 років [69]. В період з 2005 по 2015 рр. смертність від ротавірусної інфекції у дітей у віці до 5 років зменшилася на 44 % [69]. У країнах з високим рівнем доходів клостридія діфіцилє була основною причиною смертності від діарейних захворювань у всіх вікових групах [69]. Дві третини смертей зумовлені шигельозом ставалися у дітей старше 5 років і дорослих [69].

Найвищий тягар ротавірусних гастроентеритів лягає на дітей 3-24 місяців життя [29, 169, 171]. Ця вікова група складає 91 % (84 % дітей віком 3-18 міс., 7 % віком 19-24 міс.) усіх випадків ротавірусних гастроентеритів. Ці дані подібні для країн Африки [171] та інших країн, що розвиваються [29, 169]. Тривожною знахідкою в дослідженні в Гані є переважання ротавірусних гастроентеритів у немовлят від 0 до 5 місяців [69, 71, 169, 171]. Близько 25 % дітей у віці від 0 до 3 місяців, та більше 50 % дітей віком 3-5 місяців мали ротавірусний гастроентерит [69, 71, 169, 171]. Ці цифри можуть відображати особливості грудного вигодовування в досліджуваній популяції [71]. За даними останнього демографічного і медичного обстеження в Гані тільки 49,9 % дітей віком від 4 до 5 місяців та менш ніж 70 % з них віком до 3 місяців мали грудного вигодовування [71]. У дослідженні відмічено, що грудне вигодовування зменшувало тяжкість гастроінтестинальних інфекцій у немовлят перших місяців життя [71].

Отже, не дивлячись на те, що захворювання є самолімітованим, воно являє собою важкий суспільний, медичний та економічний тягар за рахунок витрат на лікування, виплат батькам по листам непрацездатності, важкого клінічного перебігу з випадками смертності, особливо у країнах з низькою санітарною культурою та низьким рівнем доходу населення.

### *1.3. Фактори ризику гострих кишкових інфекцій*

Факторів ризику виникнення гострих кишкових інфекцій у дітей є дуже багато. На першому місці є недостатня гігієна матері або пов'язана з цим неправильна практика годування [136]. Використання забрудненої води для щоденного приготування їжі та особистої гігієни [136, 176].

Низький соціально-економічний статус, недостатність харчування, низька санітарна культура та низька освіта батьків призводять до виникнення гострих кишкових інфекцій [113]. Неправильний догляд матері і недостатньо знань щодо ГКІ можуть посилити прояви захворювання і призвести до ускладнень [113]. Натомість, гарна гігієна та гарні санітарні умови оточуючого середовища можуть сприяти зменшенню поширеності хвороби [113]. Правильний догляд матері, який ґрунтується на знанні про хворобу та її лікування, може зменшити тяжкість захворювання [113].

Дослідники з Данії дослідили фактори ризику в умовах дитячих навчальних закладів (ДНЗ). Було виявлено кілька факторів ризику, які включали високу скупченість дітей, володіння сільськогосподарськими/ домашніми тваринами [61], наявність спеціальної зони для зміни пелюшок, наявність пісочниць та/ або дитячого басейну, миття дитячих горщиків в непризначеній мийці [61], прибирання блювотних мас паперовими рушниками (але без засобу для чищення), переміщення співробітників між різними групами дітей [61], і наявність у співробітників кілька протилежних щоденних обов'язків [61]. Також були виявлені захисні фактори [61], а саме:

прибирання блювотних мас за допомогою паперових рушників та засобу для чищення, використовуючи хлор, як дезінфікуючий засіб [61], щоденне прибирання постільної білизни та іграшок, суворі правила когортингу і виключення хворих дітей та персоналу [61].

Фактори ризику у вигляді супутньої патології оцінювались серед 1500 дітей з симптомами гострих кишкових інфекцій [58]. Серед основних факторів преморбідного фону виділяли захворювання шлунково-кишкового тракту, при яких діти отримували антациди, захворювання респіраторної системи,

вроджені вади розвитку, робота батьків у закладах охорони здоров'я, проживання в неповній родині або у багатодітній родині [58]. Порівняно з дітьми, які виховувалися вдома, ті діти, які відвідували дитячий садок, мали підвищений ризик захворіти на ГКІ в перші дванадцять місяців відвідування, але згодом цей ризик був незначним [58]. Серед домашніх тварин у домі та у господарстві істотний зв'язок із гострою кишковою інфекцією мало лише володіння домашнім птахом/ декоративним птахом [58].

Хронічне захворювання травного тракту може сприяти розвитку інфекції за рахунок зниженої здатності шлункового соку знищувати патоген [58]. Також було зареєстровано збільшення віку вразливості до гострих кишкових інфекцій у дітей з бронхіальною астмою, хоча причина залишається не з'ясованою [34].

Діти, які мали супутню ВІЛ-інфекцію важче переносили ротавірусну кишкову інфекцію та мали довший період реконвалесценції [17]**.**
Дослідники з Запоріжжя звертають увагу на те що, серед супутньої патології у хворих при тяжкому клінічному перебігу ротавірусної інфекції достовірно частіше, виявляється харчова алергія та атопічний дерматит [164].

Про значення передачі захворювання у колі сім'ї говорять нам дані дослідження, в якому йдеться про те, що серед захворілих на ГКІ 1523 дітей 637 їх батьків мали симптоми ГКІ [112]. Батьки заражались вдвічі рідше, проте теж мали цю хворобу [112]. Ці дані відображають високу вірогідність інфікування у сім'ї, яку ми у своєму дослідженні дослідили більш детально [112]. Сімейна захворюваність потребувала відвідувань сімейного лікаря у 18,3 % дитячих випадків захворювання та 8,6 % батьківських випадків; а 1,6 % дитячих випадків були госпіталізованими [112]. Більшість госпіталізованих дітей були віком до 5 років - 54,2 % та віком до 1 року - 37,5 %; 64,3 % госпіталізованих дітей відвідували дитячий садочок [112]. Також у дослідженні відображено, що у 7,2 % випадків захворювань держава понесе збитки за рахунок виплат за лікарняні листи та пропуски роботи через хворобу

батьків чи дитини. Дитячі пропуски відвідувань в дитячих навчальних закладах становили 26,2 % [112].

Щомісячна захворюваність на ГКІ коливалась від 3,5–12,9 % у батьків до 11,0–26,3 % у їх дітей, досягаючи максимуму взимку та зменшуючись влітку [112].

Різні дослідники з багатьох країн повідомляють про значення грудного вигодовування в захисті від кишкових інфекцій. Так, у дослідженні, проведеному в Турції, виявлено що діти на грудному вигодовуванні можуть бути менш схильні до неідентифікованих ентеропатогенів, аденовірусу та змішаних інфекцій [23]. Однак грудне вигодовування не впливало на їх сприйнятливість до ротавірусної інфекції [23].

Натомість інші дослідження доводять протилежне. Дані Стенлі Іп та ін. підтвердили, що грудне вигодовування знижує ризик захворюваності на гострі кишкові інфекції в перші шість місяців життя в порівнянні з малюками, які ніколи не годувались груддю [89]. В іншому дослідженні виявлений взаємозв’язок між дитячим віком та грудним вигодовуванням: немовлята на грудному вигодовуванні у віці ≤ 6 місяців (але не у віці > 6 місяців) мали значно нижчий ризик захворіти на гострі кишкові інфекції, ніж діти, які не годувались груддю (для них був підвищений ризик ГКІ) [58]. Підвищений ризик для дітей ясельного віку у порівнянні з немовлятами, ймовірно, пов’язаний із зміною звичок харчування і початком активної взаємодії з однолітками та оточуючими [58].

Прийом шлункових антацидів, та інгібіторів протонової помпи також мають зв’язок з ГКІ [58] і бактеріальними інфекціями, такими як сальмонельоз [111] та кампілобактеріоз [75].

Таким чином, встановлення факторів ризику є доцільним для визначення вірогідності розвитку захворювання при різних умовах навколишнього середовища. економічному розвитку країни та достатку сім'ї,

при різному рівні освіти батьків, різному преморбідному фоні дитини та демографічних особливостях.

### *1.4. Епідеміологія ротавірусних інфекцій*.

Різні генотипи домінують у різних регіонах планети [41, 81, 104, 117]. Чотири типи G (G1, G2, G3 і G4) спільно з P8 або P4 становили понад 88 % штамів виявлених у всьому світі [135, 139]. Віруси типу G9, асоційовані з P8 або P6 зустрічалися з частотою 4,1 % [139]. Автори цього дослідження повідомляють, що у Північній Америці, Європі та Австралії тип G1P8 представляв понад 70 % ротавірусних інфекцій, проте у Південній Америці та Азії лише близько 30 % інфекцій і 23 % у Африці [139]. Генотипи G12P6 та G12P8, за даними Садік А., Бостан Н та ін., - це нові та рідкісні генотипи [135].

Мохамед Шахін проаналізував 19 статей з 2000 по 2017 роки у відношенні випадків діареї в Єгипті. Вчений отримав дані, що на першому місці, як і, загалом у світі, превалював генотип ротавірусу G1P8, на другому місці - G2P4, та на третьому - G3P8. Дослідник зазначає, що з введенням вакцинації від ротавірусу, окрім зменшення кількості гастроентеритів, збільшилась частка нових серотипів [141].

В Москві протягом 2009 - 2014 років генотип G4P8 складав 38,7 % всіх ротавірус-позитивних випадків і був домінуючим [95]. Інші генотипи такі, як G1P8, G9P8, G3P8 та G2P4, зустрічались 11,8 %, 6,6 %, 4,2 %, та 3,3% випадків, відповідно [95].

Генотип G2P4 є лідером майже для всієї Латинської Америки, окрім Чілі та Болівії, де генотип G9P8 займає лідерські позиції і складає 81,7 % та 41,8 % відповідно [140].

В Україні проводиться дослідження генотипів ротавірусу з 2006 року в рамках глобального епіднагляду Всесвітньої організації охорони здоров’я за ротавірусною інфекцію. У 2007 – 2008 роках лідерство розділили два генотипи - G1P8 та G3P8; у 2008-2010 роках превалював GM (мікст) P8. З 2011 року по 2014 рік у Києві року лідерські позиції утримував G4P8 [42], а в Одесі

домінували в 2012 – 2015 роках ротавіруси генотипів G4P8, G1P8, G3P8, G2P4 [4].

Дослідники відмічають залежність важкості перебігу хвороби від генотипу збудника, проте одні й ті самі збудники у різних частинах планети асоціюються з різною важкістю перебігу хвороби [46, 51, 137, 143, 147].

### *1.5. Імунопрофілактика ротавірусної інфекції*

Найбільш ефективним профілактичним заходом кишкових інфекцій визнана імунопрофілактика. ВООЗ у своєму позиційному документі щодо ротавірусу рекомендує включити ротавірусну вакцину для немовлят у всі національні програми вакцинації [108] та настійно рекомендувала запровадити цю вакцину в країнах, де смертність від гострих кишкових захворювань становить ≥ 10 відсотків смертності серед дітей віком до 5 років [108].

Введення першої дози вакцини проти ротавірусу рекомендувалося у віці 6 тижнів разом із першою дозою дифтерії, правця та кашлюку (АКДП) [36].

Беручи до уваги ризик побічних дій, а саме інвагінації (відносний ризик 0,28 (ДІ 95% - 0,10; 0,81)), ВООЗ наголошує, що переваги вакцинації від ротавірусу, які убезпечують від важкої діареї та смерті від ротавірусної інфекції, набагато перевищують ризик інвагінації [141, 174].

Як ключова стратегія запобігання захворюваності та смертності від діареї при ротавірусній інфекції, Глобальний план дій з профілактики діареї та пневмонії (GAPPD) також наголошує на важливості вакцинації від ротавірусу поряд з грудним вигодовуванням, самплементацією вітаміну А, миттям рук та чистою водою [95, 175].

Перший досвід застосування вакцини, виробленої на основі ротавіруса макак-резусів, виявився невдалим: в США в 1998 році була розпочата масова імунізація дітей вакциною Роташилд (Wyeth), але була знята в 1999 році через зв'язок з інвагінацією. Друге покоління вакцини було ліцензоване в 2006 і 2008 роках [31].

Встановлено, що дві пероральні живі ротавірусні вакцини: моновалентна та пентавалентна, ліцензовані в Європі в 2006 році, мають хороші профілі безпеки та ефективності у великих клінічних дослідженнях [31]. Зафіксовано значне зменшення кількості госпіталізацій, пов'язаних із гострими кишковими інфекціями у країнах, де проводиться рутинна програма вакцинації проти ротавірусу [31]. Як описано Везикарі та Метсон, ефективність вакцинації від госпіталізації, пов'язаної з ротавірусом, становить від 85 % до 94 % , а проти важкого перебігу ротавірусної діареї - від 85 % до 98 % [134, 162], також ефективність вакцинації підтверджена й іншими дослідженнями [37, 122, 124].

Троегер та Кхаліль, спираючись на дослідження «Global Burden of Disease, 2016», яке вивчало діарейні захворювання та їх етіологічні агенти, виявили, що смертність, яка була пов'язана з ротавірусною інфекцією, з часом помітно зменшилась завдяки введенню вакцини від ротавірусу [160]. В дослідженні говориться, що пріоритетне введення універсальної вакцинації з метою зменшення захворюваності та летальності, пов'язаних з гострим гастроентеритом, є основним моментом для глобального зменшення тягара ротавірусної інфекції [160].

Хоча охоплення щепленнями в європейських країнах все ще низьке, після впровадження вакцинації проти ротавірусу повідомляється про зміни в епідеміологічній структурі гострих кишкових інфекцій. Частка нових (G12) та окремих вже циркулюючих (G2P4) штамів зросла в країнах після введення вакцинації [21, 94, 169, 171 ].

В літературі описуються зміни щодо сезонності, демографічної характеристики та генотипового складу циркулюючих ротавірусів у країнах, де запроваджена обов'язкова вакцинація. Демографічна характеристика ротавірусної хвороби змінилася з моменту введення щеплень до національних графіків імунізації. Наприклад, в Фінляндії, до введення універсальної вакцинації, ротавірусна інфекція найчастіше зустрічалася у найпоширенішою

серед невакцинованих дітей у віці від 6 до 16 років та осіб старше 70 років [27, 107]. Зміни в сезонній картині ротавірусної хвороби також спостерігались після введення обов'язкової вакцинопрофілактики, включаючи затримки початку сезону підвищеної захворюваності на ротавірусну інфекцію, меншу тривалість сезонів і притуплення сезонних піків [25]. У Сполучених Штатах Америки регулярний щорічний сезонний характер ротавірусної хвороби, який спостерігався до введення вакцини проти ротавірусу, змістився на збільшення кількості циркулюючих ротавірусних захворювань щорічно [49]. Це явище може бути пов'язане з накопиченням невакцинованих дітей протягом двох послідовних сезонів ротавірусу через помірний рівень охоплення вакцинами (60 – 80 %), що призводить до збільшення епідемії кожного наступного року [49, 92, 146].

В Україні вакцинація від ротавірусної інфекції є рекомендованою, а не обов'язковою. Це означає, що охочі батьки можуть провакцинувати дитину за власний кошт. Спираючись на позицію ВООЗ і досвід країн, в яких вакцина від ротавірусної інфекції введена в Національний календар профілактичних щеплень, ми переконані, що для зменшення захворюваності на ГКІ в Україні, економічних витрат держави та батьків хворої дитини, необхідно вводити вакцинацію від ротавірусної інфекції в Національний календар профілактичних щеплень. Сподіваємось, що дане дисертаційне дослідження увійде в перелік тих, на які будуть спиратись експерти при обґрунтування введення вакцини від ротавірусної інфекції в Національний календар щеплень.

ВООЗ заявляє, що перед введенням вакцинопрофілактики конкретного захворювання необхідно виконати наступні кроки: зібрати дані проведених досліджень щодо даної хвороби, вивчити тягар хвороби у країні, де планується введення вакцини, вивчити кількість госпіталізацій з ротавірусною інфекцією за рік, провести аналіз економічної ефективності, зібрати та проаналізувати дані інших країн [3].

Власне, наше дослідження спрямоване на виконання цих кроків і обґрунтування необхідності введення обов’язкової вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції.

Для обґрунтування впровадження універсальної вакцинації, зокрема, проти ротавірусної інфекції, необхідні епідеміологічні та клінічні дані, які свідчать про тягар цієї інфекції у конкретній місцевості, де планується введення обов’язкової вакцинопрофілактики захворювання [172].

Проте тягар ротавірусної інфекції та інших збудників для дитини, сім’ї, охорони здоров'я і цілому та для економіки країни в нашій державі на даний момент чітко не визначений.

Різні дослідження встановили, що вакцинація проти ротавірусу є економічно вигідним втручанням для запобігання дитячій захворюваності та смертності від ротавірусної ГКІ. Проводячи аналіз впливу та економічної ефективності в Індії, Реінганс та співавтори виявили, що вакцинація проти ротавірусу була надзвичайно економічно ефективною [129].

На другому місці після ротавірусу за своїм тягарем для дітей до 5 років є норовіруси. Існує безліч питань щодо імунітету до норовірусів, особливо після природного зараження дітей раннього віку у перші 2 роки життя, коли тягар захворювання є найвищим. Кеннон, Лопман та ін. провели огляд літератури щодо когортних досліджень, що оцінюють норовірусні інфекції у дітей від народження до раннього дитинства. Дані цих досліджень допомагають заповнити критичні прогалини у знаннях щодо розробки вакцин [25, 36, 179]. Ми сподіваємось, що результати нашого дослідження також сприятимуть розробці вакцини від норовірусу.

У світі ведуться розробки вакцин і проти бактеріальних ентеропатогенів, таких як шигели, ешерихії та сальмонели [30, 67, 106, 138].

Для усвідомлення ступеню пріоритетності розробки цих вакцин для України необхідно знати етіологічну структуру гострих кишкових інфекцій, що є одним із завдань даного дослідження.

***Висновки:***

1. Гострі кишкові інфекції – надзвичайно актуальна проблема сьогодення, і є другою з причин смертності серед дітей до 5 років, особливо в країнах, що розвиваються.

2. Протягом останніх років змінюється етіологічна структура ГКІ в бік переважання вірусних збудників. Основним етіологічним агентом серед ГКІ є ротавірус, особливо у країнах, в яких вакцинопрофілактика не запроваджена на національному рівні.

3. Найбільш ефективним методом профілактики ротавірусної інфекції є вакцинація, для запровадження якої на національному рівні необхідні епідеміологічні та клінічні дані, які свідчать про тягар цієї інфекції.

4. Залишається невизначеною сруктура ГКІ не ротавірусної етіології. В світі активно ведуться розробки від різних збудників ГКІ і для обгрунтування їх впровадження потрібні дані з різних країн щодо структури ГКІ, поширеності збудників, вікової когорти та клініко-соціального тягару цих інфекцій.

# РОЗДІЛ 2.
# МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## *2.1. Дизайн та матеріали дослідження*

Вивчення клінічних та епідеміологічних особливостей ГКІ в залежності від збудника, оцінка впливу загальноприйнятих схем лікування на визначений збудник визначення тягаря даного захворювання мають велике теоретичне та практичне значення.

Для досягнення поставленої мети та виконання задач в проспективно – ретроспективному обсерваційному дослідженні використовувались методи когортного та поперечного зрізів, які дозволяють спостерігати групу людей (когорту) протягом деякого часу і порівнювати результати у різних підгрупах даної когорти. Метод поперечного зрізу включав обстеження популяції дітей у віці до 5 років з метою отримання інформації про поширеність та характеристику гострої кишкової інфекції у госпіталізованих дітей.

Дослідження проводилось відповідно до вимог належної клінічної практики, Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та затверджена комітетом з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 8, від 23.10.2017).

Батьки або законний представник дитини ознайомились із особливостями проведення дослідження та участі в ньому і засвідчили це своїм підписом у бланку “Інформація для батьків дитини - суб’єкта дослідження” і підписали “Форму інформованої згоди” на участь у дослідженні, затверджену комітетом з етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 8, від 23.10.2017) та стандартну форму первинної медичної документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення», затверджену наказом МОЗ України №110 від 14 лютого 2012 року, яку надавав лікувальний заклад, куди госпіталізувалась дитина.

Дослідження проводилось за період з січня 2014 року по грудень 2018 року на базі інфекційно-боксованого відділення КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня №1» (головний лікар – Кожара Юрій Олександрович)

У дослідженні взяли участь 1100 дітей із симптомами гострої кишкової інфекції, які відповідали наступним критеріям включення:

-вік від народження до 5 років включно,

-дитина госпіталізована в стаціонар із симптомами гострої кишкової інфекції,

-батьки дитини або законний представник підписали «Форму інформованої згоди» на участь у дослідженні дитини.

Критеріями виключення були:

-вік старше 5 років,

-відмова від участі у дослідженні.

Сто двадцять дві дитини були виключені з дослідження через неможливість отримання результатів дослідження стулу за технічними причинами.

Для аналізу діти були розподілені на групи в залежності від збудника ГКІ.

Дітям, включеним у дослідження, присвоювались номери. Медичний персонал або батьки після ретельного інструктажу здійснювали забір матеріалу в спеціальний контейнер, який одразу поміщався в холодильник, після чого протягом 48 годин транспортувався в лабораторію. Зразки випорожнень забирались при поступленні дитині в стаціонар. На контейнер наносився унікальний ідентифікаційній номер, який не містив жодної особистої інформації пацієнта. Ідентифікаційний номер та інформація, що дозволяє ідентифікувати пацієнта, зберігалася тільки в медичній документації дослідника.

Проспективному моніторуванню підлягало 978 дітей, тривалість спостереження була до 1 місяця. Вивчення катамнезу полягало у зібранні даних щодо тривалості діареї вдома, продовження амбулаторного лікування, відновлення апетиту, нормалізації температури тіла, реверсії симптомів ГКІ.

Дані катамнезу збирались по телефону та при амбулаторному зверненні пацієнта після виписки зі стаціонару в умовах приймального покою інфекційно-боксованого відділення КМДКЛ №1.

### *2.2. Методи дослідження:*

У всіх дітей, які підлягали дослідженню, використовувались наступні методи:

1. Клініко-анамнестичний метод.
2. Імуноферментний метод.
3. Молекулярно-генетичний метод.
4. Статистично-аналітичний метод.

#### *2.2.1. Клініко-анамнестичний метод.*

На кожну дитину, яка підлягала критеріям включення у дослідження, збирались та фіксувались паспортні дані (прізвище, ім'я, дата народження), анамнез захворювання, епідеміологічний анамнез (контакт з хворим на ГКІ), анамнез життя (наявність гострої чи хронічної супутньої патології, наявність грудного вигодовування (для дітей до 2 років), вакцинальний анамнез, фіксувались дані про вже перенесені ГКІ і вік, в якому дитина мала цю хворобу.

Клінічне обстеження включало збір скарг та аналіз наявної медичної документації; огляд та об'єктивне обстеження дітей з метою оцінки тяжкості перебігу основного захворювання, визначення його клінічного варіанту, встановлення наявності супутньої патології. З метою визначення тяжкості перебігу захворювання застосовувалась бальна шкала оцінки тяжкості клінічних проявів гострого гастроентериту Везикарі. Оцінюваними параметрами шкали є кратність і тривалість діареї та блювання, ступінь лихоманки та дегідратації, необхідність стаціонарного лікування. Кожний параметр оцінювали в балах (від 1 до 3). Легкому перебігу відповідає кількість балів < 7, середньотяжкому — 7 – 10 балів, тяжкому - 11 балів. Максимальна кількість балів — 20.

Спостереження в катамнезі тривало протягом 1 місяця або довше, якщо діарея продовжувалась.

Випадок діареї визначався як виділення трьох або більше рідких випорожнень протягом 24 годин [170].

Оцінювався вплив загальноприйнятих схем лікування згідно наказу МОЗ № 803 від 10.12.2007 на перебіг симптомів ГКІ. Особлива увага приділялась виявленню впливу на перебіг ГКІ найбільш поширених до застосування пробіотиків в Україні.

Усім дітям призначалося лікування згідно з чинними протоколами. Крім того, діти отримували пробіотики відповідно до інструкції до препарату. Вибір пробіотичного препарату був випадковим і залежав від наявності того чи іншого препарату на момент госпіталізації дитини у стаціонар.

Порівняння впливу пробіотиків на перебіг захворювання проводили за допомогою вивчення і обчислення наступних клінічних критеріїв: кількість епізодів рідких випорожнень на добу, тривалість госпіталізації у днях, загальна тривалість діарейного синдрому у днях.

Здійснювалась оцінка впливу на перебіг с ГКІ антисекреторного препарату – рацекадотрилу. Для цього ми вибрали серед всіх дітей, які отримували рацекадотрил, тих хто мав діарею більше 10 разів на добу та проаналізували наступні критерії: кількість епізодів діареї на добу, тривалість хвороби та термін госпіталізації. Всі відібрані діти в лікуванні отримували оральні регідратаційні суміші (ОРС) та пробіотики. В першу групу увійшли діти, які додатково отримували рацекодотрил, у другу – які отримували тільки ОРС та пробіотики.

### *2.2.2. Імуноферментний метод*

При поступленні всім дітям проводився забір випорожнень у спеціальний контейнет. Далі контейнер маркувався за допомогою нанесення прізвища дитини та спеціального номеру. Прізвище та номер дублювались в спеціальному журналі. Контейнер зі зразком випорожнень поміщався в спеціальний холодильник, де зразки стулу зберігались при температурі +2 - +6

$^{0}$C . Протягом 48 години зразки стулу доставлялись в лабораторію, де методом імуноферментного аналізу здійснювалось виявлення антигенів ротавірусу (ProSpecT™ Rotavirus Kit, Oxoid Ltd., Велика Британія).

### *2.2.3. Молекулярно-генетичний метод*

Генотипування позитивних зразків проводилось за допомогою напівгніздової мультиплексної ЗТ-ПЛР (RT-PCR) у референт-лабораторії ВООЗ (Республіка Білорусь, Мінськ). В окремих випадках, коли штам не типувався за ЗТ-ПЛР, проводилось секвенування генів VP4 (P) та VP7 (G).

Інші кишкові патогени визначались за допомогою екстракції нуклеїнової кислоти та тестування методом TaqMan Array Cards (TAC) у референт-лабораторії ВООЗ (Республіка Білорусь, Мінськ).

### *2.2.4. Аналітико-статистичний метод.*

Для статистичної обробки використовувалась програма STATA 12 та Statistica 10.

Нормальність розподілу визначалася за критерієм Колмогорова - Смирнова та Шапіро - Уілка, також проводився тест Смирнова - Грабса для визначення грубих помилок нормально розподілених даних. Потужність вибірки визначалася за допомогою Т-тесту. При порівнянні залежних та незалежних змінних, за умови їх параметричного розподілу використовувався критерій Ст'юдента, а кореляційний аналіз проводився за допомогою кореляції Пірсона.

Коли досліджувані дані не відповідали нормальному розподілу, використовувались непараметричні критерії (медіана, міжквартильний інтервал (25;75), критерій Манна–Вітні для порівняння двох незалежних груп (p(value) < 0,05) та критерій Краслера–Волеса для порівняння більш ніж двох незалежних груп (p(value) < 0,05)).

При аналізі таблиць спряженості відмінності між групами оцінювалися за критерієм Пірсона Хі-квадрат ($\chi 2$). Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез приймалося рівним 0,05. У разі перевищення досягнутого рівня значущості (p) статистичного критерію цієї

величини приймалася нульова гіпотеза. Довірчі інтервали, що наводяться в роботі, обчислювалися для довірчої ймовірності 95 %.

Для обрахування економічного тягара ротавірусної інфекції на сім'ю дитини ми використали відкриті дані прайсу приватної клініки м. Києва («Добробут»).

Рандомно була вибрана кожна 10 дитина з ротавірусної інфекцією, тривалість перебування, дослідження та лікування було екстрапольовано на аналогічні витрати в приватній клініці. Ми обрахували середнє значення та стандартне відхилення і порівняли із затратами сім'ї в тій же клініці на дворазову вакцинацію разом з консультацією педіатра перед вакцинацією.

## РОЗДІЛ 3.
## СТРУКТУРА ГКІ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЗБУДНИКА.

### *3.1. Уточнення етіологічної структури ГКІ в Україні на сучасному етапі*

Структура гострих кишкових інфекцій є надзвичайно актуальною для системи охорони здоров'я для визначення пріоритетних схем лікування, діагностики та профілактики.

Серед обстежених протягом 2014-2018 років 978 дітей віком до 5 років лідером серед збудників гострих гастроентеритів беззаперечно є ротавірус – 46,83 % (458).

Протягом 2017 - 2018 років ми визначили тенденції в етіологічній структурі ГКІ в Україні, а саме, в Києві. Ми направляли рандомно відібрані зразки стулу для тестування і отримали наступні результати, представлені на рисунку 3.1.

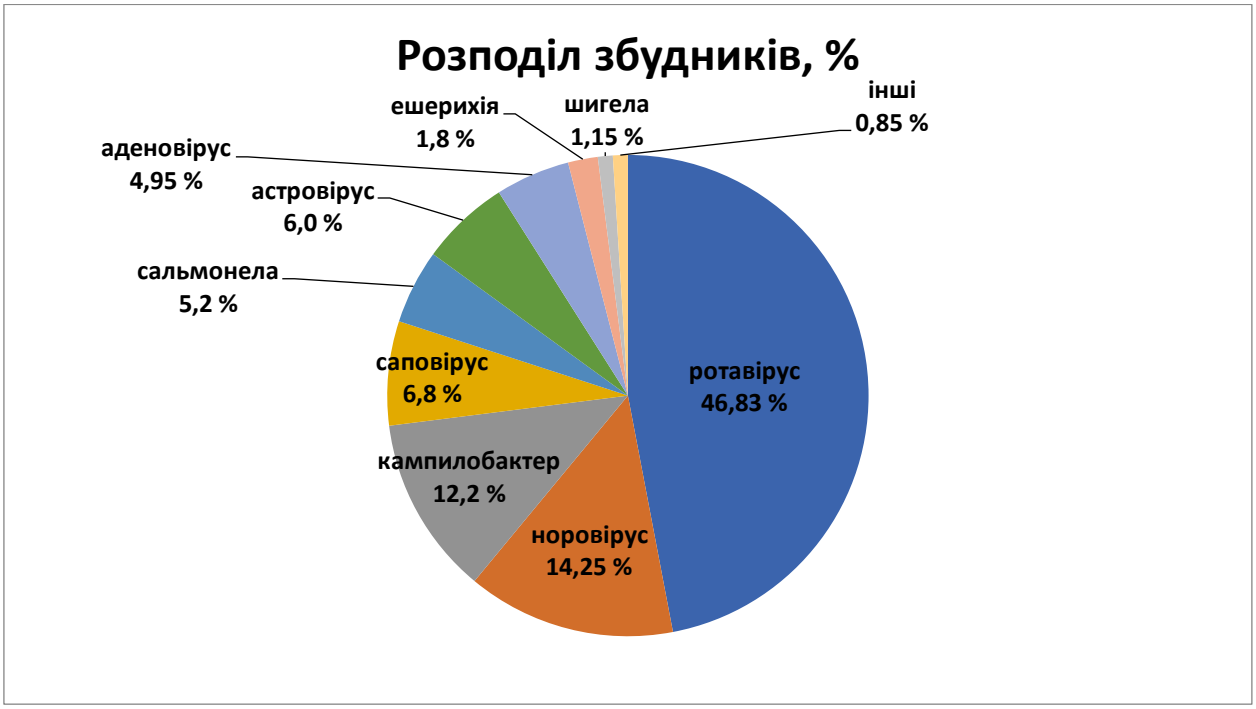



Рис. 3.1. Розподіл збудників в структурі гострих кишкових інфекцій

Як видно з рисунку 3.1, значний відсоток і перше місце займає ротавірус (46,83 % (95 % ДІ: 35,8-57,86). Другим за поширеністю є норовірус (14,25 %

(95 % ДІ: 11,73-16,77), і він зустрічається майже в 4 рази рідше ніж ротавірус. Кампілобактер є лідером серед бактеріальних збудників і займає в загальній структурі 3 місце (12,2 % (95 % ДІ: 9,77-14,63), а по частоті зустрічаємості є дуже близьким з норовірусом. Четвертому місцю відповідає саповірус (6,8 % (95 % ДІ:4,3-9,3), астровірус займає п'яте місце (6,0 % (95 % ДІ: 2,39-9,61), сальмонела та аденовірус поділили між собою 6 місце в структурі (5,2 % (95 % ДІ: 2,84-7,56) та 4,95 % (95 % ДІ: 2,18-7,72), на сьомому місці – ешерихія (1,8 % (95 % ДІ: 0,42-3,18) та восьме місце посідає шигела і складає 1,15 % (95 % ДІ: 0,01 – 2,29).

Тож, як ми бачимо з представлених даних, не менш актуальними за ротавірус є норовірус та кампілобактер, які займають досить високий відсоток в структурі гострих кишкових інфекцій.

Серед бактеріальних збудників сальмонела займає друге місце і зустрічається вдвічі рідше, ніж кампілобактер. Інші бактеріальні ентеропатогени зустрічаються значно рідше.

Серед обстежених 978 пацієнтів з симптомами гострого гастроентериту ротавірусна інфекція була діагностована у 458 пацієнтів (46,83 %).

З позитивних на ротавірус зразків стулу рандомізовано відібрано 198 зразків, які були тестовані методом ЗТ-ПЛР на визначення генотипів ротавірусної інфекції.

Клінічні особливості перебігу ротавірусного гастроентериту досліджені у 168 зразків із 198, результати представлені у розділі 5.

Розподіл виявлених генотипів ротавірусної інфекції у місті Києві в 2014-2017 роках представлено у таблиці 3.1

Таблиця 3.1

*Розподіл виявлених генотипів у місті Києві в 2014-2017 роках.*

| Рік (кількість генотипованих збудників (n)) | Назва генотипу | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G1P8, %, n | G2P4, %, n | G2P8, %, n | G2NT, %, n | G3P8, %, n | G4P8, %, n | G9P8, %, n | NTNT, %, n |
| 2014 (n = 89) | 8,98 (8) | 3,37 (3) | - | - | 2,24 (2) | 83,15 (74) | 2,24 (2) | - |
| 2015 (n = 37) | 21,62 (8) | - | 2,70 (1) | 5,41 (2) | 5,41 (2) | 54,05 (20) | 8,11 (3) | 2,70 (1) |
| 2016 (n = 42) | 28,57 (12) | 7,14 (3) | - | - | 2,38 (1) | 57,14 (24) | 4,76 (2) | - |
| 2017 (n = 30*) | 50 (15) | 3,33 (1) | 3,33 (1) | | 6,66 (2) | 20 (6) | 16,67 (5) | |
| Всього/середнє значення | 27,29 % (95 % ДІ: 10,47-44,11) | 3,46 % (95 % ДІ: 0,61-6,31) | 1,51 % (95 % ДІ: 0-3,23) | 1,35 % (95 % ДІ: 0-4) | 4,17 % (95 % ДІ: 2,01-6,33) | 53,58 % (95 % ДІ: 28,19-78,97) | 7,95 % (95 % ДІ: 1,79-14,11) | 0,67 % (95 % ДІ: 0-1,99) |

*Примітка: *– не увійшли в опис клінічного перебігу в розділі 5.*

Як ми бачимо з таблиці 3.1, в Україні протягом 2014 - 2016 років домінував генотип G4P8. Але у 2017 році лідерські позиції відвоював генотип G1P8, який впродовж 2014 - 2016 років займав друге місце і, як вказано в таблиці 3.1, поступово збільшував свою долю в генотиповій структурі ротавірусу. На третьому місці G9P8, а четверте місце зайняв генотип G3P8, а на п’ятому - G2P4. Ми бачимо, що в 2015 році з’являлись рідкісні генотипи та нетиповані: G2NT, NTNT. Також звертає на себе увагу те, що в 2015 році відбувся «переломний» момент в лідерстві G4P8, саме тоді частка його

зменшилась на 2/3 у порівнянні з 2014 роком, а частка генотипу G1P8 зросла вдвічі.

Серед досліджених нами зразків стулу зустрічалась мікст-інфекція з вірусними та бактеріальними збудниками. Серед виявлених генотипів, мікст-інфекція була характерна лише для G4P8. Мікст - інфекція з сальмонелою зустрічалась в 1,19 % випадків, з кампілобактером, норовірусом та аденовірусом по 0,60 % випадків .

### *3.2. Особливості факторів ризику ГКІ у дітей*

Серед факторів ризику ми досліджували наступні:

-вік дитини,

-наявність/ відсутність грудного вигодовування,

-епідеміологічний контакт,

-обтяжуючий преморбідний фон,

-сезонність.

#### *3.2.1. Вік дитини*

Вікові особливості обстежених пацієнтів були наступними.

Середній вік дітей, представлений за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу, складав у групі «ротавірус +» 20 [11,57; 33,11] місяців, та у групі «ротавірус -» - 17,13 [10; 30] місяців, ($p > 0,05$). Тобто, найпоширеніший збудник ГКІ вражає більш старших дітей, ніж інші кишкові ентеропатогени.

Розглянемо найпоширеніший збудник ГКІ – ротавірус – детальніше, а саме, в залежності від генотипу. При генотипі G1P8 середній вік становив 27,9 [13,88; 38,47] місяців, при G2P4 - 11,95 [9; 21] місяців, при G2P8 – 11 місяців, при G2NT – 20,6 [4; 37,2] місяців, при G3P8 – 13,08 [10; 20] місяців, при G4P8 – 21,07 [12; 35] місяців, при G9P8 – 28 [11; 31 місяців, при NTNT -1 місяць. Різниця у віці не була статистично достовірною ($p > 0,05$ ), тобто вік не мав значення для інфікування визначеними генотипами. Проте при відсутності достовірної різниці, можна помітити тенденцію до інфікування менших за віком дітей у генотипів G2P4, G2P8, G2NT та G3P8 .

Вікові особливості інших ентеропатогенів були наступними.

При норовірусному гострому гастроентериті (НГГЕ) середній вік хворих становив 16,8 [10,71; 29,26] місяців, при аденовірусному гострому гастроентериті (АГГЕ) - 18,42 [10,02; 30,02] місяців. Тобто, норовірус вражає більш молодших дітей, хоча різниця між групами не достовірна ($p > 0,05$). Як бачимо серед представлених вірусних гострих гастроентеритів, в тому числі ротавірусного, наймолодших дітей частіше вражає норовірус.

Вік дітей при бактеріальних гастроентеритах, мав свої особливості. Бактеріальним збудником, який вражав наймолодших дітей була шигела. Середній вік дітей даної групи становив 9,98 [8,86; 24,59] місяців, на другому місці був кампілобактер - 13,38 [9,79; 18,44]. При гострому гастроентериті, викликаному ешерихією (ЕГГЕ) середній вік складав 24,99 [24; 52,27] місяців, при гострому гастроентериті, викликаному сальмонелою (СГГЕ), середній вік становив 19,85 [10; 33] місяців.

Звертає на себе увагу те, що бактеріальні збудники, а саме кампілобактер і шигела, найчастіше вражали дітей першого року життя, на відміну від вірусних збудників, які вражали цю вікову групу пацієнтів значно рідше. В той же час, інший бактеріальний енеропатоген – ешерихія, виявлялася у дітей старше двох років життя.

### *3.2.2. Грудне вигодовування*

Відомо, що грудне вигодовування має протективний ефект від гострих кишкових інфекцій у дітей. Тому ми дослідили 319 госпіталізованих дітей у віці до 2 років, які перебували на грудному вигодовуванні та мали ГКІ. У групі «ротавірус +» на грудному вигодовуванні перебувало 138 дітей (57,02 %), у групі «ротавірус –» - 181 дитина (60,13%). Середня тривалість грудного вигодовування складала 12,17 [4; 18] місяців у групі «ротавірус+» та 11,98 [4,97; 19,39] місяців у групі «ротавірус -», різниця була не достовірною ($p > 0,05$). Можливо через те, що діти в групі «ротавірус +» мали більш тривали період грудного вигодовування, вони пізніше захворювали на ротавірусні ГГЕ. Середній вік дітей, які перебували на грудному вигодовуванні з ротавірусним

ГГЕ – 12 [4; 18] місяців, а доля дітей до двох років, які мали ротавірусну гостру кишкову інфекцію становила 42,34 %.

Серед госпіталізованих дітей з гострою кишковою інфекцією, викликаною вірусами аденовірусом або норовірусом, теж були діти, які перебували на грудному вигодовуванні.

Серед дітей з аденовірусними гострими гастроентеритами 80% (10) перебували на грудному вигодовуванні та 73,33% (8) у групі норовірусного гострого гастроентериту. Середній вік дітей, які годувались груддю, становив 13,35 [3,3; 18,43] місяців при аденовірусному та 8,50 [4,64; 13,09] місяців при норовірусному гострому гастрентериті.

Серед госпіталізованих дітей з ГКІ, викликаними ешерихією, кампілобактером, сальмонелою та шигелою також були діти, які перебували на грудному вигодовуванні.

Серед ГКІ, викликаних ешерихією, 33,33% (1) дітей перебували на грудному вигодовуванні. У групі ГКІ, викликаної кампілобактером 91,67% (22) госпіталізованих дітей мали грудне вигодовування, 69,23% (9) дітей у групі ГКІ, викликаної сальмонелою та 66,67 (2) хворих у групі ГКІ, викликаної шигелою. Середній вік дітей, які годувались груддю, становив 24 місяці при ГКІ, викликаної ешерихією; 14,32 [9,47; 18,67] місяців при ГКІ, викликаної кампілобактером; 7,36 [4; 15] місяців при ГКІ, викликаної сальмонелою та 3 (1; 5) місяці при ГКІ, викликаної шигелою.

То ж з отриманих даних ми бачимо, що наймолодша когорта дітей була у групах ГКІ, викликаних сальмонелою та шигелою, не дивлячись на те, що в обох групах більше половини дітей були на грудному вигодовуванні. Таким чином, можна зробити припущення, що грудне вигодовування краще захищає від ГКІ, викликаних вірусами та кампілобактером, ніж сальмонелою чи шигелою. В той же час, захист від ротавірусної інфекції не є достатньо надійним, на відміну від захисту, який може забезпечити вакцинація.

### *3.2.3. Епідеміологічний анамнез*

Епідеміологічний анамнез був відомий та вивчався серед 828 госпіталізованих пацієнтів, які увійшли в дослідження.

Про контакт з хворим на ГКІ заявили 23,07 % (191). Кількість хворих, які мали контакт контакту, у групі «ротавірус +» була статистично значимо вищою ($p < 0,05$), ніж в «ротавірус - » (26,90 % (99) та 20,00 % (92) відповідно). Найбільш поширеним був сімейний контакт. Дані, щодо контактів представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

*Епідеміологічний контакт у групах «ротавірус +» та «ротавірус -»*

| Місце реалізації контакту | «ротавірус -», %, n | «ротавірус +» , %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Дитячий садок | 12,20 (10) | 3,53 (3) | $p < 0,05$ |
| ЛПЗ | 2,44 (2) | 5,88 (5) | $p > 0,05$ |
| Не вказано батьками | 26,83 (22) | 27,06 (23) | $p > 0,05$ |
| Сусід | 0 | 1,18 (1) | |
| Сім’я | 58,54 (48) | 62,35 (53) | $p < 0,05$ |

Як видно з таблиці 3.2. найбільше значення в передачі ГКІ, особливо ротавірусної етіології, має сімейний контакт. Для не ротавірусних ГГЕ передача в умовах дитячих навчальних закладів (ДНЗ) мала вище значення. Натомість для пацієнтів «ротавірус +» передача інфекції в ДНЗ була на передостанньому місці.

З анамнезу відомо, що 6,78 % (25) захворівших з групи «ротавірус +» вже мали епізоди ГКІ, а у групі «ротавірус -» - 4,78 % (22),( $p > 0,05$).
При цьому у групі «ротавірус+» 2,17 % (8) дітей мали епізод ГКІ у віці до 1 року, 3,25 % (12) пацієнтів у віці 1-2 роки та 0,27 % (1) дітей у віці 2-5 років, а у групі «ротавірус -» 3,26 % (15), 1,52 % (7) та 0 % (0) відповідно.

Таким чином, беручи до уваги незначний відсоток анамнестичних даних серед госпіталізованих дітей про перенесений епізод ГКІ можна зробити

висновок, що перенесена ГКІ в анамнезі не впливає на захворюваність новим епізодом ГКІ.

Вік попереднього епізоду хвороби відповідає представленим вище даним щодо вікових особливостей при різних визначених збудниках гострих кишкових інфекцій.

Найбільше значення в передачі ротавірусної інфекції, як і інших гострих кишкових інфекцій, має тісний сімейний контакт. Визначено, що в умовах дитячих садочків ротавірусна інфекція поширюється менше, ніж ГКІ, викликані іншими збудниками (якими саме, відображено нижче).

Внутрішньолікарняне інфікування є більш значущим для ротавірусної ГКІ в порівнянні з ГКІ, викликаної іншими ентеропатогенами.

Ми також вивчили епідеміологічний анамнез окремих генотипів ротавірусних ГКІ.

Серед хворих з генотипом G1P8 про наявний епідеміологічний контакт повідомили 20 % (4), серед хворих з генотипом G2P4 – 25 % (1), серед хворих з генотипом G4P8 – 27,91 % (12) та серед хворих з генотипом G9P8 – 60 % (3).

Таблиця 3.3

*Епідеміологічний контакт у групах, відповідно до генотипу ротавірусу.*

| Місце реалізації контакту | G1P8, %, n | G2P4, %, n | G4P8, %, n | G9P8, %, n |
|---|---|---|---|---|
| Дитячий садок | 33,33 (1) | 0 | 0 | 0 |
| ЛПЗ | 0 | 100 (1) | 0 | 0 |
| Сім’я | 33,33 (1) | 0 | 80 (8) | 100 (2) |

З таблиці 3.3 ми бачимо, що як і раніше, найбільше значення мав сімейний контакт, він зустрічався у дітей з ГКІ, викликаними генотипами ротавірусу G1P8, G4P8, G9P8.

В умовах дитячого навчального закладу у третині випадків передавався G1P8, та передача G2P4 зустрічалась у лікувальних закладах. Однак

зазначимо, що найпоширеніший генотип - G4P8 не передавався ні у ЛПЗ, ні у ДНЗ.

Також ми оцінили попередній анамнез життя пацієнтів, і виявили, що 10 % (2) дітей групи генотипу G1P8, 9,09 % (4) генотипу G4P8 та 40 % (2) генотипу G9P8 вже мали в житті епізод ГКІ.

При цьому, діти які мали ротавірусну гостру кишкову інфекцію, викликану генотипом G1P8 у 10 % (2), переносили попередній епізод ГКІ у віці 1-2 роки.

Діти, які мали захворювання, викликане генотипом G4P8 ротавірусу, попередній епізод ГКІ мали у віці до року у 4,55 % (2) та у віці 1-2 роки – у 4,55 % (2).

Діти, які мали захворювання викликане генотипом G9P8, попередній епізод ГКІ мали у віці до 1 року у 20 % (1) та у віці 1-2 роки - у 20 % (1).

Отже, серед генотипового розмаїття ротавірусу найбільше значення в передачі для більшості генотипів має сімейний контакт, хоча зустрічаються й інші осередки передачі збудника.

Майже всі попередні епізоди ГКІ траплялися у віці 1-2 роки, який є найпоширенішим для інфікування різними збудниками ГКІ, тому не можна сказати, що попередній епізод ГКІ у ранньому віці сприяє інфікуванню тим чи іншим генотипом.

Оцінивши епідеміологічний анамнез інших вірусних гострих кишкових інфекцій (норовірусних та аденовірусних) ми виявили, що контакт з хворим на гострі кишкові інфекції мали 21,43 % (3) з групи аденовірусної інфекції та 47,83 % (11) з групи норовірусної інфекції. Місце реалізації вказаного контакту представлено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

*Епідеміологічний контакт у групах ГКІ, викликаної аденовірусом (АГКІ) та ГКІ, викликаної норовірусом (НГКІ)*

| Місце реалізації контакту | АГКІ, %, n | НГКІ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| ЛПЗ | 33,33 (1) | 0 | |
| Не вказано батьками | 0 | 50 (4) | |
| Сім'я | 66,67 (2) | 50 (4) | p > 0,05 |

Як видно з таблиці 3.4, гострі кишкові інфекції, викликані аденовірусом більшою мірою передавались у сім'ї та меншою в умовах лікувально-профілактичного закладу. Для половини випадків гострих кишкових інфекцій, викликаних норовірусом, також було характерно інфікування в умовах сім'ї.

За період життя 7,14 % (1) пацієнтів з ГКІ, викликаною аденовірусом, вже мали епізод ГКІ та 4,35 % (1) пацієнтів з гострою кишковою інфекцією, викликаної норовірусом. Ці епізоди трапились у дітей у віці 1 - 2 роки.

Наведені дані щодо вірусних ГКІ відповідають представленим вище і підтверджують значення сімейного контакту в передачі ГКІ та відсутність зв'язку між перенесеним раніше епізодом ГКІ та теперішним збудником гострої кишкової інфекції.

Також ми оцінили епідеміологічний анамнез дітей, у яких були виявлені бактеріальні збудники ГКІ і отримали наступні дані.

Про відомий епідеміологічний контакт із хворим на ГКІ заявляли 66,67 % (2) батьків госпіталізованих дітей з ГКІ, викликаною ешерихією; 19,35 % (6) дітей з ГКІ, викликаною кампілобактером; 33,33 % (6) дітей з ГКІ, викликаною сальмонелою. Серед госпіталізованих дітей з ГКІ, викликаною шигелою, про наявний епідеміологічний контакт батьки дітей не повідомляли. Деталі реалізації контакту в залежності від збудника представлені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

*Епідеміологічний контакт у групах ГКІ, викликаної ешерихією (ЕГКІ), ГКІ, викликаної кампілобактером (КГКІ) та ГКІ, викликаної сальмонелою (СГКІ).*

| Місце реалізації контакту | ЕГКІ, %, n | КГКІ, %, n | СГКІ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|---|
| Не вказано батьками | 0 | 33,30 (2) | 40 (2) | p > 0,05 |
| ЛПЗ | 50 (1) | 0 | 0 | p > 0,05 |
| Сім'я | 50 (1) | 66,67 (4) | 60 (3) | p > 0,05 |

Як видно з таблиці 3.5 зустрічалась внутрішньолікарняна передача ешерихії і, як і при вірусних збудниках, велике значення має передача ентеропатогенів у сімейному осередку.

Аналізуючи анамнез життя, ми отримали дані, про те що попередні епізоди ГКІ траплялися лише у двох дітей: по одному з груп, ГКІ, викликана кампілобактером (3,23 %) та сальмонелою (5,56 %). В обох випадках цей епізод траплявся на першому році життя дітей. Не дивлячись на те, що за отриманими нами даними для захворюваності на кампілобактеріоз та сальмонельоз характерний вік 1 - 2 роки, кількість випадків перенесеного раніше епізоду ГКІ при кампілобактеріозі та сальмонельозі надто мала для того, щоб шукати залежність між ранньою за віком попередньої хворобою на ГКІ та наявним нині збудником ГКІ. Можливо це стане метою наших подальших досліджень.

### *3.2.4. Преморбідний фон*

Серед госпіталізованих дітей у 567 досліджувався преморбідний фон в анамнезі та наявність супутніх гострих захворювань.

Не мали супутніх захворювань у групі «ротавірус-» - 80,83 % (253) дітей, та в групі «ротавірус+» - 87,01 % (221) дітей.

Гострі респіраторні захворювання мали 9,54 % (54) госпіталізованих дітей з проявами ГКІ, інфекцію сечовивідних шляхів – 1,06 % (6) дітей, вроджені вади розвитку - 1,79 % (10) пацієнтів, перинатальний контакт по ВІЛ-інфекції – 0,18 % (1), вітряну віспу - 0,35 % (2), хворобу Кавасакі - 0,35 % (2) та кашлюк мали 0,18 % (2) пацієнтів.

Таблиця 3.6

*Наявні супутні захворювання у групах «ротавірус -» та «ротавірус +»*

| Супутнє захворювання | «ротавірус-», %, n | «ротавірус+», %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Перинатальний контакт по ВІЛ | 0,32 (1) | 0 | |
| Інфекція сечовивідних шляхів (ІСВШ) | 0,64 (2) | 1,58 (4) | p > 0,05 |
| Гострий бронхіт | 5,12 (16) | 4,14 (8) | p > 0,05 |
| Гострі респіраторні інфекції (ГРВІ) | 3,52 (11) | 3,14 (8) | p > 0,05 |
| Гострий отит | 0,64 (2) | 0,39 (1) | p > 0,05 |
| Гострий тонзиліт | 0,64 (2) | 0 | |
| Позагоспітальна пневмонія | 1,28 (4) | 0,39 (1) | p > 0,05 |
| Вірусна екзантема, в т. ч. вузлувата еритема | 1,28 (4) | 0 | |
| Хвороба Кавасакі | 0 | 0,79 (2) | |
| Адреногенітальний синдром | 0 | 0,79 (2) | |
| Вітряна віспа | 0,64 (2) | 0 | |
| Кашлюк | 0,32 (1) | 0 | |
| Операція на кишківнику | 0,32 (1) | 0 | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |

*Продовження таблиці 3.6.*

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| Епілепсія | 0,64 (2) | | |
| Післяін'єкційний абсцес | 0,32 (1) | 0 | |
| Жовтяниця новонароджених | 0,32 (1) | 0 | |
| Затримка психомоторного рохвитку | 0,32 (1) | 0 | |
| Кіста холедоха | 0 | 0,39 (1) | |
| Трахеостравохідна нориця | 0 | 0,39 (1) | |
| Синдром Дауна | 0,32 (1) | 0 | |
| Хвороба Віллєбранда | 0 | 0,39 (1) | |
| Повторна госпіталізація | 0,64 (2) | 0 | |

Як ми бачимо з таблиці 3.6, значну частку супутньої патології займають гострі респіраторні інфекції, при чому переважають вони у групі «ротавірус-». Можливо це пов'язано з тим, що інші вірусні збудники, наприклад аденовірус, можуть викликати ураження дихальних шляхів більшою мірою, ніж ротавірус.

Превалювання інфекції сечовивідних шляхів у групі «ротавірус+» ймовірно пов'язано з вираженістю діарейного синдрому при ротавірусній інфекції, про який буде йтися у розділі 4, і висхідним шляхом інфікування.

Звертають на себе увагу 2 випадки хвороби Кавасакі при ротавірусній ГКІ. Допоки причини захворювання не встановлено, проте існують припущення, що вірусні інфекції є предикторами розвитку даного захворювання.

Затримка психомоторного розвитку та синдром Дауна є патологіями, які можуть сприяти частому інфікуванню як респіраторними збудниками, так і збудниками ГКІ через особливості поведінки.

Аналізуючи наявність супутніх захворювань у хворих з різними генотипами ротавірусу, ми виявили, що ГРВІ траплялося у 14,29 % (1) випадків при генотипі G1P8, та ІСВШ - у 5,88 % (1) випадків при генотипі G4P8.

Інфекція сечовивідних шляхів зустрічалась при найпоширенішому генотипі ротавірусу, який за нашими даними, представленими у розділі 5, характеризується вираженим діарейним синдромом.

Серед супутніх захворювань у дітей з гострими кишковими інфекціями, викликаними іншими вірусами (аденовірусом та норовірусом) були наступні. Деталі представлені в таблиці 3.7

Таблиця 3.7

*Наявні супутні захворювання у групах АГКІ та НГКІ*

| Супутні захворювання | АГКЕ, %, n | НГКЕ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Не було супутніх хвороб | 70 (7) | 94,12 (16) | $p < 0,05$ |
| Бронхіт | 20 (2) | 0 | |
| Затримка психомоторного розвитку | 10 (1) | 0 | |
| Кон’юнктивіт | 0 | 5,88 (1) | |

Як видно з даних таблиці 3.7, при норовірусній ГКІ значно рідше трапляються супутні захворювання. При аденовірусній ГКІ відмічались випадки гострого бронхіту, які можуть бути проявами аденовірусної інфекції. Затримка психомоторного розвитку може сприяти інфікуванню збудниками гострих кишкових інфекцій.

Серед супутніх захворювань у дітей з гострим гастроентеритом, викликаним бактеріальними збудниками, превалювали інфекції дихальних шляхів. Деталі представлені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

*Наявні супутні захворювання у групах АГКІ та НГКІ*

| Супутні захворювання | ЕГКІ, %, n | КГКІ, %, n | СГКІ, %, n | ШГКІ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|---|---|
| ГРВІ | 0 | 4,17 (1)* | 7,14 (1)* | 0 | p > 0,05* |
| Бронхіт | 0 | 4,17 (1) | 0 | 0 | |
| Затримка психоторного розвитку | 0 | 4,17 (1) | 0 | 0 | |
| Післяін'єкційний абсцес | 0 | 0 | 0 | 25 (1) | |
| Вітряна віспа | 0 | 0 | 0 | 25 (1) | |
| Гострий тонзліт | 0 | 4,17 (1)* | 7,14 (1)* | 0 | p > 0,05* |
| Пневмонія | 0 | 4,17 (1) | 0 | 0 | |

Примітка: * достовірна різниця у групах відсутня

Аналізуючи дані представлені в таблиці 3.8, звертає на себе увагу превалювання ураження респіраторної системи при кампілобактеріозі. Враховуючи незначну кількість спостережень, ймовірність статистичної похибки існує, але ми можемо говорити про наявність тенденції викликати респіраторні ураження при інфікуванні кампілобактеріозом.

### *3.2.5. Вивчення сезонності ротавірусної інфекції*

Враховуючи дані про те, що ротавірус є стійким до низьких температур, та дані про залежність наявності/ відсутності сезонності від економічного стану країни, ми дослідили чи залежить захворюваність на ротавірусну інфекцію від пори року в Україні.

Для цього побудували графік долі ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей в залежності від місяця року (рисунок 3.2).

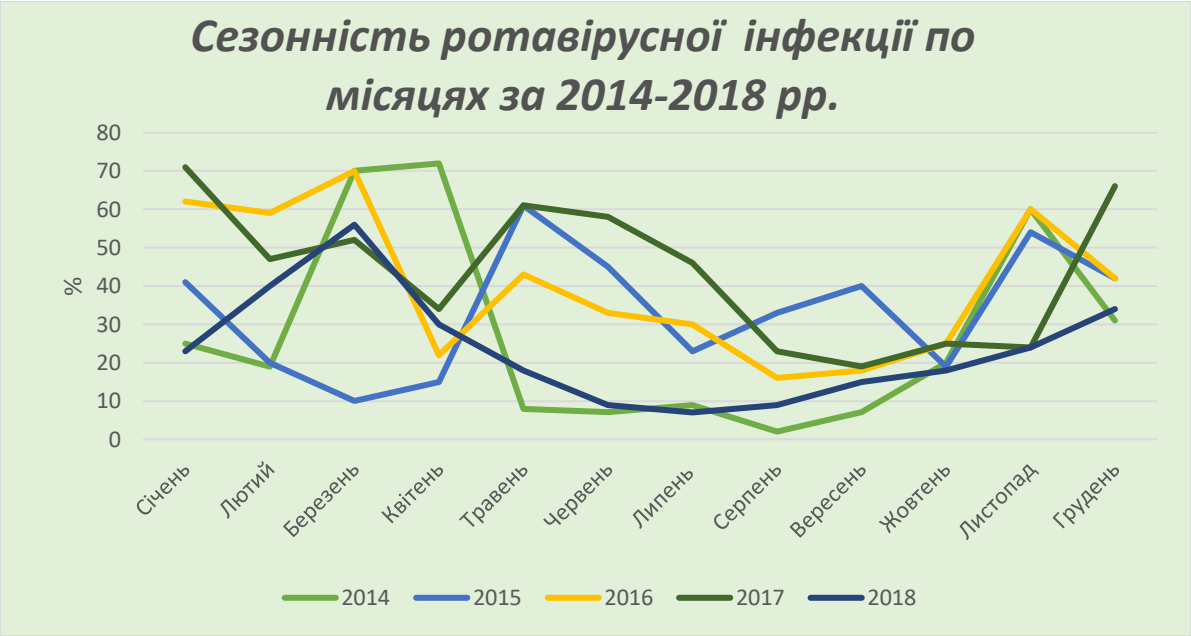



Рис.3.2. Сезонність ротавірусної інфекції на протязі 2014-2018 років.

На рисунку 3.2 ми бачимо чітке зростання випадків ротавірусного гострого гастроентериту у холодні місяці року, а саме: січень - травень, далі – зниження захворюваності більше, ніж вдвічі з червня по жовтень, і знову підйом з листопада. Тобто в Україні, так як і у деяких країнах світу для ротавірусної інфекції характерна сезонність, очевидно через кліматичний пояс, для якого характерні низькі температури з середини осені по середину весни. Дані щодо залежності між сезонністю та економічним станом країни представлені у розділі 7.

### *3.3. Вивчення впливу вакцинопрофілактики захворювання та витрат на вакцинацію і лікування в умовах приватного сектору надання медичної допомоги*

Серед дітей, які підлягали обстеженню, ми вивчали вакцинальний анамнез у 316 осіб.

Проаналізувавши вакцинальний анамнез ми виявили наступні факти. У групі дітей, які були позитивними по ротавірусу, доля вакцинованих складала 66,17 % (88), у групі яка не мала ротавірусної інфекції, але мала ГКІ, викликану іншими збудниками, вакцинованими були 87.43 % (160). Різниця між цими групами достовірна ($p < 0,05$). При чому частково вакцинованим з

усіх вакцинованих дітей в групі «ротавірус+» були - 41.07 %, а в групі «ротавірус-» - 44.59 %.

Додаткову рекомендовану вакцинацію серед усіх дітей мали 1,12 %. Одна дитина з групи «ротавірус+» мала вакцинацію від ротавірусної інфекції (моновалентною вакциною ).

Медичні протипокази до вакцинації були у 2 дітей (важка епілепсія та первинний імунодефіцит).

Ми можемо зробити припущення про те, що більш схильні до інфікування гострими кишковими інфекціями люди, котрі мають гірші санітарні умови. Також можемо, припустити, що населення, яке має незадовільні санітарні умови, може мати нижчий рівень освіти і нижчий матеріальний стан. Це, в свою чергу, може слугувати зменшенню прихильності до вакцинації через відсутність достатньої освіти або ж в умовах, коли не всі вакцини є доступними за державний кошт, через відсутність фінансової змоги провакцинувати свою дитину у приватному секторі надання медичної допомоги. Різниця в показниках вакцинації між групами з переважанням долі не вакцинованих дітей у групі «ротавірус+» пов’язана з превалюванням даного збудника над іншими збудниками ГКІ і зв’язок між невакцинованими дітьми й наявністю виявленого ротавірусу у зразку калу є опосередкованим.

Для обрахування фінансових витрат на лікування ротавірусної ГКІ і обґрунтування економічної доцільності вакцинопрофілактики ми вибрали з групи «ротавірус+» кожну десяту дитину за списком і екстраполювали дані її обстеження, лікування та тривалості перебування в лікувальному закладі з державної лікарні на лікарню приватного сектора надання медичної допомоги.

Підрахувавши витрати сім’ї на лікування ротавірусної інфекції в стаціонарі ми виявили, що в середньому вони складають 18523,54 (SD 9697,21) грн. за період перебування (дані про тривалість перебування в стаціонарі при лікування ротавірусної ГКІ представлені у розділі 4).

Вакцинація двома дозами ліцензованої в Україні вакцини від ротавірусної інфекції, включаючи дворазову консультацію педіатра перед вакцинацією, коштує 3440 грн (SD 0).

Порівнявши ці два показники, ми виявили, що витрати на лікування перевищують витрати на вакцинацію в 5,38 (SD 2,82) рази.

Представлені дані обґрунтовують економічну доцільність вакцинопрофілактики для сім'ї, а також для держави, так як витрати в державному секторі покриває не хворий (батьки хворої дитини), а держава. Дані дослідження можна екстраполювати з витрат сім'ї на витрати держави на лікування кожної хворої дитини, і не дивлячись на те, що можливо цифри будуть меншими, різниця між витратами на лікування та витратами на вакцинацію є досить значною.

***Висновки:***

1. В етіологічній структурі ГКІ лідером є ротавірус, на другомі місці - норовірус. Лідер серед бактеріальних збудників – кампілобактер - займає третє місце в загальній структурі ГКІ. Четвертому місцю відповідає саповірус, астровірус займає п'яте місце, сальмонела та аденовірус поділили між собою 6 місце в структурі, на сьомому місці – ешерихія та восьме місце посідає шигела і складає 1 %
2. Серед генотипів ротавірусу найчастіше зустрічається, G4P8, як і для сусідніх країн. Генотип, який є лідером у Європі - G1P8, у нашій країні зустрічається на другому місці, проте в деякі роки цей генотип був найбільш поширеним.
3. При оцінці факторів ризику найбільше значення має тісний сімейний контакт з хворим для всіх збудників. Передача в ДНЗ та ЛПЗ має невелике значення.
4. Грудне вигодовування - є важливим фактором захисту від ГКІ у дітей до 2 років, проте у половині випадків воно не захищає від захворювання гострою кишковою інфекцією.

5. Не дивлячись на те, що Україна відноситься до країн з нижчим за середній рівень доходу населення, сезонність ротавірусної інфекції має місце і підвищення захворюваності відбувається у холодні місяці року.
6. Вакцинопрофілактика ротавірусної інфекції є ефективним методом профілактики і для нашої країни є актуальною й економічно обґрунтованою.

*Основні результати даного розділу дослідження представлені у наступних публікаціях:*

Тесленко М.Ю. Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника. Сучасна педіатрія.Україна. 2021;1(113):22-7.

# РОЗДІЛ 4.
# ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ У ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАГАЛЬНОПРИЙНЯТИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ.

## *4.1. Особливості клінічного перебігу гастроентериту ротавірусної етіології у дітей до 5 років та оцінка тяжкості перебігу за бальною шкалою Везикарі*

Серед 975 обстежених дітей, позитивних на ротавірус було 458 (46,83 % пацієнтів).

Ми провели оцінку різноманітних клінічних проявів хвороби, порівнюючи прояви ротавірусної гострої кишкової інфекції з гострими кишковими інфекціями не ротавірусної етіології. Було проаналізовано початкові прояви хвороби у 609 дітей. Подробиці представлені в таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1

*Порівняння особливостей початку клінічних проявів у групах «ротавірус +», та «ротавірус -».*

| Симптом, з якого почалось захворювання, | «ротавірус+», %, n | «ротавірус -», %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Діарея | 50,90 (141) | 65,06 (216) | $p < 0,05$ |
| Блювота | 47,29 (131) | 25,60 (85) | $p < 0,05$ |
| Лихоманка | 1,81 (5) | 9,34 (31) | $p < 0,05$ |

Як представлено в таблиці 4.1.1, захворювання у більшості випадків починалось з діареї, проте частота початку хвороби з блювоти була значно вищою у групі «ротавірус +», ніж в «ротавірус-». Початок ГГЕ з лихоманки зустрічався частіше у групі «ротавірус-». Ми оцінили тривалість проявів до поступлення в стаціонар. Виявлено, що тривалість симптомів до госпіталізації була такою, що діти поступали при гострій кишковій інфекції у групі

«ротавірус -», на 1 [1;2] день діареї, на 1 [1;2] день лихоманки та на 1 [0;1] день блювоти.

При «ротавірус +» кишковій інфекції діти поступали в 1 [1;2] день від початку діареї, на 1 [1;2] на день лихоманки та на 1 [1;1] день блювоти. Ми не виявили статистично значимої різниці в тривалості періоду від початку клінічних проявів до госпіталізації, $p > 0,05$. Проте ми бачимо, що всі діти були госпіталізовані в першу добу хвороби, тобто батьки дитини сприймали прояви захворювання такими, що є загрозливими для життя.

Інтенсивність симптомів на початку та у період розпалу захворювання мала відмінності між групами «ротавірус+» та «ротавірус-», деталі відображено в таблиці 4.1.2.

Таблиця 4.1.2

*Порівняння середніх значень клінічних проявів на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування у групах «ротавірус+» та «ротавірус-».*

| Наявність/ відсутність ротавірусу<br>Клінічні прояви | | «ротавірус + » Me, IQR [25; 75] | «ротавірус - » Me, IQR [25; 75] | p - value |
|---|---|---|---|---|
| До госпіталізації | Температура: значення, $^0$C | 38 [37,6; 38,7] | 38 [37,2; 38,7] | p > 0,05 |
| | Температура: тривалість до поступлення, дні | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | p > 0,05 |
| | Блювота: кратність епізодів, разів за добу | 5 [3; 7] | 2 [0; 5] | p < 0,05 |
| | Блювота: тривалість, дні | 1 [1; 4] | 1 [0; 1] | p > 0,05 |
| | Діарея: кратність епізодів, разів за добу | 5 [3; 8] | 5 [3; 7] | p > 0,05 |
| | Діарея: тривалість, дні | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | p > 0,05 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

*Продовження таблиці 4.1.2*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| В стаціонарі | Температура: максимальне значення, $^0$C | 38,5 [37,8; 39] | 38 [36,6; 39] | $p < 0,05$ |
| | Блювота: кратність епізодів, разів за добу | 2 [2; 3] | 2 [1; 3] | $p > 0,05$ |
| | Діарея: кратність епізодів, разів за добу | 6 [4; 10] | 5 [3; 8] | $p > 0,05$ |
| Загальна тривалість | Лихоманка, днів | 3 [3; 4] | 3 [3; 4] | $p > 0,05$ |
| | Блювота, днів | 2 [1; 3] | 2 [1; 3] | $p > 0,05$ |
| | Діарея, днів | 6 [5; 8] | 6 [4,5; 8] | $p > 0,05$ |
| | Тривалість госпіталізації, днів | 3 [2; 4] | 3 [2; 4] | $p > 0,05$ |

Як видно з таблиці 4.1.2 відмінності в клінічних проявах групами «ротавірус+» та «ротавірус-» спостерігались, як на амбулаторному етапі, так і в період перебування в стаціонарі.

Для початкових проявів ротавірусної інфекції на амбулаторному етапі хвороби, окрім діареї, велике значення має інтенсивність і частота блювоти.

Явища дисфункції шлунково-кишкового тракту (блювоти та діарея) з’являються одночасно і мають виражену інтенсивність, що робить початок хвороби блискавичним, а не поступовим, як це може бути у групі «ротавірус-». Такі особливості розпалу ротавірусної інфекції роблять неможливою проведення оральної регідратації у домашніх умовах, що сприяє госпіталізації у першу добу хвороби.

У групі «ротавірус -» такими факторами, що сприяли швидкій госпіталізації в першу добу хвороби, були діарея та лихоманка.

На стаціонарному етапі частота блювоти між групами вирівнялась, але вона все рівно мала місце не дивлячись на те, що всім дітям, які мали на момент госпіталізації блювоту, парентерально вводився протиблювотний препарат. Хоча ротавірусна інфекція у меншій кількості випадків на початку

хвороби мала лихоманку, на стаціонарному етапі температурні значення при ротавірусній гострій кишковій інфекції були значно вищими ($p < 0,05$). Кратність епізодів розрідженого стулу на добу у групі «ротавірус+» теж перевищувала, проте без достовірних відмінностей ($p > 0,05$). По тривалості основних симптомів гострого гастроентериту ми не виявили різниці у групах.

Отже, ми виявили, що ротавірусна інфекція має блискавичний початок, на відміну від інших збудників ГКІ та не менш інтенсивний подальший перебіг хвороби, що робить її досить виснажливою, за рахунок вираженої дисфункції шлунково-кишкового тракту та фебрильної лихоманки.

Окрім того, ми аналізували консистенцію випорожнень та наявність патологічних домішок. При ротавірусному ГГЕ водянисті випорожнення траплялись у 36,86 % (136), а кашкоподібні - у 63,14 % (233), при не ротавірусному ГГЕ 22,39 % (103) та 77,61 % (357) відповідно. Різниця в обох групах достовірна ($p < 0,05$). Дані результати відповідать загальновідомим.

Існує думка, що вірусні діареї не викликають гемоколіту. Ми в даному дослідженні отримали протилежні результати.

При ротавірусному ГГЕ у 11,62 % (43) зустрічали патологічні домішки у стулі. А саме, кров зустрічалась у 1,9 % (7), слиз – у 7,05 % (26), кров та слиз – у 2,71 % (10), таким чином гемоколіт зустрічався у 4,61 % (7) пацієнтів з ротавірусною інфекцією.

При не ротавірусному ГГЕ у 22,18 % (102) були наявні патологічні домішки у випорожненнях, з них кров зустрічалась у 6,09 % (28), слиз та кров у 7,61 % (35) та слиз – у 8,48 % (39) дітей. Отже, гемоколіт зустрічався у 13,7 % (63) пацієнтів. Різниця по даних показниках була достовірною ($p < 0,05$).

Ми проаналізували наявність таких клінічних симптомів, як здуття живота, біль в животі, потреба в консультації хірурга, хірургічному лікуванні, судоми, нежить, гіперемія зіву, кашель, отит в залежності від наявності або відсутності ротавірусної інфекції.

Результати наявності вище описаних симптомів представлено в таблиці 4.1.3:

Таблиця 4.1.3

*Порівняння клінічних проявів, представлених якісними даними*

| Клінічний прояв хвороби | «ротавірус - », %, n | «ротавірус +», %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Здуття живота | 48,48 % (233) | 58,81 % (217) | p < 0,05 |
| Біль в животі | 60,00 % (276) | 69,92 % (258) | p < 0,05 |
| Потреба у консультації хірурга | 3,04 % (14) | 2,44 % (9) | p > 0,05 |
| Хірургічне втручання | 0.22 % (1) | 0.54 % (2) | p > 0,05 |
| Судоми | 3,04 % (14) | 0.54 % (2) | p < 0,05 |
| Відмова від їжі | 98,48 % (453) | 97,83 % (361) | p > 0,05 |
| Зниження рухової активності | 76,09 % (350) | 85,37 % (315) | p < 0,05 |
| Зміна свідомості | 3,26 % (15) | 1,08 % (4) | p < 0,05 |
| Гіперемія глотки | 56,09 % (258) | 59,62 % (220) | p > 0,05 |
| Кашель | 18,91 % (87) | 18,70 % (69) | p > 0,05 |
| Нежить | 13,91 % (64) | 12,74 % (47) | p > 0,05 |
| Отит | 1,44 % (5) | 1,30 % (3) | p > 0,05 |

Як ми бачимо з таблиці 4.1.3, для ротавірусного ГГЕ з достовірною різницею більш характерні такі прояви, як здуття живота, біль в животі, зниження рухової активності, в той час, як для групи не ротавірусного ГГЕ достовірно більш характерні судоми та зміна свідомості. Ми досліджували різні не кишкові прояви ротавірусної інфекції через те, що думки авторів різняться з приводу наявності або відсутності позакишкових проявів, лімітованої запальної відповіді, та здатності ротавірусу викликати порушення свідомості. [62, 71, 123, 137]. Не дивлячись на відсутність достовірно значущої різниці, ми бачимо, що ротавірусний ГГЕ здатен стимулювати такі прояви, які можуть бути причиною хірургічного втручання.

Також ми аналізували показники лейкограми у обох групах і отримали наступні результати, представлені за допомогою Me [IQR 25; 75]. Лейкоцити у групі «ротавірус+» - 7,2 [5,4; 8,6] × $10^9$/л, у групі «ротавірус-» - 7,4 [5,6; 9,4] × $10^9$/л. Дані лейкограми при ротавірусному ГГЕ виглядали наступним чином:

палочкоядерні нейтрофіли – 3 [2; 6] %, сегментоядерні – 56 [44; 65] %, еозинофіли – 2 [1; 3] %, базофіли – 1 [1; 1] %, лімфоцити – 36 [27; 47] %, моноцити – 2 [1; 4] %. При не ротавірусному ГГЕ лейкограма мала наступний вигляд: палочкоядерні нейтрофіли – 3 [1; 6] %, сегментоядерні – 56 [45; 65] %, еозинофіли – 2 [1; 3] %, базофіли – 1 [1; 1] %, лімфоцити – 36 [27; 47] %, моноцити – 2 [1; 3] %. Різниця по групам не була достовірною. Нейтрофільний зсув формули вліво спостерігався у 18,48 % випадків ротавірусного гастроентериту. Тобто дані загального аналізу крові не дозволяють достовірно від диференціювати наявність або відсутність ротавірусної інфекції у дитини .

Дегідратація є одним із найважчих ускладнень хвороби .

Дані ступеней дегідратації представлені у таблиці 4.1.4.

Таблиця 4.1.4

*Порівняння ступеней дегідратації.*

| Ступені дегідратації | «ротавірус-» ,%, n | «ротавірус+» ,%, n | p - value |
|---|---|---|---|
| 1 | 69,42 (361) | 51,97 (238) | $p < 0,05$ |
| 2 | 28,65 (149) | 40,17 (184) | $p < 0,05$ |
| 3 | 1,92 (10) | 7,86 (36) | $p < 0,05$ |

З таблиці 4.1.4 ми бачимо, що для ротавірусного гастроентериту достовірно більш характерні дегідратація другого та третього ступеня, в той час як в групі «ротавірус-» близько 2/3 випадків приходились на дегідратацію першого ступеня. Такий великий відсоток зневоднення важкої та середньоважкої дегідратації при ротавірусній виникає внаслідок різкого початку хвороби і виражених проявів блювоти та діареї. Це вкотре змушує задуматись про найбільш ефективний спосіб профілактики – вакцинопрофілактику.

Далі, з метою обґрунтування вакцинопрофілактики, ми провели оцінку важкості перебігу ГГЕ за шкалою Везикарі, згідно якої важким перебігом є той, що набирає за сумою балів 11 та більше. Було підраховано, що в середньому всі діти, які госпіталізувались в лікарню мали важкий перебіг,

проте перебіг ротавірусного ГГЕ був достовірно важчим. Середня кількість балів для «ротавірус+» ГГЕ складала 14 (12; 16) балів, а для «ротавірус-» ГГЕ – 12 (10; 14) балів, $p < 0,05$.

Деталі бальної оцінки важкості клінічних проявів за шкалою Везикарі ротавірусного гастроентериту представлені в таблиці 4.1.5.

Таблиця 4.1.5

*Характеристика симптомів за бальною шкалою Везикарі при ротавірусній ГКІ*

| Симптоми | Бали за Везикарі (кількість дітей) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | | 2 | | 3 | |
| | % | Абс. | % | Абс | % | Абс |
| *Діарея* | | | | | | |
| Максимальна частота випорожнень за добу | 8,69 | 8 | 35,87 | 33 | 55,43 | 51 |
| Тривалість діареї (дні) | 13,04 | 12 | 13,04 | 12 | 73,91 | 68 |
| *Блювота* | | | | | | |
| Максимальна кількість епізодів блювоти за день | 2,17 | 2 | 42,39 | 39 | 42,39 | 39 |
| Тривалість блювоти (дні) | 54,35 | 50 | 19,57 | 18 | 13,04 | 12 |
| Температура | 35,20 | 32 | 19,78 | 18 | 23,08 | 21 |
| Дегідратація | Не виділяють | - | 69,33 | 64 | 30,77 | 28 |
| Лікування | Регідратація -0 | - | Госпіталізація 100% | 92 | - | - |

Аналізуючи прояви захворювання за бальною шкалою тяжкості ротавірусної інфекції Везикарі (таблиця 4.1.5) варто зазначити, що такі прояви як тривалість, частота діареї та частота блювоти відповідала найбільшій кількості балів і відповідно ці прояви характеризувались як важкі. Тривалість блювоти була ближче до легкої, але ймовірно через те, що при поступленні всім дітям з цим симптомом парентерально вводились протиблювотні засоби,

що таким чином сприятливо впливало на проведення регідратації та швидкому відновленню втрачених рідини та електролітів. Ймовірно, завдяки активному проведенню оральної регідратації дві третини госпіталізованих дітей не мали ознак дегідратації 3 ступеня.

За даними дослідження серед обстежених дітей майже третина мала температуру до 38,4 $^0$С, та майже четверта частина обстежуваних мала високу лихоманку, що дорівнювала 39 $^0$С і вище.

Дослідивши це питання більш детально і порівнявши долю ступеней важкості у перебігу ГГЕ ротавірусної та не ротавірусної етіологій ми отримали наступні дані, представлені у таблиці 4.1.6.

Таблиця 4.1.6

*Порівняння ступеней важкості за шкалою Везикарі у перебігу ГГЕ ротавірусної та не ротавірусної етіологій*

| Важкість за Везикарі | «ротавірус-», %, n | «ротавірус+», %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Легка | 1,54 (8) | 0,44 (2) | $p < 0,05$ |
| Середня | 34,04 (177) | 16,38 (75) | $p < 0,05$ |
| Важка | 64,42 (335) | 83,19 (381) | $p < 0,05$ |

Як видно з таблиці 4.1.6, у групі «ротавірус-» майже половину випадків складали легкі та середні відносно важкості за шкалою Везикарі, проте у групі «ротавірус+» легкої ступені перебігу практично не було. Перебіг середньої важкості ставався у кожної шостої дитини, яка мала ротавірусний ГГЕ. Натомість значно превалювала важка ступінь перебігу ГГЕ .

Всебічно проаналізувавши особливості важкості клінічних проявів ротавірусної інфекції за шкалою Везикарі серед госпіталізованих дітей з симптомами ГКІ можна зробити наступне заключення.

Ротавірусна інфекція має статистично значимо важчий перебіг за шкалою Везикарі, який обумовлений важким зневодненням головним чином за рахунок частих епізодів блювоти, яка потребує неодноразових парентеральних введень антиеметиків, та діареї. Важкий та виснажливий

перебіг через виражену дисфункцію ШКТ, потреба у постійному ретельному догляді за хворою дитиною і, як наслідок, потреба у пропусках робочого часу батьками дитини (в тому числі виплати по листам тимчасової непрацездатності по догляду за дитиною) обумовлюють необхідність проведення максимально ефективних засобів профілактики ротавірусної інфекції.

### *4.2. Вплив засобів симптоматичного лікування на тривалість та важкість симптомів захворювання*

Серед лікувальних препаратів, які діти отримували амбулаторно за призначенням педіатра були: ніфуроксазид у 17,5 % та сорбенти у 20,41 %, біопрепарати в 55,22 %, розчини для оральної регідратації (ОРС) - 37,83 %.

Як було описано вище, значна кількість випадків гострих кишкових інфекцій починалась з діареї або ж мала її у період розпалу захворювання.

Через блювоту групі «ротавірус+» необхідність застосування антиеметиків складала 65,64 % (149), з них ондансетрон вводився у 60,35 % (137), а метоклопрамід у 5,29 % (12). У групі «ротавірус-» антиеметики вводились у 38,91 % (107), з них ондансетрон у 35,64 % (98), а метоклопрамід у 3,27 % (9). Різниця у групах достовірна ($p < 0,05$). Повторна блювота в стаціонарі спостерігалась у 11,24 % (37) випадків при не ротавірусному ГГЕ та у 21,66 % (60) дітей у групі ротавірусного ГГЕ ($p < 0,05$). За кратністю епізодів блювоти під час перебування в стаціонарі, як ми бачимо з таблиці 4.1, різниці не було. Цікаво, що потреба у повторному введенні (у стаціонарі) ондансетрону теж мала достовірну різницю ($p < 0,05$), і складала у групі «ротавірус+» 22,41 % (39), а у групі «ротавірус-» - 9,11 % (25). Така не відповідність пов’язана з тим, що хоча тривалість блювоти в обох групах і становила в середньому по 2 [1; 3] дні, доля ти, хто мав блювоту тривалістю три дні становила у групі «ротавірус+» становила 26,86 % (123), а у групі «ротавірус-» - 19,42 % (101), при $p < 0,05$. Значуща різниція у застосуванні антиеметиків пов’язана з більш вираженою блювотою у групі «ротавірус+», яка погано купується одноразовим введенням антиеметиків як на

амбулаторному етапі, так і в стаціонарі. Введення того чи іншого протиблювотного препарату залежало від наявності його в лікарні та безпеки для пацієнта (метаклопрамід вводився лише за відсутності ондансетрону). Ми не спостерігали побічних дій, таких як (екстрапірамідні розлади, паркінсонізм, дискінезії, сонливість, тривожність) на введення цих протиблювотних препаратів.

На етапі госпітального лікування всі діти отримували ОРС, діти зі зневодненням 2 та 3 ступеня отримували внутрішньовенну регідратацію глюкозо-сольовими розчинами. Загалом інфузійної терапії потребували 38,75 % (379) пацієнтів, з них у групі «ротавірус+» потреба у внутрішньовенній регідратації була статистично значимо вищою, як це описано *у розділі 4.1.*

Використовувались наступні інфузійні розчини:

1. 0,9 % натрія хлорид – у 20,06 % (125) всіх випадків. У групі «ротавірус+» - 24,91 % (72) випадків, у групі «ротавірус-» - 15,87 % (53) випадків, ($p < 0,05$);
2. 5% глюкоза – у 34,60 % (219) всіх випадків госпіталізованих. У групі «ротавірус +» у 43,54 % (128) дітей, у групі «ротавірус-» - 26,84 % (91) хворих, ($p < 0,05$);
3. розчин Рінгера – у 32,15 % (209) всіх випадків. У групі «ротавірус+» - 41,55 % (123) дітей, у групі «ротавірус-» - 25,37 (86) хворих, ($p < 0,05$);
4. ксилат – у 18,11 % (113) всіх випадків госпіталізованих та підлягаючих дослідженню. У групі «ротавірус+» - 22,22 % (64) дітей, у групі «ротавірус-» - 14,58 % (49) хворих, ($p < 0,05$);
5. реосорбілакт – у 0,16 % (1) всіх випадків (з групи «ротавірус-» 0,3 % (1)).

Тривалість інфузії також не залежала від наявності чи відсутності ротавірусної інфекції у дитини: «ротавірус+» 0 [0; 1] дні, «ротавірус-» - 0 [0; 1] дні.

Для кращої наглядності при представленні даних у вигляді середнього (N) та стандартного відхилення (±n) у групі «ротавірус+» - тривалість складала N = 0,68 (n ± 0,99) доби, а групі «ротавірус-» - 0,42 ( ± 0,9) дні, при ($p < 0,05$);

Як відомо, інфузійна терапія для лікування дегідратації внаслідок гострих кишкових інфекцій має складатися з глюкозо - сольових розчинів. Пріоритетними серед таких за рекомендаціями IDSA, ESPGHAN, Наказ МОЗ № 803 є розчин натрію хлориду 0,9%, розчин глюкози 5%, розчини Рінгера та Рінгера-лактат [11, 74, 78, 142]

Згідно з отриманими нами даними, у більшості випадків проведення інфузійної терапії виконувалось згідно міжнародних та національних рекомендацій. За результатами дослідження потреба у внутрішньовенній регідратації серед ротавірусних ГКІ була значно вищою і великою мірою за рахунок вираженої блювоти, в той час як інтенсивність діарейного синдрому була співрозмірною у групах «ротавірус+» та «ротавірус-», тобто важкість стану ротавірусного ГГЕ обумовлена не тільки діареєю, як описано у більшості досліджень, а інтенсивністю блювоти, яка унеможливлює проведення ефективної оральної регідратації.

Ми оцінили дані 828 дітей щодо застосування антибактеріальних препаратів при стаціонарному лікуванні ГГЕ.

Антибактеріальні препарати застосовувались у 21 % (175), при «ротавірус +» ці препарати мали місце у 14,63 % (54), а при «ротавірус-» – у 26,36 % (121), ($p < 0,05$). Серед застосовуваних антибактеріальних препаратів у групі «ротавірус+» були наступні: азитроміцин – 42,59 % (23); цефалоспорини 3 покоління 51,85 % (28), азитроміцин з переходом на ципрофлоксацин - 3,7 % (2), ципрофлоксацин 1,85 % (1). В 40,74 % (22) випадків застосування антибіотика було обумовлено бактеріальною мікст-інфекцією, з них у 24,07 % (13) хворі з ротавірусом мали мікст з бактеріальними кишковими збудниками, у 5,56 % (3) ротавірусний ГГЕ поєднувався з інфекцією сечовивідних шляхів, у 11,11 % (6) поєднувався з ГРЗ. У 1,85 % (1) антибіотик застосовувався в процесі діагностики хвороби Кавасакі.

В інших випадках - 9,25 % (5) - застосування антибіотика обумовлене було гемоколітом з високою лихоманкою. У 51,85 % (26) ротавірусних гострих

кишкових інфекцій антибактеріальний препарат призначався по невиявленим причинам.

Отримання таких результатів застосування антибактеріальних препаратів стало невтішною звісткою. Ми пов'язуємо такий високий відсоток необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів з вираженою важкістю перебігу, який схожий клінічно з бактеріальним ГГЕ, особливо у випадках гемоколіту, а також з відсутністю достатньої кількості швидких тестів діагностики збудників ГКІ.

Ми вважаємо, що введення вакцинопрофілактики опосередковано вплине на раціональне застосування антибактеріальних препаратів шляхом зниження кількості важких випадків ротавірусного ГГЕ, які можуть бути схожими клінічно з бактеріальним ГГЕ.

Антибактеріальні препарати з групи «ротавірус-» детально розглянуті у розділі 6.

Ад'ювантна терапія ГКІ включала застосування пробіотиків. Проаналізовано 805 випадків ГКІ, на предмет прийому різних видів пробіотиків госпіталізованими дітьми. Діти з ротавірусною ГКІ отримували пробіотик в 95,66 % (330), діти з ГГЕ не ротавірусної етіології отримували пробіотики в 95,00 % (437). Детально застосування пробіотиків представлено в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

*Частота застосування різних за назвою та складом пробіотиків та пребіотиків у групах «ротавірус+» та «ротавірус-»*

| Назва пробіотика | «ротавірус-», %, n | «ротавірус+», %, n | Загалом, %, n |
|---|---|---|---|
| LGG | 2,52 (9) | 4,53 (13) | 3,42 (22) |
| L.casei, LGG, L.bulgaricus, L.acidoph.,Str.thermoph.,B. breve | 2,98 (13) | 2,26 (4) | 2,66 (17) |
| Bacillus subtilis | | 1,13 (4) | 0,51 (4) |
| B. subtilis, B. licheniformis | 0,69 (3) | 0,28 (1) | 0,51 (4) |
| L. reuteri | 57,89 (253) | 59,21 (209) | 58,48 (462) |
| 1 | 2 | 3 | 4 |

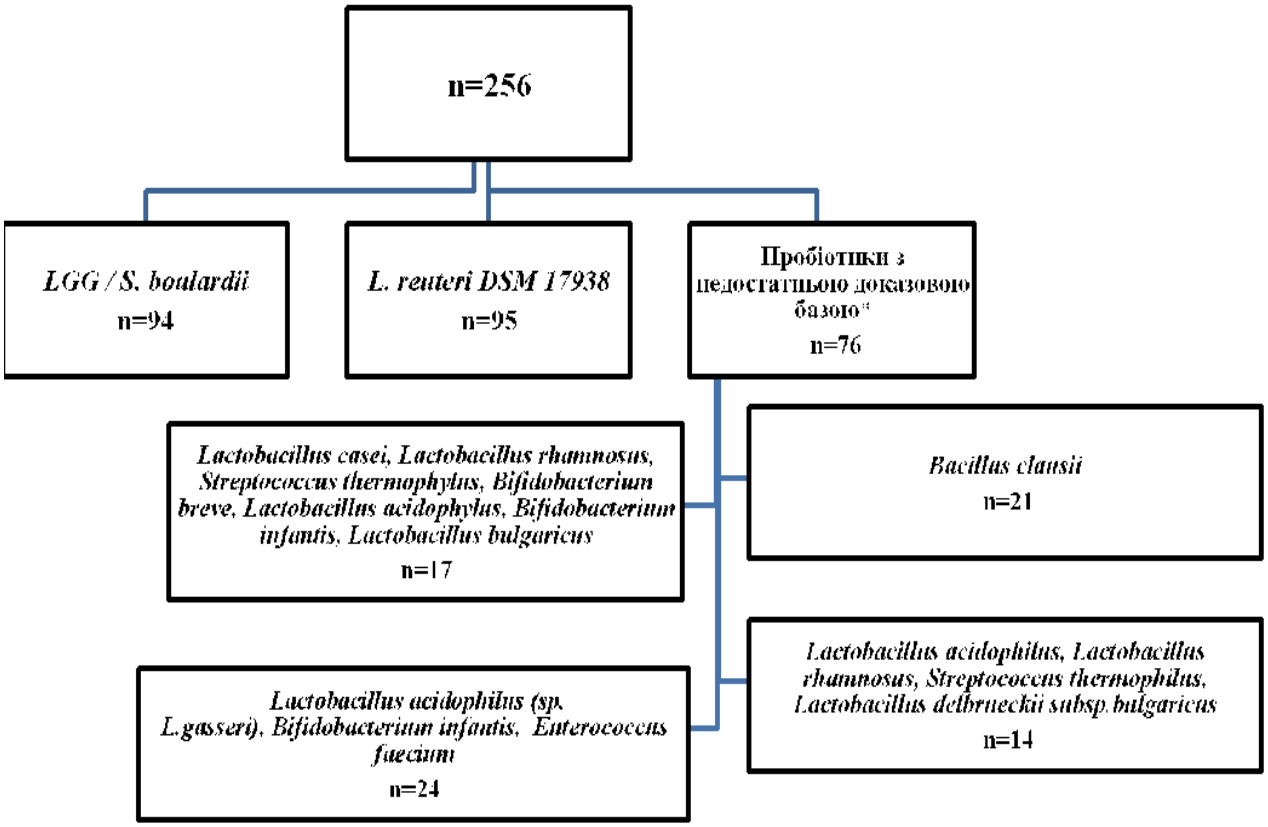
*Продовження таблиці 4.2.1.*

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| B. bifidum | 0,23 (1) | 0 | 0,13 (1) |
| Bacillus clausii | 6,64 (29) | 5,10 (18) | 5,95 (47) |
| S. boulardii | 24,71 (106) | 21,82 (61) | 23,17 (167) |
| Лактулоза | 0,23 (1) | 0,23 (4) | 0,25 (5) |
| L.acidophilus, B. infantis, E. faecium | 1,83 (10) | 3,97 (14) | 2,78 (24) |
| L.acidophilus, L.rhamnosus, Str. thermophilus, L. delbrueckii subsp. bulgaricus | 2,75 (12) | 1,42 (2) | 2,15 (14) |
| Загалом | 100 (437) | 100 (330) | 100 (767) |

Як видно з таблиці 4.2.1, за роки спостереження в якості ад'ювантної терапії ГГЕ застосовувалося багато пробіотичних препаратів.

Найбільш застосовуваними пробіотиками були L. reuteri - 58,88 % та S. boulardii – 23,17 %. Діти отримували пробіотики відповідно до інструкції до препарату. Вибір пробіотичного препарату був випадковим і залежав від наявності того чи іншого препарату на момент госпіталізації дитини у стаціонар.

Серед них ті, які мають сильну рекомендацію з помірним рівнем доказовості (Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) та Saccharomyces boulardii) та слабку рекомендацію з низьким рівнем доказовості (L. reuteri) за даними ESPGHAN [80, 157], а також ті, які не мають достатньої доказової бази, щодо їх ефективності, проте достатньо популярні на фармацевтичному ринку України. Ми проаналізували вплив пробіотиків з різним ступенем доказовості на перебіг симптомів ГКІ. Для цього аналізу ми розділили пробіотики на групи, а серед найбільш часто застосованих штамів проведена рандомізація з метою зручності порівння вибірок (у групі Saccharomyces boulardii та Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) включався кожен другий випадок застосування препарату, у групі L. reuteri – кожен п'ятий, у групі Bacillus clausii - кожен другий). Деталі наведені на рис. 4.2.1.




*- згідно рекомендації ESPGHAN 2014.

n - кількість дітей в групі, які отримували визначений вид пробіотика.

***Рис. 4.2.1.*** Розподіл груп спостереження в залежності від пробіотичного препарату, який діти приймали при лікування ГКІ.

В першу чергу було проведено порівняння клінічних показників у групі дітей, які отримували біопрепарати з різною доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014).

Дані порівняння впливу пробіотиків з наявною різною доказовою базою відображено в таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

*Порівняльна характеристика клінічних показників у дітей, які отримували біопрепарати з різною доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014)*

| Вид пробіотика | Кількість епізодів рідких випорожнень на добу (Me [IQR]) | Тривалість госпіталізації, днів (Me, [IQR]) | Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, [IQR]) |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |

*Продовження таблиці 4.2.2.*

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| LGG / S. boulardii (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості), n = 94 | 5,0 [4; 9] | 3,0 [2; 4] | 7,0 [5; 8] |
| L. reuteri DSM 17938 (низька рекомендація, низький рівень доказовості), n = 95 | 6,5 [4; 10] | 3,0 [2; 4] | 6,0 [4; 8] |
| p - value | p > 0,05 | p > 0,05 | p > 0,05 |

Як видно з таблиці 4.2.2, статистично значущої різниці за всіма досліджуваними критеріями при порівнянні груп LGG / *S. boulardii* та *L. reuteri* DSM 17938 не виявлено. Тобто, незважаючи на різний ступінь доказовості, за нашими даними вказані пробіотики мають однаковий вплив на досліджувані показники (кількість епізодів діареї на добу; тривалість госпіталізації у днях; загальна тривалість діарейного синдрому у днях).

Ми порівняли вплив пробіотиків LGG/ S. Boulardii та L. reuteri DSM 17938 на перебіг ротавірусної інфекції, деталі представлені у таблиці 4.2.3.

Таблиця 4.2.3.

*Порівняльна характеристика клінічних показників ротавірусного гастроентериту у дітей, які отримували біопрепарати з різною доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014)*

| Пробіотик | Кількість епізодів рідких випорожнень на добу(Me, [IQR]) | Тривалість госпіталізації, днів(Me, [IQR]) | Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, [IQR]) |
|---|---|---|---|
| LGG / *S. boulardii*, n = 59 | 5 [4; 8] | 3 [2; 4] | 7 [6; 8] |
| *L. reuteri* DSM 17938, n = 63 | 8 [5; 12] | 4 [2; 4] | 7 [5; 10] |
| p - value | p < 0,05 | p > 0,05 | p > 0,05 |

Дані таблиці 4.2.3 свідчать про значущу різницю ($p < 0,05$) у кількості епізодів рідких випорожнень при ротавірусному гастроентериті. У групі дітей, які отримували пробіотики LGG/ S. boulardii частота випорожнень була меншою, ніж у групі дітей, які в якості ад'ювантної терапії приймали L. reuteri DSM 17938. Не виявлено статистично значущої різниці щодо тривалості госпіталізації та загальної тривалості діарейного синдрому у днях.

Окрім того, ми порівняли вплив пробіотиків із сильною рекомендацією та помірним рівнем доказовості з пробіотиками, доказова база яких не достатня. Ці пробіотики, відповідно до переліку показань в інструкції, можуть призначатись при гострих діареях або гастроентеритах. Результати порівняння наведені у таблиці 4.2.4.

Таблиця 4.2.4

*Порівняння пробіотиків з доведеною ефективністю (помірний рівень доказовості, сильна рекомендація) з пробіотиками, доказова база яких не достатня (за даними ESPGHAN, 2014)*

| Пробіотик | Кількість епізодів рідких випорожнень на добу (Me, [IQR]) | Тривалість госпіталізації, днів (Me, [IQR]) | Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, [IQR]) |
|---|---|---|---|
| LGG/ S. boulardii, n = 94 | 5 [4; 9] | 3 [2; 4] | 7 [5; 8] |
| Пробіотики, доказова база яких не достатня, n = 76 | 7 [5; 10] | 4 [3; 4] | 7 [5; 8,5] |
| p - value | $p < 0,05$ | $p > 0,05$ | $p > 0,05$ |

Виявлена достовірна різниця в кількості епізодів рідких випорожнень. Частота випорожнень була значущо вищою ($p < 0,05$) у групі дітей, які отримували пробіотики з недостатньою доказовою базою, ніж в групі дітей, які отримували пробіотики з помірним рівнем доказовості та сильною рекомендацією (LGG / *S. boulardii*). Не виявлено значущої різниці щодо тривалості госпіталізації та загальної тривалості діарейного синдрому залежно від призначеного пробіотика.

У зв'язку з отриманими даними про значне зменшення кількості епізодів випорожнення при застосуванні пробіотиків з помірним рівнем доказовості та сильною рекомендацією доцільно було порівняти вплив різних видів пробіотиків, ефективність яких невідома. З цією метою було досліджено вплив пробіотиків на перебіг ГГЕ у 76 дітей, що отримували пробіотик з недостатньою доказовою базою за ESPGHAN, 2014, яких було розподілено на чотири групи: до першої групи (n = 21) віднесено пробіотик з штамом *Bacillus clausii*; до другої (n = 17) – пробіотик *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*; до третьої (n = 14) – *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophylus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophylus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus* ; до четвертої (n=24) – *Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri), Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium.* Результати наведені в таблиці 4.2.5.

Таблиця 4.2.5

*Порівняння впливу пробіотиків з недостатньою доказовою базою (за даними ESPGHAN, 2014) на перебіг симптомів гострого гастроентериту у дітей*

| Пробіотик | Кількість епізодів рідких випорожнень на добу (Me, [IQR]) | Тривалість госпіталізації, днів (Me, [IQR]) | Загальна тривалість діарейного синдрому, днів (Me, [IQR]) |
|---|---|---|---|
| 1 група | 7,0 [5; 10] | 3,0 [2; 5] | 6,0 [5; 9] |
| 2 група | 8 [5; 12] | 3,0 [3; 4] | 6,0 [5; 9] |
| 3 група | 10 [3; 10]* | 4,5 [3; 6] | 8 [6; 11] |
| 4 група | 7 [5; 8] | 3 [3; 4] | 7 [6; 8] |
| p - value | p < 0,05 | p > 0,05 | p > 0,05 |

*Примітка*: * різниця з 1, 2 та 4 групами.

Як видно з таблиці 4.2.5, тривалість госпіталізації та загальна тривалість діарейного синдрому суттєво не відрізнялись у групах. Найбільша частота випорожнень відмічалась у групі, де діти отримували мультипробіотик з наступним складом: *Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus*

*thermophylus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophylus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus*. Відмінності щодо частоти епізодів рідких випорожнень виявились значущими ($p < 0,05$).

За даними літератури, Bacillus clausii – пробіотик, який отримували діти першої групи, – не продемонстрував ефективності в плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні [35].

Так, Canani та співавт. вивчали ефективність Bacillus clausii серед дітей з гострим гастроентеритом віком до 36 місяців, які відвідували сімейного лікаря, і не виявили різниці у тривалості діареї серед дітей, які отримали ОРС та ОРС +Bacillus clausii [35].

Щодо ефективності інших пробіотиків, які призначалися дітям другої, третьої та четвертої груп, – *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, Lactobacillus casei, Streptococcus thermophylus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophylus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri), Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium*, – теж немає достовірних даних [35].

Окрім того, у рекомендаціях Європейської асоціації дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутріціологів (ESPGHAN) 2014 року зазначено, що пробіотик Enterococcus faecium (SF 68 strain) має сильну негативну рекомендацію із низьким рівнем доказовості [35]. Enterococcus faecium входить до відомого пробіотичного препарату, але виробник в інструкції не вказує штам [5].

У дітей, які були під наглядом у нашому дослідження негативних явищ від застосування даного пробіотика не було.

Також застосовувались препарати симетикону, лактази, домперидону та рацекадотрилу. Деталі наведені в таблиці 4.2.6.

Таблиця 4.2.6

*Препарати ад'ювантної терапії (симетикон, лактаза, домперидон та рацекадотрил) застосованої у дітей з ГГЕ*

| Назва діючої речовини препарату | «ротавірус-», %, n | «ротавірус+», %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| симетикон | 9,80 (45) | 10,84 (40) | p > 0,05 |
| лактаза | 5,66 (26) | 3,26 (12) | p > 0,05 |
| рацекодотрил | 17,44 (79) | 25,34 (92) | p < 0,05 |
| домперидон | 55,81 (168) | 78,93 (191) | p < 0,05 |

Як видно з представленої таблиці 4.2.6, у групі «ротавірус+», значно вищою була частота застосування рацекадотрилу та домперидону, ймовірно це пов'язано з більш вираженими проявами дисфункції шлунково-кишкового тракту, як це зазначено вище.

Антисекреторний препарат рацекадотрил також є ад'ювантним препаратом при лікування ГКІ. Згідно з клінічними настановами, рацекадотрил може використовуватись як додаткова терапія при ГКІ, рівень доказовості II, B (слабка рекомендація, низька якість доказових даних) [20]. Середня тривалість застосування препарату рацекадотрил у всіх дітей, які його отримували незалежно від частоти стулу та перебували на стаціонарному лікування у групі «ротавірус+» становила 3 [2; 4] дні, а у групі «ротавірус-» складала 3,5 [3; 4] дні. Різницю при цьому не можна назвати статистично значущою (p = 0,05).

При застосуванні у лікуванні препарату рацекадотрилу відмічались деякі побічні реакції у 7,69 % ( 9 пацієнтів із 117) з загального числа обстежених, при цьому у 9,52 % (6) у групі «ротавірус+» та у 5,56 % (3) у групі «ротавірус-». Відмічались 2 види реакції на прийом препарату: блювота, висипка. У групі «ротавірус-» блювота на прийом рацекадотрилу спостерігалась у 10,53 % (2), а у групі «ротавірус+» 30,77 % (4), висипка була у 5,26 % (1) у групі «ротавірус-» та у групі «ротавірус+» - у 15,38 % (2). Не дивлячись на те, що доля блювоти на прийом рацекадотрилу у групі «ротавірус+» є значно вищою, в попередніх результатах нашого дослідження

відображено, що для ротавірусної інфекції характерна більш виражена блювота, ніж для ГКІ не ротавірусної етіології, тому не можна вважати достовірним зв'язок наявності ротавірусної інфекції з виникненням епізодів блювоти на прийом рацекадотрилу. Висипка при прийомі рацекадотрилу зустрічалась частіше при ротавірусній інфекції, проте кількість спостережень є надто малою для проведення достовірних порівнянь.

Ми проаналізували чи впливає застосування рацекадотрилу на діарею, викликану ротавірусною інфекцією. З цією метою ми відібрали 112 дітей, які отримували рацекадотрил і мали діарею більше 10 р/ добу і проаналізували прояви діарейного синдрому в залежності від наявності або відсутності у дитини ротавірусної інфекції. Кількість дітей в першій групі становила – 58 хворих, у другій – 54. В першій групі середня кількість епізодів діареї на добу становила 13,05 [10,59; 13,52] разів на добу, тривалість госпіталізації - 4,5 [4,03- 4,89] днів та тривалість хвороби була 7,94 [7,27; 10,01] днів. У другій групі середня кількість епізодів діареї на добу становила 12,15 [11,33; 12,97] разів на добу, тривалість госпіталізації - 4 [3,44; 4,56] днів, та тривалість хвороби - 8,4 [7,4; 9,37] днів. Отже, наші дані на відміну від даних літератури [35] говорять про те, що рацекадотрил не впливає на перебіг діарейного синдрому у дітей з ГГЕ. Схожі з нашими даними виявили науковці, які досліджували вплив препарату на перебіг діареї на 120 дітях віком від 3 до 60 місяців у Кенії [21].

Домперидон не рекомендований ESPGHAN, проте рекомендований національними рекомендаціями до застосування при ГКІ [8, 80]. Тривалість лікування домперидоном у групі «ротавірус+» групі була 3 [2; 4] дні , у групі «ротавірус-» - 3 [2; 4] дні. Ми також вивчали побічні ефекти на застосування домперидону. Вони зустрічались у 2,88 % (8 дітей). У 6 дітей відмічалась блювота на прийом препарату, у 2 – алергічна висипка, 75 % і 25 % відповідно. Враховуючи те, що на препарат, який пропонувався для прийому дитині з протиблювотною метою, виникала блювота, ми схильні приєднатися до думки вчених Герхарда Лейца та ін, про відсутність позитивного впливу на епізоди

блювоти при гострих кишкових інфекціях [98]. Згідно даних дослідження опублікованого у Журналі дитячої гастроентерології та нутриціології, домперидон у низьких дозах ніяк не відрізнявся від плацебо за ефективністю у зниженні симптомів блювання та нудоти у дітей з ГГЕ. [98]

Як протиблювотний препарат для підвищення ефективності оральної регідратації та покращення якості життя пацієнта може бути використаний ондансетрон. У порівнянні з плацебо ондансетрон при блюванні у дітей з ГГЕ покращує ефективність оральної регідратації. [142]

Оцінивши вплив загальноприйнятих схем лікування на перебіг ГКІ можна узагальнити, що на додачу до регідратаціної терапії можна додавати, в якості ад'юванта, пробіотик із штамом LGG або S.boulardii при ротавірусному ГГЕ; рацекадотрил не має достовірного позитивного впливу на перебіг ГГЕ; домперидон не зменшує частоту блювоти, а напроти в деяких випадках призводить до неї; діти з ротавірусним ГГЕ частіше потребують введення протиблювотних препаратів і найкращим із них може бути ондансетрон.

***Висновки:***

1. Ротавірусна інфекція характеризується різким початком за рахунок частих епізодів блювоти та діареї, на відміну від ГКІ не ротавірусної етіології.

2. Ротавірусна інфекція може викликати гемоколіт у 4,61% випадків.

3. Ротавірусна інфекція може бути пов'язана із судомами та зміною свідомості.

4. Ротавірусна інфекція має статистично значимо важчий перебіг за шкалою Везикарі, ніж ГКІ не ротавірусної етіології, який обумовлений важким зневодненням головним чином за рахунок частих епізодів блювоти, яка потребує неодноразових парентеральних введень антиеметиків, та діареї. Важкий та виснажливий перебіг через виражену дисфункцію ШКТ, потреба у постійному ретельному догляді за хворою дитиною і, як наслідок, потреба у пропусках робочого часу обумовлюють необхідність проведення максимально ефективних засобів профілактики ротавірусної інфекції.

5. Деякі з досліджуваних пробіотиків знижують частоту випорожнень, проте не впливають на тривалість діареї та госпіталізації. Рацекадотрил не показав позитивного впливу на перебіг діареї при ГКІ у дітей. Необґрунтоване призначення антибактеріальних препаратів при ротавірусній ГКІ пов'язано із здатністю викликати подібні зміни до бактеріальних ГКІ в загальному аналізі крові та за рахунок важкого перебігу. Таке застосування антибактеріальних препаратів сприяє поширеності антибіотикорезистентності в суспільстві, а вакцинація від ротавірусної інфекції здатна її попередити.

*Наведені результати дослідження опубліковані в наступний статтях.*

1.Тесленко МЮ. (2019). Значущість пробіотиків як ад'ювантної терапії при гострих гастроентеритах у дітей віком до п'яти років. Сучасна педіатрія. Україна. 6(102): 27-32; doi 10.15574/SP.2019.102.27

2.Чернишова ЛІ., Тесленко МЮ., Радіонова НМ., Касьян ОІ. (2017). Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до 5 років на сучасному етапі. Сучасна педіатрія. Україна. 4(84):96-100; doi 10.15574/SP.2017.84.96

3.Чернишова ЛІ., Тесленко МЮ., Радіонова НМ., Демчишина ІВ., Котлік ЛВ., Садкова ОБ., Самойлович ОО., Касьян ОІ.,. Лаврюкова СЯ. (2016). Лонгітудинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках. Здоров'я дитини. 7(75):117-123; doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86736

## РОЗДІЛ 5.
## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ ВІРУСУ У ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ ТА ОЦІНКА ЗАСТОСОВУВАНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ.

### *5.1. Клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту в залежності від генотипу збудника у обстежених дітей.*

Ми проаналізували особливості клінічних проявів різних генотипів ротавірусу, які були поширені в Україні, а саме, у місті Києві в 2014-2018 роках.

Особливості початку захворювання та його подальшого перебігу в залежності від генотипу представлені у таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

*Порівняння середніх значень (Me, IQR) клінічних проявів на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування різних генотипів ротавірусної інфекції*

| Клінічні прояви | | Генотипи ротавірусу (Me [IQR 25;75]) | | | | | | | | p - value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | G1P8 | G2 NT | G2P4 | G2P8 | G3P8 | G4P8 | G9P8 | NT NT | |
| До госпіталізації | Температура, $^0$C | 38,6 [37,8; 39] | 37,65 [37,5; 37,8] | 37,8 [36,6; 38] | 38,2 | 37,8 [37,7; 39,2] | 38 [37,6; 38,6] | 37,7 [37,6; 38,4] | 38,1 | p > 0,05 |
| | Температура, дні | 1 [1;1] | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1,5 [1;2] | 0 | p > 0,05 |
| | Блювота, разів за добу | 5 [4; 6] | 2 | 4,5 [3; 6] | 3 | 4 [2; 8] | 5 [3; 6] | 4,5 [3; 6] | 3 | p > 0,05 |
| | Діарея, разів за добу | 5 [3; 6] | 0 | 4 [1; 6] | 0 | 6 | 6,5 [3; 10] | 6,5 [3; 10] | 0 | p > 0,05 |
| | Діарея, дні | 1 [1; 1,5] | 0 | 2 [1; 2] | 0 | 1 | 1 [1; 2] | 2,5 [2; 3] | 0 | p > 0,05 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |

*Продовження таблиці 5.1.1.*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| В стаціонарі | Температура, $^0$C | 38,6 [37,8;39] | 36,6 | 38,6 [36,6; 39,2] | 39,2 | 37,5 [37,2; 39,2] | 38,35 [37,6; 38,8] | 37,6 [36,6; 38,4] | 38 | p > 0,05 |
| | Діарея, разів за добу | 6 [4,5; 10] | 6 [5; 7] | 6 [3; 6] | 7 | 7 [6; 10] | 6 [4; 10] | 7 [4; 10] | 3 | p > 0,05 |
| | Повторна блюво-та, разів за добу | 3 [2; 3] | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 [1; 3] | 0 | 0 | p > 0,05 |
| Загальна тривалість, дні | Лихоманка | 4 [3; 5] | 2 [2; 2] | 3,5 [3; 4] | 4 | 3 [3; 4] | 3 [3; 4,5] | 3 [2; 6] | 4 | p > 0,05 |
| | Блювота | 2 [1; 3] | 2,5 [2; 3] | 2 [2; 3] | 3 [3; 3] | 2 [2; 3] | 2 [1; 3] | 3 [2; 3] | 1[1; 1] | p > 0,05 |
| | Діарея | 6 [5,5; 6] | 5,5 [5; 6] | 5 [4; 9] | 11 | 6 [4; 8] | 5 [4; 7] | 7 [4; 11] | 6 | p > 0,5 |
| | Тривалість госпіталізаціїї | 3 [3; 4] | 2 | 3 [2; 4] | 4 | 2 [2; 2] | 2 [2; 3] | 2 [2; 4] | 1 | p > 0,05 |

Як видно з таблиці 5.1.1, лихоманка на початку захворювання була більш вираженою при генотипах G1P8, G3P9 і діти з цими генотипами поступали в стаціонар на 1 добу тоді, як для інших генотипів був характерний поступовий початок лихоманки. Проте, під час перебування в стаціонарі лихоманка сягала високих цифр майже при всіх виявлених генотипах, окрім G2NT. При генотипі G1P8 спостерігалась найдовша лихоманка.

При генотипах G1P8 та G4P8 відмічалась найбільша частота блювоти за добу. Тривалість найменшою була у групі NTNT, всі інші генотипи мали тривалість блювоти до 3 діб включно. Проте, при генотипах G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 відмічались повторні епізоди блювоти після введення антиеметичних засобів під час перебування в стаціонарі.

Ми виявили, що найбільша кратність епізодів діареї на добу спостерігалась при генотипах G1P8, G3P8, G4P8 та G9P8, причому при генотипах G4P8 та G9P8 висока частота діареї спостерігалась з самого початку хвороби. Найдовша тривалість діареї спостерігалась при генотипах G9P8 та G2P8, проте у тривалості госпіталізації не було відмінностей між генотипами.

Також ми оцінили особливості консистенції стулу при різних генотипах та наявності патологічних домішок. Отримали наступні результати. Водянистий стул був більш характерний для генотипів G2P4, G2P8, G2NT, в той час як для G1P8, G4P8 та G9P8 був характерний кашкоподібний стул з достовірною різницею ($p < 0,05$).

Ми дослідили наявність патологічних домішок у стулі таких, як кров та слиз. Було виявлено, що патологічні домішки зустрічалися при наступних генотипах: G3P8 – слиз та кров (33,33 % (1)), G4P8 – кров (2,27 % (1)), слиз (6,82 % (3)), G9P8 – слиз (20 % (1)). Інші генотипи не мали патологічних домішок.

Наявність патологічних домішок у стулі не асоціювалось з мікст-інфекцією. Напроти, у випадках коли дитина мала мікст-інфекцію з сальмонелою, кампілобактером, аденовірусом та норовірусом це ніяк не відображалось на консистенції стулу та наявності крові у ньому. За шкалою Везикарі всі ці діти з кров'янистою діареєю мали важкий перебіг.

Якісні клінічні прояви такі, як здуття живота, біль в животі, потреба в консультації хірурга, хірургічному лікуванні, судоми, зміни свідомості, нежить, гіперемія зіву, кашель та отит представлені в таблиці 5.1.2.

Таблиця 5.1.2

*Клінічні прояви різних генотипів ротавірусу, представлені якісними даними*

| Клінічні прояви | Генотипи ротавірусу, % (n) | | | | | p - value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | G1P8 | G2P4, 8, NT | G3P8 | G4P8 | G9P8 | |
| Здуття живота | 40 (8) | 50 (3) | 66,67 (2) | 54,55 (24) | 80 (4) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

*Продовження таблиці 5.1.2.*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Біль в животі | 55 (11) | 75 (4) | 66,67 (2) | 68,18 (30) | 80 (4) | |
| Потреба у консультації хірурга | 0 | 0 | 0 | 2,27 (1) | 20 (1) | p < 0,05 |
| Судоми | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Відмова від їжі | 100 (20) | 100 (6) | 100 (3) | 97,73 (43) | 100 (5) | |
| Зниження рухової активності | 85 (17)* | 100 (6) | 66,67 (2) | 84,09 (37)* | 60 (3) | p < 0,05* |
| Зміна свідомості | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Гіперемія глотки | 60 (12) | 50 (3) | 66,67 (2) | 59,09 (26) | 40 (2) | |
| Кашель | 10 (2) | 0 | 33,33 (1) | 18,18 (8) | 0 | |
| Нежить | 10 (2) | 0 | 0 | 9,09 (4) | 0 | p > 0,05 |
| Загалом, n | 20 | 6 | 3 | 44 | 5 | 78 |

У таблиці 5.1.2 відображено, що діти, які мали ротавірусний ГГЕ з генотипами G4P8 та G9P8 достовірно частіше потребували консультації хірурга. Такі прояви, як здуття живота, болі в животі частіше спостерігались при G9P8, відмова від їжі, зниження рухової активності було більш вираженим пр генотипі G4P8, ніж при G1P8, але найбільш виражена слабкість (зниження рухової активності) відмічалась при генотипах G2.

Ми виявили, що у наших дітей кашель та нежить спостерігались при генотипах G1P8, G4P8.

У нашій роботі ми досліджували неврологічний статус пацієнтів. Жодна дитина, яка увійшла в наше дослідження не мала ні судом, ні порушення свідомості.

Ми оцінили ступінь дегідратації в залежності від генотипу ротавірусу, деталі представлені в таблиці 5.1.3.

Таблиця 5.1.3

*Ступінь зневоднення в залежності від генотипу ротавірусу*

| Ступінь зневоднен-ня | Генотипи ротавірусу, %, n | | | | | | p - value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G1P8 | G2P4, 8, NT | G3P8 | G4P8 | G9P8 | NTNT | |
| 1 | 53,57 (15) | 44,44 (4) | 40 (2) | 28,81 (34) | 57,14 (4) | 100 (1) | p > 0,05 |
| 2 | 32,14 (9) | 44,44 (4) | 60 (3) | 44,92 (53) | 42,86 (3) | 0 | p > 0,05 |
| 3 | 14,29 (4) | 11,11 (1) | 0 | 26,27 (31) | 0 | 0 | p > 0,05 |

Як представлено в таблиці 5.1.3 найбільша частка випадків з легкою дегідратацією приходилась на генотипи G1P8 та G9P8. При генотипі G4P8 спостерігалось більше випадків зневоднення другого та третього ступеня, які потребували інфузійної терапії.

У нашому дослідженні всі діти, які мали дегідратацію другого та третього ступеня отримували регідратацію оральними регідратаційними розчинами та за допомогою інфузійної терапії. Тривалість інфузійної терапії при різних генотипах складала: G1P8 – 0 [0; 1] діб, у групі G2NT –0, у групі G2P4 – 1 [0; 2] добу, у групі G2P8 – 0; G3P8 – 1 добу; у G4P8 – 0 [0; 1] діб; у групі G9P8 – 0.5 [0; 1] діб, та при генотипі NTNT – 0 діб. Тобто в середньому тривалість інфузійної терапії при всіх генотипах складала 1 добу.

З метою оцінки тяжкості клінічних проявів ротавірусного гастроентериту була застосована бальна шкала Везикарі, деталі представлені в таблиці 5.1.4.

Таблиця 5.1.4

*Ступені важкості за Шкалою Везикарі в залежності від генотипу ротавірусу*

| Ступені важкості за шкалою Везикарі | Генотипи ротавірусу | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G1P8, %, n | G2P4, P8, NT, %, n | | | G3P8, %, n | G4P8, %, n | G9P8, %, n | NT NT, %, n | p - value |
| Легка | 3,57 (1) | 0 | | | 0 | 0 | 0 | 0 | p < 0,05 |
| Середня | 14,29 (4) | 11,11 (1) | | | 0 | 13,56 (16) | 14,29 (1) | 0 | p < 0,05 |
| Важка | 82,14 (23) | 88,88 (8) | | | 100 (5) | 86,44 (102) | 85,71 (6) | 100 (1) | p > 0,05 |
| Середній бал за Везикарі, Me [IQR] | 12,5 [11; 17] | 13,5 [12; 15] | 17 | 12 [9; 15] | 14 [13; 14] | 14 [12; 17] | 14 [13; 15] | 12 | |

Проаналізувавши особливості клінічних проявів при різних генотипах за шкалою Везикарі ми побачили, що лише при генотипі G1P8 мав місце легкий перебіг (3,57 % (1)), всі інші генотипи призводили до перебігу захворювання у середній ступені важкості та у важкому. Генотипи, які були найбільш поширеними: G1P8 та G4P8, призводили до перебігу середньої важкості у 14,29 % (4) і 13,56 % (16), відповідно, та до важкого перебігу у 82,14 % (23) і 86,44 % (102), відповідно.

Також ми аналізували показники лейкограми у обох групах і отримали наступні результати представлені за допомогою Me [IQR 25;75]. Лейкоцити у групі G1P8 становили 7,45 [5,55; 8,35] × $10^9$/л, у групі G2NT – 6,6 [4,6; 8,6] × $10^9$/л, у групі G2P4 – 8,4 [4,7; 8,8] × $10^9$/л, у групі G2P8 – 7,2× $10^9$/л; G3P8 – 7,7 [5,8; 8,4] × $10^9$/л; G4P8 – 6,7 [5,4; 8] × $10^9$/л; G9P8 – 6.5 [5,4; 8,2] × $10^9$/л, NT NT – 7,8 × $10^9$/л.

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному G1P8, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 3,5 [2; 6]; сегментоядерні – 60 [54; 65];

еозинофіли – 1 [1; 2], базофіли – 1 [1; 1], лімфоцити – 32 [22; 39], моноцити – 2 [2; 5].

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному G2NT, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 3,5 [3; 4]; сегментоядерні – 47 [19; 75]; еозинофіли – 1,5 [1; 2], базофіли – 0, лімфоцити – 46,5 [18; 75], моноцити – 1,5 [1; 2].

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному G2P4, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 5 [1; 7]; сегментоядерні – 43 [19; 62]; еозинофіли – 1,5 [1; 2], базофіли – 0, лімфоцити – 42 [33; 74], моноцити – 2 [1; 8].

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному G2P8, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 0; сегментоядерні – 0; еозинофіли – 0, базофіли – 0, лімфоцити – 0, моноцити – 0.

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному G3P8, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 2 [2; 16]; сегментоядерні – 52 [41; 64]; еозинофіли – 2 [2; 2], базофіли – 0, лімфоцити – 32 [27; 54], моноцити – 3 [1; 5].

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному G4P8, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 4 [2; 6]; сегментоядерні – 54 [39; 61]; еозинофіли – 2 [1; 2], базофіли – 4,5 [0; 9], лімфоцити – 37 [31; 49], моноцити – 2 [1; 4].

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному G9P8, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 3 [1; 4]; сегментоядерні – 55 [51; 57]; еозинофіли – 1 [1; 3], базофіли – 0, лімфоцити – 47 [37; 49], моноцити – 1.

Дані лейкограми при ГГЕ, викликаному NT NT, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 1; сегментоядерні – 68; еозинофіли – 2, базофіли –0, лімфоцити – 28, моноцити – 1.

При генотипах G1P8, G3P8, G4P8 та G9P8 відмічалась тенденція до переважання нейтрофілів у загальному аналізі крові для даного віку дітей, проте різниця не є достовірною.

### *5.2. Вплив засобів симптоматичного лікування на тривалість та важкість симптомів при різних генотипах ротавірусу*

Терапія антибактеріальними препарати проводилась не у всіх випадках, очевидно через відсутність маркерів важкості стану та ймовірності бактеріальної етіології захворювання. При генотипі G1P8 застосування антибіотика відбувалося у 10 % (2), у групі G2NT – 0 %, у групі G2P4 – 0 %, у групі G2P8 – 0 %; G3P8 – 66,67 % (2); G4P8 – 9,09 % (4); G9P8 – 20 % (1), NTNT – 0 %.

Тривалість застосування антибіотиків становила 3 - 8 днів. Деталі застосування різних антибактеріальних препаратів при різних генотипах ротавірусу представлені в таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1

*Антибактеріальні препарати за назвами, які були застосовані при різних генотипах ротавірусу.*

| Антибактеріальний препарат | Генотип ротавірусу | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | G1P8, %, n | G3P8, %, n | G4P8, %, n | G9P8, %, n | p - value |
| Азитроміцин | 100 (2) | 50 (1) | 25 (1) | 100 (1) | p > 0,05 |
| Цефалоспорин | 0 | 50 (1) | 50 (2) | 0 | p > 0,05 |
| Ципрофлоксацин+азитроміцин | 0 | 0 | 25 (1) | 0 | p > 0,05 |

Як видно з таблиці 5.2.1, найбільш застосованим препаратом був азитроміцин, ципрофлоксацин застосовувався лише у однієї дитини з найчастішим генотипом ротавірусу – генотипом G4P8. Якщо припустити, що при застосуванні антибактеріальних препаратів, лікарі підозрювали бактеріальну причину хвороби, то враховуючи отримані нами дані щодо структури ГКІ, які представлено в розділі 3, азитроміцин є найбільш доцільним препаратом так, як саме від впливає на кампілобактер (який, за нашими даними, є лідером серед бактеріальних збудників, див. розділ 3), а також є дозволеним до застосування в дитячому віці.

Біопрепарати застосовувались у всіх групах в 100 %, окрім групи генотипу G4P8, де доля застосування пробіотиків складала 90,91 %. Перелік застосованих пробіотиків представлено у таблиці 5.2.2.

Таблиця 5.2.2

*Перелік пробіотиків, які застосовувались у лікуванні ГГЕ, викликаних визначеними генотипами ротавірусу.*

| Збудник<br><br>Назва пробіотику | G1 P8, %, n | G2 NT, %, n | G2 P4, P8, %, n | G3P8, %, n | G4P8, %, n | G9P8, %, n | NT NT, %, n | p - value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L.casei,LGG, Str.thermophylus,B. breve, L.acidophylus, B. longum, L.bulgaricus | 5 (1) | 0 | 0 | 0 | 7,5 (3) | 0 | 0 | p < 0,05 |
| L. reuteri | 25 (5) | 50 (1) | 75 (3) | 33,33 (1) | 50 (20) | 60 (3) | 100 (1) | p < 0,05 |
| Bacillus clausii | 0 | 50 (1) | 0 | 0 | 0 | 20 (1) | 0 | p < 0,05 |
| S.boulardii | 20 (4) | 0 | 0 | 33,33 (1) | 5 (2) | 0 | 0 | p < 0,05 |
| L. rhamnosus, L. helveticus | 35 (7) | 0 | 0 | 0 | 20 (8) | 20 (1) | 0 | p > 0,05 |
| L. acidophilus B.infantis, E.faecium; | 5 (1) | 0 | 0 | 33,33 (1) | 12,5 (5) | 0 | 0 | p < 0,05 |
| L. rhamnosus | 0 | 0 | 0 | 0 | 2,5 (1) | 0 | 0 | p < 0,05 |

Як видно з таблиці 5.2.2, середня кількість діб прийому біопрепаратів в стаціонарі становила при генотипі G1P8 становила – 3 [3; 4] дні, при G2NT – 2 [2; 2] дні, у групі G2P4 – 4 [3; 6] днів; у групі G2P8 – 4 дні; G3P8 – 2 [2; 4] дні; G4P8 – 4 [2; 4,5] дні; G9P8 – 4 [2; 4], NTNT – 1. Різниця достовірною по даній ознаці не була. Загальна тривалість прийому біопрепаратів становила 14 [14; 30] днів для всіх груп в залежності від рекомендацій в інструкції до препарату.

Серед засобів симптоматичної терапії застосовувались симетикон, лактаза, гідрасек, домперидон, хоча ці препарати й не мають доказової бази. При G1P8 застосування симетикону було у 15 % (3), при G3P8 – 33,33 % (1), при G4P8 - 31,82 % (14), при G9P8 – 60 % (3). Тривалість застосування симетикому при вказаних генотипах складала 3 [1,5; 3]; 2 [2; 2]; 3 [2; 4]; 2 [1; 3] днів відповідно. Препарати лактази застосовувались у 25 % (1) генотипу G2P4, у 13,95 % (6) генотипу G4P8, та у 40 % (2) - G9P8, тривалість лікування становила 3 [3; 3] дні, 4 [2; 5] днів та 2,5 [2; 3] дні відповідно.

Рацекадотрил, який є в рекомендаціях ESPGHAN, застосовувався у 16,67 % (3) випадків G1P8; у 50 % (1) випадків G2NT; у 100 % (1) випадків G2P4; у 100 % (1) випадків G2P8; у 33,33 % (1) випадків G3P8; у 36,36 % (16) випадків G4P8, у 50 % випадків G9P8; тривалість застосування рацекадотрилу складала у групах 4 [2; 5], 2 [2; 2], 4 [4; 4], 2 [2; 2], 2 [2; 2], 3 [2; 4], 3,5 [3; 4] днів відповідно. У 1 дітини з групи G1P8 при застосуванні рацекадотрилу спостерігалась висипка.

Домперидон також застосовувався у якості ад'ювантної терапії, у 60 % (3) випадків G1P8; у 100 % (3) випадків G2P4,P8; у 100 % (1) випадків G3P8; 87,50 % (14) - G4P8, в 100 % (1) - G9P8. У жодній групі не спостерігалось побічних явищ на прийом препарату.

У всіх групах відповідно до генотипів ротавірусу при оцінці застосування симптоматичного лікування достовірної різниці не було виявлено ($p > 0,05$).

Нормалізація апетиту у групі G1P8 відбувалась на 4 [3; 5,5] день, у групі G2NT - на 2,5 [2; 3] день, у G2P4 – на 4 [4; 6] день, у G2P8 – на 4 день, у G3P8 – на 3 [3; 5] день, G4P8 – 4 [4; 6] дні, G9P8 – 5 [5; 6] дні, NT NT – 4 дні.

***Висновки:***

1. Найважчим перебігом серед ротавірусних гастроентеритів в Києві характеризувався генотип G4P8 за рахунок більш частої і тривалої блювоти, тривалої фебрильної лихоманки та у 3,5 % гемоколіту.

2. При генотипах G1P8 та G4P8 характерні катаральні прояви, на відміну від інших.
3. Генотип G1P8 у 3,57 % випадків мав легкий перебіг у не вакцинованих дітей.
4. Мінливість кореляції між генотипом та важкістю у всьому світі, у тому числі в Україні є підґрунтям для подальших досліджень.
5. Серед препаратів, які застосовувались для лікування при різних генотипах ротавірусної ГКІ, відмінностей у застосуванні ад'ювантних препаратів виявлено не було, проте мало місце необґрунтоване призначення антибактеріальних препаратів, що може сприяти розвитку антибіотикорезистентності.

*Результати даного розділу представлені у наступних публікаціях:*

Teslenko M, Chernyshova L. Assessment Of The Dependence Of The Clinical Manifestation Of Acute Gastroenteritis caused By Rotavirus On Its Genotypes. Eureka: Health Sci. 2020.6:52-9.

# РОЗДІЛ 6.
# КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГАСТРОЕНТЕРИТУ, ВИКЛИКАНОГО ІНШИМИ ПОШИРЕНИМИ КИШКОВИМИ ПАТОГЕНАМИ У ОБСТЕЖЕНИХ ДІТЕЙ

## *6.1. Клінічний перебіг норовірусного гастроентериту та аденовірусного гастроентериту.*

### *6.1.1. Особливості клінічного перебігу норовірусного та аденовірусного гастроентериту в залежності від збудника у дітей до 5 років та оцінка тяжкості перебігу за бальною шкалою Везикарі*

Ми проаналізували клінічні дані перебігу захворювання і виділили їх особливості в залеженості від того чи іншого патогену.

Діти з групи норовірусної ГКІ поступали з середньою температурою 37,8 [36,6; 38,8] $^0$С, а з групи аденовірусної ГКІ - із 38,05 [36,6; 38,8] $^0$С, при цьому $p > 0,05$. Батьки дітей звертались з метою госпіталізації на 1 [1; 2] день лихоманки без суттєвої різниці у групах.

На момент госпіталізації діти у групі норовірусної ГКІ мали більш виражену блювоту, яка в середньому становила 5 [2; 6] разів на добу, на відміну від групи дітей з аденовірусною ГКІ - 4 [0; 5] разів на добу, хоча різниця не була значимою ($p > 0,05$). Госпіталізовувались діти на 1 [1; 1] день блювоти. Відрізнялась частота стулу на початку хвороби. При аденовірусної ГКІ середня частота стулу була більшою і становила 8 [4; 10] разів на добу, а при норовірусній ГКІ - становила 5,5 [4; 10] разів на добу, хоча різниця теж не була статистично значущою. Діти потребували госпіталізації на 1 добу захворювання у обох групах (при аденовірусній ГКІ на 1 [1; 5] добу, при норовірусній ГКІ – на 1 [1; 2] добу).

Початок хвороби мав свої особливості. Як для аденовірусної ГКІ, так і для норовірусної ГКІ, характерний початок з діареї у 72,73 % (8) та у 61,11 % (11) відповідно ( $p > 0,05$), проте початок з блювоти достовірно вищий ($p < 0,05$) в групі норовірусної ГКІ і він складав 33,33 % (6), проти аденовірусної

ГКІ 18,18 % (2). З лихоманки частіше починалася аденовірусна ГКІ (9,09 % (1)), ніж норовірусна ГКІ (5,56 % (1)), ($p > 0,05$).

Під час перебування в стаціонарі значимо відрізнялась висота лихоманки. При аденовірусній ГКІ температура тіла була вищою і становила в середньому 38,8 [38; 39,2] $^0$C, а при норовірусній ГКІ - 38 [37,7; 38,4]$^0$C, $p < 0,05$.

В обох групах були випадки повторюваною блювоти в стаціонарі (після застосування протиблювотих засобів при поступленні), проте при норовірусній ГКІ блювота траплялася з більшою частотою - 3,5 [2; 4,5] р/ добу, ніж при аденовірусній ГКІ – 2 [2; 3] рази на добу. Діти обох груп в середньому в 50 % випадків потребували повторного введення протиблювотного препарату.

Також в період розпалу захворювання виявилися відмінності у кратності діареї та загальній тривалості діареї. Так, при аденовірусній гострій кишковій інфекції частота стулу становила 10 [5; 11] разів на добу, а тривалість 8,5 [7; 11] діб, в той час, коли при норовірусній інфекції діарея мала меншу частоту (7 [4; 10] разів на добу) і швидше закінчувалась (6 [5; 8] діб).

Отже, з отриманих даних, ми бачимо, що для аденовірусної гострої кишкової інфекції більш характерна висока лихоманка та триваліша діарея. Ми виявили, що при норовірусній гострій кишковій інфекції, не дивлячись на загальновідомі факти про переважання блювоти, у двох третинах випадків захворювання починається з діареї, яка за тривалістю та частотою епізодів за добу достовірно не відрізняється від інших вірусних кишкових збудників (ротавірусу та аденовірусу)

Було проаналізовано наявність та характер патологічних домішок у стулі, таких як кров, слиз, та їх поєднання і отримано наступні результати, представлені у таблиці 6.1.1.1.

Таблиця 6.1.1.1

*Наявність патологічних домішок у стулі при аденовірусній та норовірусній гострих кишкових інфекціях.*

| Патологічні домішки у стулі | АГКІ, %, n | НГКІ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Відсутні домішки | 85,71 (12) | 86,96 (20) | p > 0,05 |
| Кров | 0 | 4,35 (1) | |
| Слиз | 14,29 (2) | 8,70 (2) | p < 0,05 |

Як представлено у таблиці 6.1.1.1, не дивлячись на те, що прийнята думка про відсутність патологічних домішок у стулі при вірусному гастроентериті, ми отримали протилежні дані. При норовірусній ГКІ спостерігались явища гемоколіту, в той час як при аденовірусній діареї був лише слиз без домішок крові.

Ми оцінили ступені дегідратації, які мали госпіталізовані діти. Деталі у таблиці 6.1.1.2.

Таблиця 6.1.1.2

*Ступені дегідратації при норовірусній ГКІ та аденовірусні ГКІ*

| Ступені дегідратації | АГКІ, %, n | НГКІ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| 1 | 57,14 (8) | 69,57 (16) | p < 0,05 |
| 2 | 42,86 (6) | 26,09 (6) | p < 0,05 |
| 3 | 0 | 4,35 (1) | |

Як видно з таблиці 6.1.1.2 дегідратація першого та другого ступеня була характерна як для аденовірусної ГКІ, так і для норовірусної ГКІ. Проте, не дивлячись на переважну більшість легкого ступеня зневоднення при норовірусній ГКІ (69,6 %), у 4,35 % зустрічалась дегідратація важкого ступеня, чого не спостерігалось при аденовірусній ГКІ. Натомість, аденовірусна інфекція у половині випадків характеризувалась зневодненням середньої

важкості, в першу чергу, як показано вище, за рахунок більш вираженої лихоманки та діареї.

Окрім того, ми проаналізували наявність таких клінічних симптомів, як здуття живота, біль в животі, потреба в консультації хірурга, хірургічному лікуванні, судоми, нежить, гіперемія зіву, кашель, отит в залежності від наявності аденовірусної або норовірусної інфекції у дитини. Результати наявності вище перелічених симптомів представлено в таблиці 6.1.1.3

Таблиця 6.1.1.3

*Порівняння клінічних проявів норовірусної ГКІ та аденовірусної ГКІ*

| Клінічні прояви | АГКІ, %, n | НГКІ, %, n | P - value |
|---|---|---|---|
| Здуття живота | 71,43 (10) | 56,52 (13) | $p < 0,05$ |
| Біль в животі | 92,86 (13) | 78,26 (18) | $p < 0,05$ |
| Потреба у консультації хірурга | 7,14 (1) | 0 | $p < 0,05$ |
| Хірургічне втручання | 0 | 0 | |
| Судоми | 7,14 (1) | 0 | |
| Відмова від їжі | 100 (14) | 100 (23) | $p > 0,05$ |
| Зниження рухової активності | 100 (14) | 60,87 (14) | $p < 0,05$ |
| Зміна свідомості | 7,14 (1) | 0 | |
| Гіперемія глотки | 85,71 (12) | 43,48 (10) | $p < 0,05$ |
| Кашель | 14,29 (2) | 8,70 (2) | $p > 0,05$ |
| Нежить | 14,29 (2) | 0 | |
| Отит | 0 | 0 | |

З огляду таблиці 6.1.1.3 видно, що для аденовірусної ГКІ характерна достовірно вища частота здуття живота, біль у животі траплялася майже у всіх дітей, до того ж інтенсивність больового синдрому була настільки високою, що у 7,14 % діти потребували консультації хірурга. При аденовірусній інфекції також спостерігались зміни свідомості та судоми. Зниження рухової активності було у всіх дітей, в той час як при норовірусній ГКІ лише у половини дітей мав місце даний симптом.

При аденовірусній ГКІ частіше зустрічалися катаральні прояви, проте при норовірусній ГКІ також зустрічався кашель.

Також ми провели оцінку важкості клінічних проявів за бальною шкалою Везикарі. Ми отримали результати, які свідчать про те, що всі випадки АГКІ (100 % (14)) відповідали важкому перебігу. Перебігу середньої важкості НГКІ відповідали 8,70 % (2) випадків, а важкому - 91,30 % (21). Серед обстежених нами дітей не спостерігалось легкого перебігу у жодної госпіталізованої дитини.

Також ми аналізували показники лейкограми у обох групах і отримали наступні результати, представлені за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу (Me (IQR: 25; 75)).

Лейкоцити у групі норовірусної ГКІ - 7,3 [5; 9,2] × $10^9$/ л, у групі аденовірусної ГКІ – 8,5 [6,4; 10] × $10^9$/ л.

Дані лейкограми при ГКІ, викликаної норовірусом, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 4 [2; 7] %, сегментоядерні – 56 [47; 69] %, еозинофіли – 2 [2; 3] %, базофіли – 9 [9; 9] %, лімфоцити – 36 [25; 46] %, моноцити – 1 [1; 4] %.

При аденовірусній ГКІ лейкограма мала наступний вигляд: палочкоядерні нейтрофіли – 4 [2; 7] %, сегментоядерні – 54,5 [45; 63] %, еозинофіли – 2 [1; 3] %, базофіли – 0 %, лімфоцити – 35 [32; 49] %, моноцити – 2 [1; 3] %. Різниця по групам не була достовірною.

Отже, підсумовуючи отримані дані, можна сказати, що гострі кишкові інфекції спричинені розглянутими збудниками є важкими, основною мірою за рахунок здатності викликати зневоднення. При аденовірусній інфекції були основними симптомами, які впливали на важкість стану були лихоманка та діарея. Для норовірусної ГКІ діарея характерна більше, ніж блювота, на відміну від загальноприйнятої думки. Окрім того, у 4,35 % (1) норовірусної ГКІ діарея може бути з явищами гемоколіту. В той же час, не дивлячись на здатність норовірусної інфекції викликати гемоколіт, абдомінальний больовий синдром був більш виражений при аденовірусній інфекції. Біль в животі, зміни

свідомості та фебрильна лихоманка, катаральні прояви говорять про вираженість позакишкових проявів аденовірусної інфекції. Ці прояви є навіть більш вираженими у аденовірусу, ніж у ротавірусу (див. розділ 4).

Беручи до уваги той факт, що норовірусна інфекція є другою по поширеності після ротавірусу, а також, що у 91 % (21) випадків цієї інфекції серед госпіталізованих дітей має важкий перебіг за Везикарі, розробка вакцини від норовірусу є актуальною і для нашої країни.

***6.1.2. Оцінка застосування засобів симптоматичного лікування на при аденовірусній ГКІ та норовірусній ГКІ.***

Діти які мали дегідратацію 2 - 3 ступеня отримували інфузійну терапію, яка відповідала протоколу МОЗ та міжнародним рекомендаціям. Тривалість інфузійної терапії була наступною: АГКІ 0,5 [0; 3] діб, при НГКІ 0 [0;1]. Хоч при АГКІ тривалість інфузійної терапії була довшою, проте достовірної різниці в показниках не виявлено. Для інфузійної терапії застосовувались наступні інфузійні розчини, які представлені в таблиці 6.1.2.1.

Таблиця 6.1.2.1

*Розчини інфузійної терапії, які застосовувались у лікування аденовірусної ГКІ та норовірусної ГКІ*

| Інфузійний розчин | АГКІ, %, n | НГКІ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|
| Фізіологічний розчин | 27,27 (3) | 16,67 (3) | p > 0,05 |
| 5% глюкоза | 50 (6) | 33,33 (6) | p > 0,05 |
| Розчин Рінгера | 50 (6) | 33,33(6) | p > 0,05 |
| Ксилат | 33,33 (4) | 16,67 (3) | p > 0,05 |

Як видно з таблиці 6.1.2.1, більшою мірою при обох інфекціях застосовувались розчини 5% глюкози та розчину Рінгера, як і рекомендовано міжнародними та українськими рекомендаціями.

В деяких випадках застосовувались антибактеріальні препарати.

При гострій кишковій інфекції, викликаній норовірусом антибактеріальні препарати застосовувались у 8,70 % (2) випадків, при ГКІ,

викликаній аденовірусом – у 28,57 % (4) випадків. У лікуванні дітей застосовувались різні схеми антибактеріальної терапії. При адновірусній ГКІ застосування антибіотиків було у 4 дітей, а при норовірусній ГКІ - у двох. Азитроміцин застосовувався у 50 % випадків обох груп (двое дітей з групи АГКІ та одна дитина з групи НГКІ), цефалоспорини – лише при аденовірусній ГКІ у 25 % (1), та були відсутні у групі норовірусної ГКІ. Комбінована терапія у складі азитроміцину та ципрофлоксацину зустрічалась у 1 (50 % випадків) дитини з групи норовірусної ГКІ, терапія цефтріаксоном + ципрофлоксацином зустрічалась у 1 дитини (25 % випадків) з аденовірусною ГКІ. Тривалість антибактеріальної терапії складала від 3 до 8 днів.

Застосування антибактеріальної терапії при вірусних ГКІ було пов'язано з важким клінічним станом та супутньою патологією.

У випадку норовірусної інфекції застосування азитроміцину з посиленням ципрофлоксацином було обумовлене високою лихоманкою 39,0$^0$ С, вираженим гастроінтестинальним синдромом з діареєю більше 20 р/ добу, тривалістю діареї - 25 діб; блювотою більше 5 разів на добу і тривалістю 9 діб, потребою в інфузійній терапії та загальною інтоксикацією. Цікаво, що в цьому випадку відмічалась мікст-інфекція з найважчим за нашими даними генотипом ротавірусу G4P8. За шкалою Везикарі даний випадок мав 19 балів.

У другому випадку норовірусної ГКІ застосування азитроміцину вочевидь обумовлено важкістю стану (17 балів за шкалою Везикарі) та віком дитини до 1 року (10 міс.)

При аденовірусній ГКІ у двох випадках застосування антибіотика було обумовлено мікст-інфекцією з кампілобактером (азитроміцин) та сальмонелою (ципрофлоксацин), а також у одному випадку захворювання мало поєднання з гострим бронхітом, і в одному випадку, вірогідно, з важкістю стану (17 балів за шкалою Везикарі). Таким чином, у двох випадках норовірусної ГКІ та одному випадку аденовірусної ГКІ використання антибіотиків не мало чітких показів до їх застосування.

Біопрепарати застосовувались в обох групах: в 100 % (15) у групі аденовірусної ГКІ та в 95,65 % (22) у групі норовірусної ГКІ. Серед застосованих пробіотиків були представлені у таблиці 6.1.2.2.

Таблиця 6.1.2.2.

*Перелік біопрепаратів, які застосовувались у лікуванні НГКІ та АГКІ*

| Назва біопрепарату | АГКІ, %, (n) | НГКІ, %, (n) | p - value |
|---|---|---|---|
| L. casei, L. rhamnosus, Str. thermophylus, B.breve, L. acidophylus, B. longum,L. bulgaricus | 7,14 (1) | 13,64 (3) | p < 0,05 |
| Bacillus subtilis, Bacillus licheniformis | 0 | 4,55 (1) | |
| L. reuteri | 42,86 (6) | 45,45 (10) | p > 0,05 |
| Bacillus clausii | 7,14 (1) | 4,55 (1) | p > 0,05 |
| Saccharomyces boulardii | 7,14 (1) | 18,19 (4) | p < 0,05 |
| L. rhamnosus | 21,43 (3) | 9,09 (2) | p > 0,05 |
| B. animalis subsp . lactis | 14,29 (2) | 4,55 (1) | p < 0,05 |

Як представлено в таблиці 6.1.2.2, у більшості випадків обох груп використовувався пробіотик з штамом L. reuteri, дещо рідше у групі норовірусної ГКІ використовувались L. casei, L. rhamnosus, Str. thermophylus, B.breve, L. acidophylus, B. longum, L. bulgaricus та Saccharomyces boulardii, а у групі аденовірусної ГКІ - B. animalis subsp. lactis та L. rhamnosus. Про вплив цих та інших пробіотичних препаратів з різною мірою доказовості ретельно викладено інформацію у розділах 4 та 7.

Середня кількість діб прийому біопрепаратів в стаціонарі, обрахована за допомогою медіани та міжквартильного інтервалу [25; 75], становила при норовірусній ГКІ 3 [2; 5] днів, при аденовірусній ГКІ – 4 [3; 6]. Загальна тривалість прийому біопрепаратів в обох групах становила 14 [14; 14] днів.

Серед засобів симптоматичної терапії застосовувались симетикон, лактаза, гідрасек, домперидон, хоча ці препарати й не мають доказової бази.

При аденовірусній ГКІ застосування симетикону було у 14,29 % (2) та у 13,04 % (3) при норовірусній ГКІ. Тривалість застосування симетикому при норовірусній ГКІ складала 4 [3; 5] дні, а при аденовірусній ГКІ – 3 [3; 3] дні. Препарати лактази застосовувались у 14,29 % (2) аденовірусної ГКІ та у 4,35 % (1) норовірусної ГКІ, тривалість лікування становила 3 [3; 3] дні та 10 [10; 10] днів відповідно.

Рацекадотрил, який є в рекомендаціях ESPGHAN, застосовувався у 50 % (7) випадків аденовірусної ГКІ та 31,82 % (7) випадків норовірусної ГКІ; тривалість застосування рацекадотрилу при аденовірусній ГКІ складала 4 [3; 6] дні, а при норовірусній ГКІ – 3 [2; 5] дні.

Домперидон також застосовувався у якості ад'ювантної терапії, у 60 % (6) випадків аденовірусної ГКІ та такій же долі випадків норовірусної ГКІ з тривалістю у групі аденовірусної ГКІ 5 [3; 6] днів та 4 [3,5; 4] дні при норовірусній ГКІ. Достовірної різниці між представленими групами при оцінці методів симптоматичного лікування не було виявлено ($p > 0,05$).

Підсумовуючи представлені дані розділу 6.1.2. можна сказати, що більшість лікувальних процедур відповідали міжнародним рекомендаціям з лікування даного захворювання. Так, інфузійна терапія складалась із глюкозо-сольових розчинів, антибактеріальні препарати у половині випадків використовувались за показами (мікст - інфекція з бактеріальними збудниками) ад`ювантна терапія пробіотиками у більшості випадків включала препарати, які мають доведену ефективність (Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus reuteri, Saccharomyces boulardii), рацекадотрил частіше застосовувався при аденовірусній інфекції і тривалість його застосування при цьому збуднику була більшою через більшу вираженість діареї. Інші ад`юванти використовувались не часто.

## 6.2. *Клінічний перебіг гострих кишкових інфекцій викликаних бактеріальними збудниками*

### *6.2.1. Особливості клінічного перебігу бактеріальних гастроентеритів в залежності від збудника у дітей до 5 років та оцінка тяжкості перебігу за бальною шкалою Везикарі.*

Існує думка, що бактеріальні гострі кишкові інфекції є важчими, ніж вірусні. Ми провели оцінку важкості клінічних проявів в залежності від бактеріального збудника (ешерихії, кампілобактеру, сальмонели, шигели), оцінили важкість перебігу вірусних збудників по відношенню до бактеріальних.

Клінічні прояви, опис яких можна представити у вигляді кількісних даних представлено у таблиці 6.2.1.1.

Таблиця 6.2.1.1

*Порівняння клінічних проявів захворювання в залежності від бактеріального збудника (ешерихії (ЕГКІ), кампілобактеру (КГКІ), сальмонелли (СГКІ), шигели (ШГКІ))*

| Клінічні прояви | | ЕГКІ, (Me [IQR 25; 75] ) | КГКІ, (Me [IQR 25; 75] ) | СГКІ, (Me [IQR 25; 75] ) | ШГКІ, (Me [IQR 25; 75] ) | p - value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| При поступленні | Температура, значення, $^0$C | 38,85 [38,8; 38,9] | 38,5 [37,8; 39] | 38,25 [37,8; 38,8] | 38,75 [37,9; 39,3] | p > 0,05 |
| | Температура, тривалість, дні | 2 [1; 3] | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 1,5 [1; 2,5] | p > 0,05 |
| | Блювота, разів на добу | 6 [5; 7] | 0 [0; 4] | 3 [0; 5] | 2,5 [1,5; 3,5] | p > 0,05 |
| | Блювота, дні | 1 [1; 1] | 0 [0; 1] | 1 [0; 1] | 1 [1; 1] | p > 0,05 |
| | Діарея, разів на добу | 4,5 [4; 5] | 5 [5; 7] | 9 [5; 10] | 3,5 [2; 5,5] | p > 0,05 |
| | Діарея, дні | 2 [1; 3] | 1 [1; 4] | 1 [1; 2] | 1 [1; 1] | p > 0,05 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

*Продовження таблиці 6.2.1.1*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| В стаціона-рі | Температура, максимальне значення, $^0$C | 38,3 [36,6; 39] | 38,8 [38,4; 39,1] | 39 [38,5; 39,6] | 38,8 [37,95; 39,3] | p > 0,05 |
| | Повторна блювота, разів на добу | 4 [4; 4] | 1,5 [1; 2,5] | 2 [2; 2,5] | 1 [1; 1] | p > 0,05 |
| | Діарея, разів на добу | 5 [4; 7] | 7 [5; 10] | 10 [8; 12] | 6 [5; 18] | p > 0,05 |
| Загальна трива-лість | Блювота, дні | 3 [1; 3] | 2 [1; 3] | 2 [2; 3] | 1 [1; 1,5] | p > 0,05 |
| | Лихоманка, дні | 3 [2; 4] | 3 [3; 4] | 4 [3,5; 5] | 5 [3; 10] | p > 0,05 |
| | Тривалість госпіталізації, дні | 3 [3; 5] | 4 [3; 6] | 4 [3; 6] | 4,5 [3,5; 8] | p > 0,05 |
| | Діарея, дні | 7 [5; 8] | 7 [6; 10] | 8 [6; 10] | 9 [7; 10] | p > 0,05 |

Як представлено в таблиці 6.2.1.1, діти з ГКІ, викликаною кампілобактером та шигелою, мали на початку більш виражену лихоманку, проте більш виражену блювоту мали діти з ГКІ, викликаною ешерихією. Діти з ГКІ, викликаною сальмонелою, мали виражену діарею і поступали в стаціонар на 1 - 2 день хвороби. Найдовшою лихоманка була при ГКІ, викликаною сальмонелою та шигелою. Найлегшою діарея була при ешерихіозній ГКІ, а найважчою при шигельозній ГКІ та сальмонельозній ГКІ.

Для всіх бактеріальних збудників превалюючим початковим симптомом захворювання була діарея.

При ешерихіозній ГКІ захворювання починалось з діареї у 100 % (2) випадків, при шигельозній інфекції у 75 % (3) випадків, при сальмонельозній інфекції – у 73,33 % (11) та рідше всього з діареї починалось захворювання при кампілобактерній інфекції - 69,23 % (18). З блювоти починалось 7,69 % (2) випадків кампілобактерної ГКІ, 20 % (3) випадків сальмонельозної ГКІ, 25 % (1) випадків шигельозної ГКІ. З лихоманки починалась четверть випадків кампілобактерної ГКІ (23,08 % (6)) і рідше при захворювання починалось з лихоманки при сальмонельозній ГКІ (6,67 % (1)). Вчені з В’єтнаму виявили,

що діарея на почаку захворювання частіше зустрічалась при ЕГКІ і дещо рідше при ШГКІ. Хочеться відмітити, що ешерихія за даними цього дослідження була найпоширенішим бактеріальним ентеропатогеном [96]. Наші дані підтверджують результати дослідження проведеного серед дітей, що знаходились на стаціонарному лікуванні в Тайвані, яке показало, що клінічні характеристики інфекції, спричиненої сальмонелою були найважчими, у порівнянні з іншими бактеріальними та вірусними інфекціями, що розглядались дослідженням, за рахунок більшої тривалості діареї, вищих показників максимальної температури тіла, більшої тривалості перебування у стаціонарі та важкості загального стану [22].

Під час перебування в стаціонарі блювота повторювалась у половині випадків еширихіозної ГКІ (50 % (1)), у четверті сальмонельозних та шигельозних випадків ГКІ (26,67 % (4) та 25 % (1) відповідно), та у кожної шостої дитини з кампілобактерною інфекцією (15,38 % (4)), і, як ми бачимо з таблиці 6.2.1.1, найінтенсивнішою блювота була у ешерихіозній гострій кишковій інфекції. Згідно з даними огляду літератури, опублікованому у журналі «Клінічна мікробіологія та інфекції», блювання при кампілобактерній інфекції є досить рідкісним симптомом [19].

Стосовно інтенсивності блювоти, наші дані є схожими з результатами дослідження проведеного на Андаманських островах, Індія, де серед дітей, інфікованих E.colli, блювання зустрічалось у 56,8 % випадків [71].

Також дані щодо поширеності блювання при різних бактеріальних збудниках надаються у дослідженні, проведеному серед дітей з симптомами ГГЕ у Кореї, згідно цих даних при ЕГКІ блювання спостерігалось у 69,2 %, при КГКІ - у 44,8 % пацієнтів, а при СГКІ – у 31,8 % [50]. Ці дані категорично різняться з нашими стосовно КГКІ, при якому блювота була значно рідшою.

Прийнято вважати, що водянистий стул характерний для вірусних збудників. Проаналізувавши консистенцію стулу можна зазначити, що в 55,56 % (10) випадків сальмонельозної ГКІ та 22,58 % (7) випадків кампілобактерної

ГКІ стул мали водянистий характер, у всіх інших випадках – спостерігалась кашкоподібна консистенція стулу.

Наявність та характер патологічних домішок у стулі, таких як кров, слиз, та їх поєднання детально представлено в таблиці 6.2.1.2.

Таблиця 6.2.1.2.

*Патологічні домішки у стулі в залежності від бактеріального збудника гострої кишкової інфекції*

| Патолігічні домішки | ЕГКІ, %, (n) | КГКІ %, (n) | СГКІ, %, (n) | ШГКІ, %, (n) | p - value |
|---|---|---|---|---|---|
| Відсутні домішки | 100 (3) | 32,26 (10) | 66,67 (12) | 50 (2) | p > 0,05 |
| Кров | 0 | 32,26 (10) | 5,56 (1) | 25 (1) | p > 0,05 |
| Слиз | 0 | 16,13 (5) | 16,67 (3) | 25 (1) | p > 0,05 |
| Кров та слиз | 0 | 19,35 (6) | 11,11 (2) | 0 | |

Як видно з таблиці 6.2.1.2, патологічні домішки у стулі були присутні у всіх випадках, окрім ГКІ, викликаної ешерихією.

Натомість у дослідженні проведеному Харкові у 8,89 % випадків ЕГКІ спостерігалась кров у стулі [12].

У дослідженні проведеному в Тайвані, кров у стулі найчастіше виявлялась при сальмонельозі, як і в нашому дослідженні [22].

У вже наведеному вище корейському дослідженні, також розглядається характер стулу при різних бактеріальних збудниках, таким чином домішки крові у стулі спостерігались при ГКІ, викликаній ешерихією, у 2,6% пацієнтів; при ГКІ, викликаній капілобактером, у 31% пацієнтів; а при ГКІ, викликаній сальмонелою, у 9,1% дітей [50].

Як відомо, зневоднення є найважчим ускладненням гострих кишкових інфекцій і саме з цим станом пов’язана найбільша кількість дитячих смертей при цьому захворюванні, особливо у країнах, що розвиваються.

Ми оцінила ступені дегідратації, які мали госпіталізовані діти. Деталі у таблиці 6.2.1.3.

Таблиця 6.2.1.3.

*Ступені дегідратації в залежності від бактеріального збудника ГКІ*

| Ступені дегідратації | ЕГКІ, %, n | КГКІ, %, n | СГКІ, %, n | ШГКІ, %, n | p - value |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 33,33 (1) | 80,65 (25) | 38,10 (8) | 75 (3) | $p < 0,05$ |
| 2 | 66,67 (2) | 19,35 (6) | 52,38 (11) | 25 (1) | $p < 0,05$ |
| 3 | 0 | 0 | 9,52 (2) | 0 | |

Як видно з таблиці 6.2.1.3, найважча дегідратація була при сальмельозній ГКІ, при цьому у кожної десятої дитини вона сягала третього ступеня. До найменшого зневоднення призводила кампілобактерна інфекція, яка у 8 з 10 дітей мала легкий ступінь. Наближеною до камбілобактерної інфекції за ступенем зневоднення була шигельозна інфекція, яка теж не призводила до важкої дегідратації. Ці дані підтверджує дослідження, проведене в медичному центрі Шаар-Зедек, Ізраїль, частка дітей з вираженими ознаками дегідратації при сальмонельозному ентериті складала 37 % (кожна третя дитина) [15]. А дослідження, проведене у Індії, представляє відсоток зневоднення будь-якого ступеня у дітей з ешерихіозною ГКІ складав лише 5,3 % [71].

Окрім того, ми проаналізували наявність таких клінічних симптомів, як здуття живота, біль в животі, потреба в консультації хірурга, хірургічному лікуванні, судоми, нежить, гіперемія зіву, кашель, отит в залежності від наявності бактеріального збудника ГКІ у дитини. Результати наявності вище перелічених симптомів представлено в таблиці 6.2.1.4

Таблиця 6.2.1.4.

*Порівняння клінічних проявів ГКІ , викликаних бактеріальними кишковими збудниками*

| Клінічний симптом | ЕГКІ, %, (n) | КГКІ, %, (n) | СГКІ, %, (n) | ШГКІ, %, (n) | p - value |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

*Продовдення таблиці 6.2.1.4.*

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|---|---|---|
| Здуття живота | 33,33 (1) | 70,97 (22) | 77,78 (14) | 100 (4) | |
| Біль в животі | 33,33(1) | 93,55 (29)* | 88,89 (16)* | 100 (4) | p < 0,05* |
| Потреба у консультації хірурга | 0 | 9,68 (3) | 0 | 0 | |
| Хірургічне втручання | 0 | 3,23 (1) | 0 | 0 | |
| Судоми | 0 | 0 | 5,56 (1) | 0 | |
| Відмова від їжі | 100 (3) | 100 (31) | 100 (18) | 100 (4) | |
| Зниження рухової активності | 66,67 (2) | 96,77 (30) | 88,89 (16) | 75 (3) | |
| Зміна свідомості | 0 | 0 | 5,56 (1) | 25 (1) | |
| Гіперемія глотки | 100 (3) | 51,61 (16) | 55,56 (10) | 75 (3) | |
| Кашель | 0 | 16,13 (5) | 16,67 (3) | 75 (3) | |
| Нежить | 33,33 (1) | 22,58 (7) | 11,11 (2) | 25 (1) | |
| Отит | 0 | 3,85 (1) | 0 | 0 | |

*Примітка:* *- достовірна різниця між групами

Як представлено в таблиці 6.2.1.4, здуття та біль в животі вкрай рідко зустрічались при ешерихіозній ГКІ, а найвиразнішим біль був при кампілобактеріозі. Так, у кожної десятої дитини з кампілобактерною ГКІ біль в животі потребував консультації дитячого хірурга, та у 3,23 % інфекція ставала приводом оперативного втручання (кишкова непрохідність). Зміна свідомості та судоми були лише при сальмонельозній ГКІ, катаральні прояви

такі, як гіперемія глотки, кашель та нежить частіше зустрічались при сальмонельозній, кампілобактеріозній та шигельозній інфекціях.

Провівши статистичну обробку даних і оцінивши важкість клінічних проявів за бальною шкалою Везикарі ми отримали наступні результати. Середній бал при ешерихіозній ГКІ становив 14 [13; 14] балів; при кампілобактерній ГКІ – 13 [11; 14] балів, при сальмонельозній ГКІ – 14 [13; 17] балів; при шигельозній ГКІ 14,5 [13,5; 15,5] балів. Ми бачимо, що значення середнього балу при кожній ГКІ відповідає важкому перебіг. Також ми оцінили співвідношення ступеней важкості при ГКІ, викликаних вказаними бактеріями. За Везикарі більшість ГКІ, викликаних ентероінвазивною ешерихією, кампілобактером, сальмонелою та шигелою відповідали важкому перебігу ГКІ, проте 22,58 % (7) КГКІ і 14,29 % (3) СГКІ відповідали перебігу середньої важкості. Протилежні результати демонструє дослідження, проведене у Харкові Ольховською. В ньому повідомляється, що на сучасному етапі клінічні прояви ГКІ бактеріального ґенезу суттєво не залежать від етіологічного чинника хвороби: найчастіше зустрічаються середньоважкі форми (60,95 %) [12].

Також ми аналізували показники лейкограми у групах бактеріалинх збудників ГКІ і отримали наступні результати (Me [IQR: 25; 75]). Лейкоцити у групі ЕГКІ – 9,5 [6,7; 9,9] × $10^9$/л, у групі КГКІ – 8,4 [6,2; 9,7] × $10^9$/л, у групі СГКІ – 8,95 [7,4; 10,4] × $10^9$/л, у групі ШГКІ – 8,9 [6,8; 11,25] × $10^9$/л.

Дані лейкограми при ГКІ, викликаній ешерихією, виглядали наступним чином: палочкоядерні нейтрофіли – 6 [3; 14] %; сегментоядерні – 61 [51;79] %; еозинофіли – 1,5 [1; 2] %, базофіли – 1[1; 1] %, лімфоцити – 29 [14; 31] %, моноцити – 2 [2; 4] %.

При ГКІ, викликаній кампілобактером, лейкограма мала наступний вигляд: палочкоядерні нейтрофіли – 5 [3; 9] %, сегментоядерні – 55 [26; 63] %, еозинофіли – 2 [1; 3] %, базофіли – 1 [1; 1] %, лімфоцити – 35 [29; 59] %, моноцити – 2 [1; 4] %.

При ГКІ, викликаній сальмонелою, лейкограма мала наступний вигляд: палочкоядерні нейтрофіли – 6 [2; 10] %, сегментоядерні – 56,5 [33; 71] %, еозинофіли – 2[1; 2] %, базофіли – 0, лімфоцити – 37 [26; 51] %, моноцити – 2,5[1; 5] %.

При ГКІ, викликаній шигелою, лейкограма мала наступний вигляд: палочкоядерні нейтрофіли – 2 [2; 18] %, сегментоядерні – 39,5 [15; 67,5] %, еозинофіли – 2 [2; 3] %, базофіли – 1 [1; 1] %, лімфоцити – 47 [27,5; 70] %, моноцити – 3 [1; 6] %. Різниця по групам не була достовірною. Середні значення лейкограми при вірусних ГКІ та бактеріальних ГКІ мають свої відмінності відповідно до загальновідомих відмінностей, характерних для вірусних і бактеріальних інфекцій. Проте, при розгляді міжквартильних інтервалів різних показників лейкограми вірусних та бактеріальних збудників, можна помітити, що характерні відмінності для вірусних та бактеріальних інфекцій іноді відсутні.

Отже, підсумовуючи представлені дані можна сказати, що серед бактеріальних збудників найважчий перебіг має ГКІ, викликана сальмонелою. Важкість стану обумовлена вираженою лихоманкою, діареєю та блювотою, які у кожної десятої дитини призводять до важкого зневоднення, а також здатністю викликати зміни свідомості та катаральні прояви верхніх дихальних шляхів. Кампілобактеріоз, який є лідером серед бактеріальних кишкових інфекцій, має дещо легший перебіг, ніж сальмонельоз, проте абдомінальний больовий синдром при цій інфекції може потребувати виключення хірургічної патології, а також при цьому збуднику відмічається найбільша різноманітність катаральних проявів верхніх дихальних шляхів. Схожим за важкістю перебігу з сальмонельозом серед вірусних збудників є аденовірус, який теж може викликати судоми, виражену діарею, блювоту та лихоманку. Ротавірусна інфекція теж викликала виражене зневоднення і по балам Везикарі (14 [12; 16] балів) була співвідносною з аденовірусною інфекцією (15 [13; 17] балів) та сальмонельозом (14 [13; 17] балів), проте у жодної дитини, що знаходились під

спостереженням у даному дослідженні з ротавірусною інфекцією не траплялось судом.

### *6.2.2. Оцінка застосування засобів симптоматичного лікування при бактеріальних збудниках ГКІ.*

Діти які мали дегідратацію 2 - 3 ступеня отримували інфузійну терапію, яка відповідала протоколу МОЗ та міжнародним рекомендаціям. Тривалість інфузійної терапії була наступною. При ГКІ, викликаній ешерихією вона тривала 2 [1; 3] доби, при ГКІ, викликаній кампілобактером 1 добу, при сальмельозній ГКІ 1 [0; 2] доби, при шигельозній ГКІ – 0 [0; 2,5] доби. Хоч при ешерихіозній ГКІ тривалість інфузійної терапії була довшою, проте достовірної різниці в показниках не виявлено ($p > 0,05$). Для інфузійної терапії застосовувались наступні інфузійні розчини, які представлені в таблиці 6.2.2.1.

Таблиця 6.2.2.1.

*Розчини інфузійної терапії, які були застосовані у лікуванні ГКІ, викликаних бактеріальними збудниками.*

| Назва препарату | ЕГКІ, %, (n) | КГКІ, %, (n) | СКГІ, %, (n) | ШГКІ, %, (n) | p - value |
|---|---|---|---|---|---|
| Фізіологічний розчин | 100 (2) | 80,77 (21)* | 70,59 (12)* | 100 (4) | p < 0.05* |
| 5 % глюкоза | 100 (2) | 23.08 (6)* | 58,82 (10)* | 25 (1) | p < 0.05* |
| Розчин Рінгера | 100 (2) | 23.08 (6) | 52,94 (9) | 25 (1) | |
| Ксилат | 50 (1) | 0 | 33,33 (5) | 25 (1) | |

*Примітка:* * - достовірна різниця між групами

Як видно з таблиці 6.2.2.1 у більшості випадків застосовувались наступні розчини: фізіологічний розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози, розчин Рінгеру, значно рідше використовувався розчин Ксилату.

Терапія антибактеріальними препарати проводилась не у всіх випадках, очевидно через відсутність маркерів важкості стану та ймовірності

бактеріальної етіології захворювання. Частота застосування різних антибактеріальних препаратів в лікування бактеріальних ГКІ представлена в таблиці 6.2.2.2.

Таблиця 6.2.2.2.

*Частота застосування різних антибактеріальних препаратів в лікування бактеріальних ГКІ*

| Антибактеріальний препарат | ЕГКІ, %, (n) | КГКІ, %, (n) | СГКІ, %, (n) | ШГКІ, %, (n) | p - value |
|---|---|---|---|---|---|
| Азитроміцин | 0 | 84,62 (22)* | 30,77 (4)* | 50 (1) | p < 0,05* |
| Цефалоспорин+ Азитроміцин | 0 | 3,85(1) | 0 | 0 | |
| Цефалоспорин | 100(1) | 0 | 46,15 (6)* | 50 (1)* | p < 0,05* |
| Ципрофлоксацин+азитроміцин | 0 | 3,85 (1) | 7,69 (1) | 0 | p < 0,05 |
| Ципрофлоксацин | 0 | 3,85 (1) | 7,69 (1) | 0 | p < 0,05 |
| Цефалоспорин+ципрофлоксацин | 0 | 3,85(1) | 7,69(1) | 0 | p < 0,05 |

*Примітка:* * - достовірна різниця між групами

Як видно з таблиці 6.2.2.2, при кампілобактеріозі найчастіше застосовувався азитроміцин. При інших збудниках превалювало застосування цефалоспоринів 3 покоління.

При ешерихіозній ГКІ застосування антибіотика відбувалося у 33,33 % (1), при кампілобактерній ГКІ – у 83,87 % (26), при сальмонельозній ГКІ – у 72,22 % (13), при шигельозній ГКІ – 50 % (2). Тривалість застосування антибіотиків становила 3 - 10 днів.

Біопрепарати застосовувались в усіх групах бактеріальних збудників ГКІ: в 100 % (3) у групі ешерихіозної ГКІ, в 96,77 % (33) у групі кампілобактерної ГКІ, в 100 % (18) у групі сальмонельозної ГКІ, в 100 % (4) у групі шигельозної ГКІ. Серед застосовуваних антибіотиків були представлені у таблиці 6.2.2.3.

Таблиця 6.2.2.3.

*Перелік біопрепаратів, які застосовувались у лікуванні ГКІ, викликаних визначеними бактеріальними збудниками.*

| Назва біопрепарату | ЕГКІ, %, (n) | КГКІ %, (n) | СГКІ, %, (n) | ШГКІ %, (n) | p - value |
|---|---|---|---|---|---|
| L.casei; L.rhamnosus, Str.thermophylus, B.brevis, L.acidophylus, B. longum, L.bulgaricus | 0 | 3,33 (1)* | 11,12 (2)* | 0 | p < 0,05* |
| L. reuteri | 33,33 (1) | 60 (18)* | 66,67 (12)* | 0 | p < 0,05* |
| Bacillus clausii, | 0 | 10 (3)* | 5,56 (1)* | 25 (1) | p < 0,05* |
| S. boulardii | 0 | 23,33 (7)* | 5,56 (1)* | 50 (2) | p < 0,05* |
| L.rhamnosus, | 33,33 (1) | 3,33 (1) | 11,12 (2) | 0 | |
| B.animalis subsp. lactis; | 0 | 0 | 0 | 25 (1) | |
| Лактулоза | 33,33 (1) | 0 | 0 | 0 | |

*Примітка:* * - достовірна різниця між групами.

Як видно з таблиці 6.2.2.3, найчастіше застосовувались такі пробіотичні препарати, як L. reuteri - при ешерихіозній ГКІ, кампілобактерній ГКІ, сальмонельозній ГКІ, та Saccharomyces boulardii – застосовувався при кампілобактерній ГКІ, шигельозній ГКІ. Середня кількість діб прийому біопрепаратів в стаціонарі становила при ЕГКІ 3 [3; 5] дні, при КГКІ – 3,5 [3; 6] дні, при СГКІ – 4 [3; 6] дні, при ШГКІ - 4,5 (3,5; 8] дні. Різниця достовірною по даній ознаці не була. Тривалість прийому пробіотичних препаратів під час перебування в стаціонарі майже завжди відповідала тривалості перебування в стаціонарі. Загальна тривалість прийому біопрепаратів становила 14 [14; 14] днів для груп ешерихіозної ГКІ, кампілобактеріозної ГКІ, сальмонельозної ГКІ, а при шигельозній ГКІ загальна тривалість прийому біопрепаратів становила 14 [10,5; 14] днів.

Серед засобів симптоматичної терапії застосовувались симетикон, лактаза, гідрасек, домперидон, хоча ці препарати й не мають доказової бази. При ГКІ, викликаній ешерихією, застосування симетикону було у 33,33 % (1), при ГКІ, викликаній кампілобактером -у 6,45 % (2), при ГКІ, викликаній сальмонелою – у 5,56 % (1) та у 25 % (1) при ГКІ, викликаній шигелою. Тривалість застосування симетикому при ешерихіозній ГКІ складала 3 [3; 3] дні, при кампілобактеріозній ГКІ – 1,5 [0; 3] дні, при сальмонельозній ГКІ – 5 [5; 5], при шигельозній ГКІ – 2 [2; 2] дні. Препарати лактази застосовувались у 3,23 % (1) КГКІ та у 5,56 % (1) СГКІ, тривалість лікування становила 3 [3; 3] дні та 8 [8; 8] днів відповідно.

Рацекадотрил, який рекомендований ESPGHAN при лікуванні гострих кишкових інфекцій, застосовувався у 33,33 % (1) випадків ЕГКІ, у 19,35 % (6) при КГКІ, у 50 % (9) випадків СГКІ та у 25 % (1) випадків ШГКІ; тривалість застосування рацекадотрилу при складала ЕГКІ 3 [3; 3] дні, при КГКІ – 4 [3; 6] дні, при СГКІ – 4 [3; 5], а при ШГКІ – 4 [4; 4].

Домперидон також застосовувався у якості ад'ювантної терапії, у 100 % (2) випадків ЕГКІ, у 29,17 % (7) випадків КГКІ, у 46,15 % (6) випадків СГКІ та у 33,33 % (1) випадків ШГКІ з тривалістю у групі ЕГКІ 3 [3; 3] днів, у групі КГКІ 3 [2; 3] дні, у групі СГКІ 4 [3; 4] дні та при ШГКІ 3 [3; 3] дні. У групі КГКІ спостерігалась блювота відразу після прийому препарату у 14,29 % (1) випадків. Достовірної різниці при оцінці симптоматичного лікування при бактеріальних збудниках ГКІ не було виявлено ($p > 0,05$).

Підсумовуючи наведені дані можна сказати, що регідратаційна, антибактеріальна та ад'ювантна (пробіотиками та протисекреторними препаратами) терапія бактеріальних ГКІ відповідала національним та міжнародним рекомендаціям. Препарати з недостатньою доказовою базою згідно ESPGHAN, NICE, IDSA такі, як деякі види пробіотиків, симетикон, лактаза, домперидон, застосовувались не часто. Окрім того, як при вірусних, так і при бактеріальних ГКІ домперидон викликав блювоту відразу після його прийому.

***Висновки:***

1. Бактеріальні збудники ГКІ за важкістю стану дорівнюють ротавірусній ГКІ та аденовірусній ГКІ.

2. Найважчим перебігом серед бактеріальних збудників ГКІ відрізняється сальмонельозна інфекція за рахунок вираженої діареї, лихоманки, блювоти, порушення свідомості та судом.

3. При кампілобактерній інфекції частіше потребується консультація дитячого хірурга та виключенння гострої хірургічної патології.

4. Характер стулу є недостовірним маркером для визначення бактеріальної чи вірусної природи ГКІ.

*Результати даного розділу представлені у наступних публікаціях:*

Тесленко М.Ю. Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника. Сучасна педіатрія.Україна. 2021;1(113):22-7.

# РОЗДІЛ 7.
# АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Гострі кишкові інфекції – надзвичайно актуальна проблема сьогодення так, як це захворювання може призводити до важких наслідків, в тому числі летальних, серед дитячого населення, особливо віком до 5 років.

У світі переважають вірусні збудники гострих кишкових інфекцій, і від одного з найважчих – ротавірусу - існує вакцинопрофілактика. У багатьох країнах вакцинопрофілактика ротавірусної інфекції запроваджена на Національному рівні. В Україні ця вакціна є рекомендованою, що головним чином пов'язано з недостатньою кількістю досліджень на даній території, які б відображали поширеність, клініко-соціальний та економічний тягар цієї інфекції. Окрім того, на сучасному етапі доля інших збудників гострих кишкових інфекцій та їх клініко-соціальний тягар також не визначені, що утруднює розробку вакцинопрофілактики цих збудників ГКІ.

За результатами нашого дослідження у Києві лідером серед збудників ГКІ є ротавірус, як і у світі [18]. Цей вірус є домінуючим на планеті, проте залежно від покриття вакцинацією рівень цього поширення різний: у Росії – 40,1 % [95], у Єгипті -32,5 % [141], загалом, у світі – 27 % [18].

На другому місці згідно підсумків нашої роботи є норовірус. Різні регіони світу представляють різні дані щодо поширеності норовіруса по різному. В окремому мультицентровому дослідженні, в яке увійшло 199 дітей до 2-річного віку, було встановлено, що норовірус спостерігається приблизно в 25 % випадків діареї. Через поширеність асимптоматичних форм та ко-інфікування самостійною причиною гастроентериту норовірус був приблизно в 5 % випадків, при тому частота інфікування генотипом II (G II) була вищою, ніж I генотипом, і досягнула максимуму у віці 6 - 11 місяців в різних центрах [133]. В той же час лабораторія глобальних змін інформації за підтримки Оксфордського Університету обчислює долю норовірусу в 2 % [54], а вчені з Єгипту заявляють, що в них поширеність норовірусної інфекції складає 10,5 % [141], у Індії та Перу доля норовірусної інфекції складає 31 % та 15 %

відповідно [109, 119]. Близькими до наших результатів були дані дослідження у Москві, де норовірус зустрічався у 11,4%[95].

На третьому місці в загальній структурі ГКІ є кампілобактер. Цей збудник є лідером серед бактеріальних збудників ГКІ в Києві. Натомість у дослідженні Дадонайт та ін., (2018 рік) кампілобактер на 4 місці і складає 9 %, коли у нашому дослідженні його доля 12 % [54]. У цьому дослідженні лідером серед бактеріальних збудників є шигелла, і вона посідає друге місце в структурі ГКІ і складає 13 %. Шигела в нашому дослідженні складає всього 1 %.

На четвертому місці у нашій структурі ГКІ згідно результатів дослідження виявлений саповірус – 7 %, на п'ятому астровірус – 6 %, у Росії астровірус складає 1,9 % [95], в Єгипті доля цього вірусу складає 7,2 % [141]. Доля аденовірусу в нашому дослідженні – 5 %, а у світі відмічається дещо вищий показник 11 % [54], дещо ближчими до України є частота аденовірусної ГКІ у Єгипті- 3,6 % [141], 7,2 % у Таїланді [97] та у Росії – 4,7 % [95]. Доля сальмонельозної ГКІ у Києві відносно незначна (5 %) і є дещо нижчою, ніж в середньому у світі – 8 %. Інші українські дослідники наводять такі дані поширеності сальмонельозу. Так, наприклад, Зубленко О.В. оцінивши звітні матеріали ДЗ «Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ України», зазначає, що серед спалахів ГКІ в 2012-2014 роках домінував сальмонельоз і складав близько 50 %, а ротавірус був в той час на третьому місці [7]. Такі дані можуть бути пов'язані з поширеністю діагностики за допомогою бактеріологічного методу, який є оплачуваним державою, в той час як діагностика ротавірусу, як правило, відбувається на комерційні основі через це значно знижуються її справжні показники.

Ешерихія виявляється в 2 % випадків так, як і загалом у світі [54]. Інші збудники у нашому дослідженні: криптоспоридії, холерний вібріон, аеромонада, амеба, ізоспороа, дорівнюють сумарно 1 %.

Інші дослідники (Доан С.І. та Малиш Н.Г., 2015 рік) виявили, що в бактеріальній структурі ГКІ, діагностованої за допомогою мікробіологічного

методу, в Україні за 2018 рік 48,50 % випадків займають умовно- патогенні збудники, 33,70 % – невстановлена етіологія, 14,60 % - ротавірусна інфекція, 5 % - сальмонельоз, 0,60 % - шигельоз, 0,2 % – кампілобактер, 0,03 % - єрсинія [6]. Достатньо низький відсоток наявності кампілобактеру за результатом вказаного дослідження може бути пов'язано з важкістю виділення збудника при бактеріологічному методі. Як відомо, для імунокомпетентних людей умовно-патогенні збудники не чинять ніякої загрози.

Ми виявили, що в Києві домінував генотип G4P8. Цей генотип займав лідерські позиції в Москві в 2009 - 2014 роках [95].

Генотип, який переважає у країнах Європи, Північної Америки, та Північній Африці - G1P8, в Україні займає друге місце [139, 141]. На третьому місці – генотип G9P8, а четверте розділили між собою генотипи G2P4 та G3P8, не дивлячись на лідерські позиції цих збудників у Латинській Америці та Китаї [140, 158]. Дослідники зазначають, що з введенням вакцинації від ротавірусу, окрім зменшення кількості гастроенетритів, пов'язанах з ним, збільшилась кількість нових генотипів [141].

Серед досліджених нами зразків стулу зустрічалась мікст-інфекція з вірусними та бактеріальними збудниками. Серед виявлених генотипів, мікст-інфекція була характерна лише для G4P8. Мікст-інфекція з сальмонелою зустрічалась в 1,19 % випадків, з кампілобактером, норовірусом та аденовірусом по 0,60 % випадків.

Грімпрель та ін. провели систематичний огляд аналізуючи 173 англомовних журнали з 1989 по 2006 рік, та виявили, що частота мікст-інфекції коливалося від 0,3 % до 45,5 % [76]. Такий діапазон частоти мікст-інфекції може відображати місцеву епідеміологічну ситуацію, гігієнічні умови та економічний розвиток країни [76]. Так, наприклад, в Індонезії та Бразилії найбільш поширеним збудником при мікст-інфекції з ротавірусом є ешерихія, частота ко-інфікування сягає 42,5 % [147] та 16,2 % відповідно [146].

Загалом у світі частота ко-інфікування сальмонелою становить 0,5 %-4,8 %, кампілобактером - 1,0 % - 3,2 %, норовірусом - 2,4 % - 23,5 %, аденовірусом 1,0 % – 8,8 % [76].

Фактори ризику ГКІ мали свої особливості серед дітей, які брали участь у дослідженні. По-перше, середній вік дітей у групі «ротавірус+» склав 20 [11,57; 33,11] місяців, та у групі «ротавірус-» - 17,13 [10; 30] місяців. Інші автори звертають увагу на те, що при ротавірусній інфекції більше хворіють діти молодшого віку, ми отримали відмінні дані, згідно яких для не ротавірусної ГКІ характерний молодший вік.

В Африці частка госпіталізованих з ротавірусною інфекцією у немовлят до 8 місяців, становить 43 % [177]. У Європі кількість госпіталізованих дітей такого ж віку 27 % [177]. За даними нашого дослідження частка дітей аналогічного віку, госпіталізованих з ротавірусним гострим гастроентеритом склала 14,2 %. Вказані відмінності свідчать про те, що найвразливіша група дітей віком до 6 місяців в Україні не переважає.

Вік дітей, у яких причиною ГКІ був аденовірус, відповідав даним інших досліджень [80]. Цю нішу займали діти 1-2 років життя. Вчені з США Роджер І.Гласс та Умеш Д. Парашар заявляють, що норовірус вражає однаково всі вікові групи, проте більш важкі прояви характерні для дітей до 5 років, ми, в свою чергу, виявили, що найчастіше діти госпіталізовувалися з норовірусним ГКІ у віці 1-2 роки [73].

Серед бактеріальних збудників наймолодших дітей частіше була ешерихія, а найпоширеніший бактеріальний збудник ГКІ – кампілобактер - вражав дітей 9-18 місяців життя.

Важливе значення в попередженні важких форм ГГЕ у дітей перших місяців життя має грудне вигодовування [82]. Відовідно дослідження, яке було проведено в Гані (Африка), грудне вигодовування мали 50 % дітей віком до 6 місяців, з яких 70 % у віці до 3 місяців [71]. Саме у дітей перших 5 місяців життя переважали ротавірусні гастроентерити: у 25 % дітей перших троьх місяців, та більше 50% дітей віком від трьох до п’яти місяців [114].

За даними нашого дослідження вік дітей, які перебували на грудному вигодовуванні з ротавірусним ГГЕ – 12 [4; 18] місяці; і 57 % дітей до 2 років мали грудне вигодовування.

Аналізуючи особливості епідеміологічних контактів, характерних для різних збудників, звертає на себе увагу те, що передача ротавірусної інфекції в дитячих садочках у чотири рази менша, ніж інших кишкових збудників, натомість у лікувально-профілактичних закладах передача вища для ротавірусної інфекції, і велике значення має тісний сімейний контакт, на який приходиться близько 2/3 випадків передачі ротавірусного гастроентериту та половина серед ГКІ іншої етіології.

Аналізуючи місця передачі ротавірусної інфекції в залежності від генотипу вірусу, виявлено, що найпоширеніший генотип в Україні G4P8 передавався виключно у сімейному оточенні, другий по поширеності генотип – G1P8 – передавався також і в лікувальнно-профілактичних закладах.

У передачі інших збудників ГКІ у дітей провідне значення змали також сімейні контакти. Не було зафіксовано передачі аденовірусу та норовірусу в дошкільних навчальних закладах, проте виявлена їх передача в лікувальнно-профілактичних закладах.

Серед бактеріальних збудників сальмонела та кампілобактер передавались в дошкільних навчальних закладах, і не зафіксована передача в лікарняних закладах, а от ешерихія, навпаки, не передавалась в ДНЗ, проте зустрічалась передача в умовах ЛПЗ.

Натомість в Голландії дослідники виявили, що в умовах дитячих денних закладів трансмісія ешерихії може сягати 28,3 %, проте має місце сезонність та контакт з худобою в сільській місцевості [86]. Також значний ризик передачі в ДНЗ відмічається серед норовірусів та саповірусів, доля яких зростає взимку на відміну від кишкової палички [86]. У Данії 38 % дітей, які відвідували дитячі садочки, заражались збудниками ГКІ, а саме: у 6 % - аденовірусом, у 15 % - норовірусом, у 9 % - ротавірусом та у 21 % - саповірусом [85]. Пікерінг та ін. з США повідомили, що передача кишкових

збудників у сім’ї, діти якої відвідують дитячий садок відбувається у 11 %, з яких 26 % приходилось на шигел та 15 % на ротавірус [123].

Стосовно передачі збудників ГКІ в умовах лікувального закладу, то світові дані теж невтішні. Вчені з Великої Британії протягом двох років досліджували частоту передачі збудників ГКІ в умовах Ліверпульської дитячої лікарні і виявили, що передавалися загалом наступні збудники: ротавірус, норовірус, аденовірус, астровірус та саповірус [52]. Серед виявлених вірусів переважали ротавірус (31 %), норовірус (16 %) та аденовірус 40/ 41 (15 %). Молекулярні дані свідчать про те, що ротавіруси та норовіруси часто потрапляли до лікарні від громади. Дані дослідження можливо екстраполювати на нас, так як на момент його проведення у Сполученому королівстві не була введена обов’язкова вакцинація від ротавірусної інфекції.

Багато авторів звертають увагу, що для деяких гострих кишкових інфекцій велике значення має сезонність. Центр контролю та профілактики захворювань США на чолі з Маніш Патель провели дослідження, в якому проаналізували публікації по ротавірусній інфекції з 1995 року [121]. Вони оцінювали потенційні взаємозв'язки між сезонною поширеністю інфекції та місцевістю [121]. Метою дослідження стало встановлення глобальних сезонних закономірностей розвитку ротавірусної хвороби до широкого впровадження вакцинації [121]. Автори зазначають, що серед 99 досліджень, які представляли всі 6 географічних регіонів світу, закономірності цілорічного захворювання були більш очевидними в країнах з низьким та нижчим середнього рівнем доходу в порівнянні з країнами з вищим за середній рівень та з високим рівнем доходу, де захворювання мало вищу вірогідність бути сезонним [121]. Рівень розвитку країни був сильнішим предиктором сезонності (P = 0,001), ніж географічне положення або клімат [121]. Однак спостереження за чітко різними сезонними моделями ротавірусної хвороби в деяких країнах зі схожим географічним розташуванням, кліматом та рівнем розвитку вказує на те, що єдине об'єднуюче пояснення варіацій сезонності ротавірусної хвороби малоймовірне [121]. Маніш Патель та ін. дійшли

висновку, що хоча в цілому не з'явилося об'єднуючого пояснення різної сезонності ротавірусу, рівень доходів у країні дещо більше передбачав ймовірність сезонного захворювання, ніж інші фактори [168]. Подальша оцінка впливу вакцинації ротавірусом на сезонні особливості захворювання в різних умовах може допомогти зрозуміти фактори, що обумовлюють глобальну сезонність ротавірусної хвороби [168].

Україна, за даними Світового Банку, відноситься до країн, що розвиваються з нижчим за середній рівнем доходу [168]. З результатів нашого дослідження ми бачимо, що для України характерна сезонність у вигляді підйому захворюваності в холодні місяці роки.

Діти з супутніми захворюваннями більшою мірою були схильні до важкого перебігу гострого гастроентериту. Найчастіше діти мали поєднання ГКІ з гострими респіраторними інфекціями так, як доля гострих респіраторних захворювань найвища в інфекційній структурі захворюваності [9]. Зустрічалися і важкі супутні захворювання, серед яких хвороби крові, вроджені імунодефіцити та різноманітні вади розвитку. Важка супутня патологія сприяла більш важкому перебігу ГКІ.

Серед рідкісних та важких хвороб у дітей з ротавірусної інфекцією у 0,79 % (дві дитини) зустрічалась хвороба Кавасакі.

Проаналізувавши дані літератури, виявилось що деякі дослідники вбачали зв'язок хвороби Кавасакі та ротавірусної інфекції [53, 103, 118]. Хвороба Кавасакі супроводжується фебрильною лихоманкою невідомої етіології. Вірогідною причиною хвороби можуть виступати бактеріальні токсини, віруси та аутоімунні процеси [29]. У деяких описаних випадках, через поєднання двох хвороб виникала анасарка внаслідок підвищеної проникності капілярів через виражене запалення [53]. Також різними дослідниками вивчалась сезонність хвороби Кавасакі, оскільки вона характерна для ротавірусу [103]. Адам Макніл з колегами прийшли до висновку, що госпіталізації з приводу ротавірусу були помітно сезонними, влітку

госпіталізацій було дуже мало. Госпіталізації хворих з хворобою Кавасакі відбувались цілий рік, але також мали незначний пік взимку та навесні [103].

Вакцинальний статус дітей з різними збудниками гострих кишкових інфекцій мав свої особливості. В ході нашого дослідження ми отримали дані про те, що у групі «ротавірус +» значно переважала доля невакцинованих дітей. Батьки дітей, у яких був виявлений ротавірус, давали більшу кількість відмов від вакцинації, не маючи при цьому обґрунтованих медичних протипоказів. Отже, перед введенням вакцинації від ротавірусної інфекції, потрібно сформувати прихильність населення до цієї вакцини.

Натомість, зниження тягаря ротавірусної хвороби спостерігається у багатьох країнах після впровадження на національному рівні вакцин від ротавірусу. У країнах, де про вплив ротавірусної вакцини повідомлялося протягом перших 10 років після введення в Національний графік імунізації дітей, госпіталізації з усіх причин через діарею у дітей віком до 5 років зменшились на медіану 38 % (у діапазоні 5–63 %), госпіталізації, пов’язані з ротавірусною хворобою, зменшились на медіану 67 % (з діапазоном 18–84 %), а смертність від усіх причин діареї зменшилася на 42 % (з діапазоном 3–64 %) [32]. Повідомлялося про непрямий захист (також відомий як колективний імунітет) дітей, які не досягли віку для вакцинації проти ротавірусу, в деяких країнах із високим та середнім рівнем доходу, але не у країнах із низьким рівнем доходів, хоча причини цього нез’ясовані [32, 152].

Провівши пошук літератури ми виявили, що у країнах, де введена вакцинація від ротавірусної інфекції моновалентними вакцинами, почали з’являтись серотипи, які раніше не реєструвались. Так, наприклад, дослідники з Ємену повідомляють про виявлення нового генотипу G12, при цьому доля ротавірусних гастроентеритів при введенні обов’язкової вакцинації у них складає 24,4 % [27].

Крім того, демографічна характеристика ротавірусної хвороби змінилася з моменту введення щеплень до національних графіків імунізації. Наприклад, в Фінляндії, ротавірусна інфекція найчастіше зустрічалася у дітей молодше 5 років до введення вакцинопрофілактики, але після введення вакцинації від даної інфекції, хвороба вражає невакцинованих дітей в віці від 6 до 16 років та осіб старше 70 років [59, 107, 120]. Зміни в сезонній картині ротавірусної хвороби також спостерігались після введення вакцини, включаючи затримку початку сезону ротавірусу, меншу тривалість сезонів і притуплення сезонних піків [63]. У Сполучених Штатах регулярний щорічний сезонний характер ротавірусної хвороби, який спостерігався до введення вакцини проти ротавірусу, змістився на збільшення кількості циркулюючих ротавірусних захворювань щорічно [50]. Це явище може бути пов'язане з накопиченням невакцинованих дітей протягом двох послідовних сезонів ротавірусу через помірний рівень охоплення вакцинами (60–80%), що призводить до збільшення епідемії кожного наступного року [177].

Серед обстежених 978 пацієнтів з симптомами гострого гастроентериту, ротавірусна інфекція була діагностована у 458 пацієнтів (46,83%). Дещо менший відсоток (40,1 %) відобразили російські вчені у своєму дослідження у 2009 - 2014 роках. Звичайно, у країнах, де вакцинація є обов'язковою, цей відсоток значно нижчий. Як описано Везикарі та Матсоном, ефективність вакцинації від госпіталізації, пов'язаної з ротавірусом, становить від 85 % до 94%, а проти важкого перебігу ротавірусної діареї - від 85 % до 98 % [134, 162]
.

Дослідивши особливості клінічних проявів ротавірусних гастроентеритів звертають на себе увагу відмінності початку захворювання, коли половина ротавірусних ГКІ починається з блювоти, і дуже рідко – з лихоманки. При ГКІ інших етіологій хвороба частіше починається з діареї та лихоманки. У літературі приділяється увага особливостям перебігу, вираженій лихоманці та блювоті, проте є мало даних про детальний початок

захворювання, який був проаналізований в цьому дослідженні. Деякі вчені з Ханої (В'єтнам) заявляють про те, що при зверненні до лікарні дітей, яким згодом було встановлено діагноз ГКІ (у 47% ротавірусної етіології), первинними симптомами мали лихоманку у 43,6 % випадків, блювання - у 53,8 % випадків та дегідратацію - у 82,6 % випадків [165].

Згідно нашим даним та результатам інших авторів лихоманка в гострий період є високою і триває 2 - 3 дні [120, 146, ].

У літературі характер випорожнень при ротавірусній інфекції описаний як водянистий [10]. В нашому дослідженні у розпал хвороби водянистий стул зустрічався у третини хворих (33,7 %), натомість переважала кашкоподібна консистенція випорожнень (66,3 %).

Також у 13,04 % обстежених зустрічались домішки слизу у випорожненнях. В процесі розвитку захворювання у 2,17% випадків з'являлись домішки крові, хоча дані літератури наголошують на обмеженій запальній відповіді і, відповідно, обмеженні генезу діареї проявами осмосу [120].

В загальному аналізі крові лейкоцитозу не спостерігалося; у 18,48 % відмічався зсув лейкоцитарної формули вліво, що також наводить на думку про не самолімітовану запальну відповідь, на противагу даним інших дослідників [120, 146, ]. Дані літератури є порівнюваними з нашими стосовно відсутності достовірної різниці між групами «ротавірус+» та «ротавірус-» в кількості лейкоцитів крові, нейтрофілів та лімфоцитів [91].

Дослідники з Лондона намагалися виявити чи пов'язана ротавірусна інфекція з неврологічними проявами такими, як зміни свідомості та судоми, і дійшли висновку, що неврологічні прояви були найбільш поширенішими позакишковими проявами, але достовірної різниці не було між групами з ротавірус-позитивним гастроентеритом та ротавірус-негативним гастроентеритом (24 % проти 15 % відповідно; P = 0,24). Енцефалопатія спостерігалася лише у дітей з ротавірусною інфекцією у 3,6 % [91].

Натомість, за даними даного дисертаційного дослідження неврологічні прояви такі, як зміна свідомості та судоми, траплялися меншою мірою в групі «ротавірус+» в порівнянні з групою «ротавірус-». У групі «ротавірус-» судоми траплялися у шість разів частіше, а порушення свідомості втричі частіше. Це наштовхує на схожі висновки про те, що ротавірусному гастроентериту більш характерна зміна свідомості без судом, яку можна трактувати, як енцефалопатію, про яку у своєму дослідженні заявляють дослідники з Лондона [91].

Загальновідомим фактом є те, що ротавірусна інфекція призводить до дегідратації більшою мірою, ніж інші збудники гострих кишкових інфекцій. Цікавим є той факт, що дегідратація другого ступеня трапляється в 2 рази частіше при ротавірусному гастроентериті, на відміну від інших гастроентеритів. А дегідратація третього ступеня трапляється в чотири рази частіше при ротавірусній інфекції, ніж при не ротавірусній ГКІ.

Більш детально можна буде зупинитись на зневодненні при розгляді особливостей клінічного перебігу різних генотипів ротавірусної інфекції.

За бальною шкалою Везикарі ротавірусна ГКІ значно переважає над гострими кишковими інфекціями інших етіологій по кількості важких форм перебігу, що відповідає даним літератури [130, 163].

В лікуванні гострих гастроентеритів основне місце займає регідратаційна терапія, проте в якості ад'ювантної терапії застосовуються пробіотики, антиеметики, антисекреторні препарати та інші. Цікаві і відмінні від описаних в науковій літературі результати були отримані в ході нашого дослідження.

Більшість випадків ГКІ у дітей є самолімітованими і не вимагають застосування ліків. Початковим та найголовнішим етапом лікування ГКІ є заміщення втрат рідини та електролітів, для чого використовуються спеціальні розчини для оральної регідратації [157]. Одним із засобів ад’ювантної терапії

є використання пробіотиків [157]. На даний час існують неоднозначні рекомендації щодо застосування пробіотиків у лікуванні ГКІ [157]. Рекомендації, що засвідчують позитивний вплив пробіотиків, дають такі організації, як Дитячий госпіталь Цинциннаті (ССН, США), Європейське товариство Дитячої гастроентерології, гепатології та нутріціології (ESPGHAN), Європейське товариство дитячих інфекційних захворювань (ESPID) та Нідерландське товариство лікарів загальної практики (NHG) [157]. Їхні рекомендації ґрунтуються на дослідженнях з позитивними результатами для різних видів пробіотиків. Керівництво Національного інституту з питань охорони здоров'я та догляду Сполученого Королівства (NICE) використовує систематичний огляд Аллен та співавт., 2010 [26, 157, 167], у якому показано, що пробіотики, поряд з регідратаційною терапією, при ГКІ є безпечними і мають значущу користь у зменшенні тривалості діарейного синдрому та частоти випорожнень на добу [157,161]. Метааналіз Szajewska та співавт., 2007, підтверджує дані щодо зменшення тривалості діареї при застосуванні Saccharomyces boulardii, проте автори зазначають, що до висновку слід ставитися обережно у зв'язку з деякими методологічними недоліками [149, 157].

Керівництво Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та нутріціології (ESPGHAN) рекомендує активне лікування гострих кишкових інфекцій пробіотиками, як доповнення до оральної регідратації [144, 157]. Пробіотики є ефективними у зниженні тривалості та інтенсивності симптомів гастроентериту [144, 157]. Дане керівництво виділяє два види пробіотичних бактерій, які мають сильну рекомендацію та помірний рівень доказовості, – Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) та S. Boulardii [144]. L. reuteri DSM 17938 теж включена до рекомендацій Керівництва ESPGHAN, але має слабку рекомендацію та низький рівень доказовості [144, 157]. Низка досліджень, проведених в усьому світі, демонструє зменшення тривалості діареї при застосуванні L. reuteri DSM 17938 [64, 132, 145, 150, 157].

Водночас у багатьох країнах, у тому числі в Україні, в якості ад'ювантної терапії ГКІ застосовуються різні види пробіотиків, які в Керівництві ESPGHAN називаються пробіотиками з недостатньою доказовою базою [80, 157] .

За нашими даними вказані пробіотики мають однаковий вплив на досліджувані показники (кількість епізодів діареї на добу; тривалість госпіталізації у днях; загальна тривалість діарейного синдрому у днях) [157] .

Наші дані відрізняються від тих, у яких отримано різний ефект від цих пробіотиків, можливо тому, що існує велика кількість досліджень, у яких ефект від застосування LGG, S. boulardii та L. reuteri DSM 17938 порівнюється з ефектом від застосування плацебо [157]. Francavilla та співавт. дослідили, що Lactobacillus reuteri порівняно з плацебо значно скорочує тривалість діареї, проте не скорочує термін перебування у стаціонарі [64, 157].

Інші автори (Розенфельдт та співавт.) вказують на те, що сумісне застосування LGG і L. reuteri знижує тривалість діареї, особливо при застосування препарату в перші 60 год. від початку симптомів [131, 157]. Проте немає даних про порівняння вказаних пробіотиків між собою, що важливо для вибору пробіотика в лікувальній практиці [157].

У групі дітей з ротавірусною інфекцією, які отримували пробіотики LGG / S. Boulardii, частота випорожнень була меншою, ніж у групі дітей, які в якості ад'ювантної терапії приймали L. reuteri DSM 17938 [157]. Не виявлено статистично значущої різниці щодо тривалості госпіталізації та загальної тривалості діарейного синдрому у днях [157]. Тривалість діареї, викликаної ротавірусом, не відрізнялась від вибраного пробіотика, хоча в метааналізі Елахех Ахмаді та співавт. зазначена властивість LGG зменшувати тривалість ротавірусної діареї [22, 157].

В одному дослідженні була продемонстрована ефективність L. reuteri у госпіталізованих дітей з ротавірусною діареєю. Ці бактерії скорочували тривалість діареї, але мали дозозалежний ефект [131, 157, ]. Озлем Ердоган та співавт. порівняли ефективність Saccharomyces boulardii, Bifidobacterium lactis

та плацебо при ротавірусному гастроентериті [62, 157]. Середня тривалість діарейного синдрому виявилась значущо меншою в групі, у якій діти отримували Bifidobacterium lactis, ніж у групі плацебо та Saccharomyces boulardii [35, 157]. Жодна з досліджуваних нами груп не отримувала Bifidobacterium lactis, проте результати роботи Озлем Ердоган та співавт., можливо, стануть підґрунтям для наших подальших розширених досліджень [157].

У зв'язку з отриманими даними про значне зменшення кількості епізодів випорожнення при застосуванні пробіотиків з помірним рівнем доказовості та сильною рекомендацією доцільно було порівняти вплив різних видів пробіотиків, ефективність яких є недостатньо вивченою [157].

Було досліджено 76 дітей, що отримували пробіотик з недостатньою доказовою базою за ESPGHAN, 2014 [80, 157], яких було розподілено на чотири групи: до першої групи (n = 21) віднесено пробіотик Bacillus clausii; до другої (n = 17) – пробіотик Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus; до третьої (n = 14) – Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophylus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophylus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus; до четвертої (n = 24) – Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri), Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium [157].

За даними літератури, Bacillus clausii – пробіотик, який отримували діти першої групи, – не продемонстрував ефективності в плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні. Так, Канані та співавт. вивчали ефективність Bacillus clausii серед дітей з ГКІ віком до 36 місяців, які відвідували сімейного лікаря, і не виявили різниці у тривалості діареї серед дітей, які отримали ОРС та ОРС + Bacillus clausii [72, 148].

Щодо ефективності інших пробіотиків, які призначалися дітям другої, третьої та четвертої груп, – Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, Lactobacillus casei, Streptococcus thermophylus, Bifidobacterium breve,

Lactobacillus acidophylus, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus acidophilus (sp. L. gasseri), Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium, – теж немає достовірних даних [80, 148, 157]. Окрім того, у рекомендаціях ESPGHAN 2014 року зазначено, що пробіотик Enterococcus faecium (SF 68 strain) має сильну негативну рекомендацію із низьким рівнем доказовості [80]. Enterococcus faecium входить до відомого пробіотичного препарату, але виробник в інструкції не вказує штам [80, 157].

ESPGHAN рекомендує в якості ад'ювантної терапії, окрім пробіотиків, застосовувати ракекадотрил [79]. Він має слабку рекомендацію та середню ступінь доказовості [79].

Наші дані, на відміну від даних літератури [79], говорять про те, що рацекадотрил не впливає на перебіг діарейного синдрому у дітей з ГКІ. Схожі з нашими даними виявили науковці, які досліджували вплив препарату на перебіг діареї на 120 дітях віком від 3 до 60 місяців у Кенії [72].

Домперидон не рекомендований ESPGHAN, проте рекомендований національними рекомендаціями до застосування при ГКІ [79]. Ми не виявили позитивного протиблювотного впливу, проте у побічні дії зустрічались у 2,88 % (8 дітей). У 6 дітей відмічалась блювота на прийом препарату, у 2 хворих - алергічна висипка, 75,0 % і 25,0 % відповідно.

Епідеміологія генотипового розмаїття була обговорена вище, стосовно особливостей клінічних проявів хотілося б відмітити наступне.

При генотипах G1P8 та G4P8 відмічалась найбільша частота блювоти за добу, до того ж при генотипах G1P8, G2P4, G3P8, G4P8 відмічались повторні епізоди блювоти після введення антиеметичних засобів під час перебування в стаціонарі. У дослідженні серед дітей Індії вчені виявили, що найбільша кількість дітей, у яких блювота тривала більше трьох діб, було у групі G9 (58,8 %), при типі G12 тривалою блювота була у 40,9 %, а при типах G2 та G1 блювота більше 3 діб зустрічалась у четвертої частини дітей (26, 3 % та 24,7 % відповідно) [137]. У іншому дослідженні зазначається, що діти інфіковані

генотипом ротавірусу G2P4 були старші (P = 0,005) і мали більш важку блювоту (P = 0,018) ніж діти, у яких був виявлений генотип G1P8 [143].

Tarun Saluja та ін. зазначають, що у дітей з Індії до 5 років найбільшою частотою стулу на добу та тривалістю діареї у днях характеризувався генотип G1 [137]. В Україні за цими параметрами лідирують два генотипи, а саме G4P8 та G9P8.

Не дивлячись на дані літератури про те, що для ротавірусної інфекція не характерна кров'яниста діарея у зв'язку з лімітованою запальною відповіддю [99, 102, 147 ], ми проаналізували наявність патологічних домішок у стулі таких, як кров та слиз. В результаті дослідження ми виявили, що при генотипах ротавірусу G3P8 та G4P8 можливі прояви гемоколіту. Наявність патологічних домішок у стулі не асоціювалось з мікст-інфекцією. Напроти, у випадках, коли дитина мала мікст-інфекцію з сальмонелою, кампілобактером, аденовірусом та норовірусом, це ніяк не відображалось на консистенції стулу та наявності крові у ньому. За шкалою Везикарі всі ці діти з кров'янистою діареєю мали важкий перебіг захворювання.

Як відомо з літератури, ротавірус може мати позакишкові вогнища інфекції і бути причиною відповідних симптомів [177].

У результаті дослідження було виявлено, що у дітей з ротавірусною інфекцією кашель та нежить спостерігались при генотипах G1P8 і G4P8. У дослідженні, проведеному в Індонезії, частота кашлю у дітей з ротавірусною інфекцією сягала 28,4 %, проте автори не оцінювали долю симптому кашлю при кожному генотипі окремо. У нашій роботі ми досліджували неврологічний статус пацієнтів, оскільки у літературі зустрічаються дані щодо виявлення РНК ротавірусу в цереброспінальній рідині у деяких дітей з менінгітом, енцефалопатією чи енцефалітом [177]. Жодна дитина, яка увійшла в наше дослідження, не мала ні судом, ні порушення свідомості.

За даними дослідження проведеного у Лондоні, діти, у яких був виявлений генотип G9, частіше потребували внутрішньовенної регідратації [51]. А в іншому дослідженні вказано, що генотипи G12 та G9

супроводжувались важчим зневодненням і при них частіше застосовувалась інфузійна регідратаційна терапія [137].

У нашому дослідженні найбільша частка хворих з важким перебігом ротавірусного ГКІ, які мали дегідратації другого та третього ступенів, припадала на генотип G4P8 і, відповідно, діти з цим генотипом ротавірусу значно частіше потребували застосування інфузійної терапії.

Не дивлячись на дані літератури про те, що норовірус порівняно з ротавірусом, менше викликає лихоманку та приблизно на 20 % рідше супроводжується зневодненням [130], ми все таки провели оцінку важкості клінічних проявів у таких хворих за шкалою Везикарі та інших клінічних характеристик.

Згідно даних дослідників з США, у дітей норовірусна інфекція частіше починається з блювоти [73]. Проте за результатами нашого дослідження, у двох третинах випадків (61,11 %) захворювання починалось з діареї, хоча відсоток початку з блювоти у групі норовірусної ГКІ був статистично значимо вищим, ніж у групі з аденовірусною ГКІ ($p < 0,05$). А початок захворювання з блювоти при ротавірусній інфекції був значно вищим за такий при норовірусній ГКІ ($p<0,05$). У досліджені, проведеному в Китаї, виявили, що для норовірусу характерна кратність блювоти більше 3 разів за добу [45]. У нашому дослідженні кратність блювоти при норовірусній інфекції складала 5 [2; 6] разів на добу.

В літературі описана при норовірусній інфекції так звана «м’яка» лихоманка [73], проте ми у нашому дослідженні виявили, що медіана температурної реакції при норовірусній ГКІ знаходиться на фебрильних цифрах 38 [37,7; 38,4] $^{0}$C, хоча при інших, досліджених нами вірусних ГКІ, температура мала більш високі цифри.

Згідно результатів дослідження китайських вчених [45], при порівнянні температурних значень при норовірусній, аденовірусній та ротавірусній інфекціях, цифри лихоманки при ротавісному гастроентериті значно

перевищували значення при норавірусних та аденовірусних ГКІ. Аналогічні дані отримали й ми ($p < 0,05$).

Діти з груп норовірусної ГКІ та аденовірусної ГКІ в середньому в 50% випадків потребували повторного введення протиблювотного препарату, а при ротавірусній інфекції була потреба повторно вводити протиблювотний препарат складала 21,66%, $p < 0,05$. Показникі повторюваної блювоти при ротавірусній ГКІ були близькими до таких значень при бактеріальних кишкових патогенах і складали 29 %.

Вчені з Китаю [45] підрахували, що для аденовірусної ГКІ характерний розріджений стул тривалістю більше 5 днів, що відповідає результатам нашого дослідження. В іншому дослідженні йдеться про те, що при норовірусній ГКІ діарея триває 1-3 доби [73]. Проте ми отримали інші дані, згідно яких тривалість діареї при норовірусній інфекції складала 6 [5; 8] діб.

Не дивлячись на те, що існує загальноприйнята думка про відсутність патологічних домішок у стулі при вірусному гастроентериті, в тому числі, норовірусному [73], ми отримали протилежні дані. Так, у 4,35% випадків норовірусної інфекції мав місце гемоколіт, як і при ротавірусній інфекції – у 4,61 %. Деякі автори теж звертають увагу на вірогідність гемоколіту при ротавірусній інфекції – 4,6 % та при аденовірусній – 2 % [45, 180 ].

Оцінивши ступені дегідратації при вірусних ГКІ звернуло на себе увагу наступне. Не дивлячись на переважну більшість легкого ступеня зневоднення при норовірусній ГКІ (69,6 %), у 4,35 % хворих зустрічалась дегідратація важкого ступеня. Оцінивши клінічні прояви захворювання, ми можемо пов’язати цей ступінь дегідратації з блювотою. Натомість, аденовірусна інфекція у половині випадків характеризувалась зневодненням середньої важкості, за рахунок більш вираженої лихоманки та діареї.

При аденовірусній ГКІ була достовірно вища частота здуття живота, біль у животі траплявся майже у всіх дітей, до того ж інтенсивність больового синдрому була настільки високою, що у 7,0 % випадків діти потребували консультації хірурга. При аденовірусній інфекції також спостерігались зміни

свідомості та судоми. За даними літератури, болі в животі зустрічались лише у 50 % дітей з аденовірусною ГКІ [180]. Вчені з Гонконгу Браян Чунг та Вірджинія Вонг зазначають, що судоми асоційовані з аденовірусом трапляються у 18,4 % пацієнтів, що є значно частіше, ніж при ротавірусній інфекції - 4,3 % [45]. У нашому дослідженні судоми траплялися значно рідше: при аденовірусній ГКІ - у 7,14 % та не зустрічалися взагалі при ротавірусній ГКІ.

Також була проведена оцінка важкості клінічних проявів ГКІ за бальною шкалою Везикарі. Ми отримали результати, які свідчать про те, що всі випадки аденовірусної ГКІ (100,0 % (14)) відповідали важкому перебігу. 8,70 % (2) норовірусної інфекції відповідали перебігу середньої важкості та 91,30 % (21) – важкому перебігу ГКІ. Середня кількість балів за Везикарі при аденовірусній ГКІ складала 15 [13; 17], а при норовірусній ГКІ - 12 [11; 16].

Серед обстежених нами дітей з аденовірусною та норовірусною інфекціями не спостерігалось легкого перебігу у жодної госпіталізованої дитини. Ці дані є досить незвичними і цікавими, оскільки навіть ротавірусні гастроентерити у нещеплених дітей можуть мати легкий перебіг у незначній кількості випадків, і перебіг середньої важкості у кожної десятої госпіталізованої дитини [43]. До того ж дані дослідників з Китаю значно різняться з нашими [45]. Середній бал за Везикарі при ротавірусній інфекції у дітей до 5 років складав 8,0 ± 3,1, при норовірусі - (6,4 ± 2,4, $p < 0,001$), а при аденовірусі - (6,2 ± 2,1, $p < 0,001$), щоправда детальна методологія даного дослідження не була доступна для вивчення, так як повний текст статті був китайською мовою [45].

Дані іншого дослідження, опублікованого в 2018 році є більш схожими до наших, автори цього дослідження виявили, що середній бал за шкалою Везикарі у госпіталізованих пацієнтів до 6 років для норовірусу складав 11 (95 % ДІ: 9–13) та для ротавірусу - 12 (95 % СІ: 10–14) [65, 130].

Результати нашого дослідження щодо бактеріальних збудників ГКІ вказують на те, що діти молодшого віку (до 2 років) серед бактеріальних кишкових інфекцій більш схильні хворіти на шигельоз та кампілобактеріоз.

Згідно дослідження проведеного у Румунії, кампілобактеріоз є найбільш поширеною бактеріальною інфекцією серед дітей віком до одного року, що перебували на стаціонарному лікуванні, та серед амбулаторних звернень дітей віком від двох до шести років [44].

Дослідження дітей з шигельозом, проведене в Іраці, показало, що серед дітей з діареєю та лабораторно підтвердженим шигельозом, діти молодше 2 років складали 54,5 % [24].

За даними дослідження, проведеного у Кореї, серед дітей з ГКІ, віковий розподіл бактеріальних збудників гострих кишкових інфекцій був наступним: серед дітей від 0 до 2 років поширеність ешерихіозної інфекції складала 34,2 %, кампілобактеріозу - 13,8 %, сальмонельозу- 18,2 %, шигельозу – 0 %; серед дітей від 2 до 6 років: ешерихіоз– 36,8 %, кампілобактеріоз – 20,7 %, сальмонельоз – 45,5 %, шигельоз– 50 % [93].

Тобто отримані нами дані стосовно вікових особливостей бактеріальних збудників ГКІ відповідають таким же у світі.

Обговорюючи клінічні особливості перебігу бактеріальних ГКІ звертає не себе увагу те, що найдовшою лихоманка була при сальмонельозі та шигельозі. В свою чергу, діарея була найлегшою при ешерихіозній ГКІ, а при шигельозі та сальмонельозі - була важкою.

Наші дані підтверджуються результати дослідження проведеного серед дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Тайвані. Автори показали, що клінічні характеристики інфекції, спричиненої сальмонелою були найважчими у порівнянні з іншими бактеріальними та вірусними інфекціями, що розглядались у дослідженні, за рахунок більшої тривалості діареї, вищих показників максимальної температури тіла, більшої тривалості перебування у стаціонарі та важкості загального стану хворих. Також у групі дітей з сальмонельозом був найбільший відсоток виявлення гною та крові у калі [40].

Напроти, згідно дослідження проведеного в Ізраїлі, у якому важкість перебігу ГКІ розраховувалась за системою балів, серед бактеріальних інфекцій у трійку найважчих за перебігом увійшли: ешерихіозний, сальмонельозний та шигельозний гастроентерити [90].

Для всіх бактеріальних збудників більш частим був початок захворювання з діареї, проте з блювоти починалось кожний четвертий шигельоз та кожний п'ятий сальмонельоз, зрідка при кампілобактеріозі захворювання починалось з блювоти. З лихоманки починався кожний четвертий випадок кампілобактеріозу і, іноді, сальмонельоз. Під час перебування в стаціонарі блювота повторювалась після введення протиблювотного засобу у всіх випадках, проте найінтенсивнішою блювота була у хворих з ешерихіозом. Вчені з Ханою (В'єтнам) виявили, що діарея на початку захворювання частіше зустрічалась при ешерихіозі, і дещо рідше при шигельозі. Хочеться відмітити, що ешерихія за даними цього дослідження була найпоширенішим бактеріальним ентеропатогеном серед хворих дітей [165].

Згідно з даними огляду літератури, опублікованому у журналі «Клінічна мікробіологія та інфекції», блювання при кампілобактерній інфекції є досить рідкісним симптомом [33]. Стосовно інтенсивності блювоти, наші дані є схожими з результатами дослідження проведеного на Адаманських островах (Індія), де серед дітей, інфікованих ешерихією, блювання зустрічалось у 56,8 % випадків [127].

Також дані щодо поширеності блювання при ГКІ, викликаними різними бактеральними збудниками надаються у дослідженні, проведеному серед дітей з симптомами ГКІ у Кореї. Згідно цих даних, при ешерихіозній ГКІ блювання спостерігалось у 69,2 % хворих, при камплобактеріозній ГКІ у 44,8 % пацієнтів, а при сальмонельозній ГКІ – у 31,8 % випадків [93]. Ці дані кардинально різняться з нашими стосовно кампілобактеріозної ГКІ, при якій блювота була значно рідшою.

Проаналізувавши дані щодо консистенції стулу, можна зазначити, що в 55,56 % випадків сальмонельозної ГКІ та у 22,58 % випадків кампілобактеріозної ГКІ стул мав водянистий характер, у всіх інших випадках – кашкоподібну консистенцію стулу. Стосовно характеру діареї при кампілобактеріозі, дані дослідження, проведеного у Польщі, свідчать, що загалом діарея спостерігалася у 90 % дітей з підтвердженою кампілобактерною інфекцією, з них водянистий стул був у 53 % хворих, а діарея з домішками крові - у 45 % [77]. Протилежні дані щодо частоти виявлення водянистого стулу серед дітей з бактеріальними кишковими інфекціями отримані у дослідженні, проведеному у Ефіопії. Серед дітей госпіталізованих з симптомами ГКІ та підтвердженим діагнозом сальмонельозу, кампілобактеріозу та шигельозу, частота водянистої діареї складала 20 %, серед них частота сальмонельозу складала 1 % [70]. Про наявність та характер патологічних домішок у стулі, таких як кров, слиз, та їх поєднання можна сказати, що вони були присутні у всіх випадках, найбільше при кампілобактерній ГКІ та шигельозній ГКІ (майже в половині випадків), і були відсутніми при ешерихіозній ГКІ. Натомість, у дослідженні, проведеному у Харкові, у 8,89 % випадків ешерихіозних ГКІ спостерігалась кров у стулі [12]. У вже наведеному вище корейському дослідженні, також розглядається характер стулу при ГКІ, викликаних різними бактеріальними збудниками. Домішки крові у стулі спостерігались при ешерихіозі у 2,6 % пацієнтів, при кампілобактеріозі - у 31 % пацієнтів, а при сальмонельозі - у 9,1 % дітей [93].

Більшість випадків кампілобактеріозу та ешерихіозу характеризувались легким зневодненням, на відміну від сальмонельозу, при якому важка дегідратація зустрічалась у кожної десятої госпіталізованої дитини.

Ці дані підтверджує дослідження, проведене в Індії (Адаманські острови), згідно з яким, відсоток симптомів зневоднення будь-якого ступеня у дітей з ешерихіозом складав лише 5,3 % [127]. Натомість, за даними дослідження, проведеного в медичному центрі Шаар-Зедек (Ізраїль), частка

дітей з вираженими ознаками дегідратації при сальмонельозному ентериті складала 37 % (кожна третя дитина) [28].

Провівши статистичну обробку даних і оцінивши важкість клінічних проявів за бальною шкалою Везикарі, ми виявили, що значення середнього балу при сальмонельозній, кампілобактерній, шигельозній та ешерихіозній гострим кишковим інфекціям відповідає важкому клінічному перебігу (14 [13; 17]; 13 [11; 14], 14,5 [13,5; 15,5] та 14 [13; 14] балів відповідно). Також ми оцінили відсоткові показники ступенів важкості ГКІ, викликаних вказаними бактеріями. За отриманими даними шкали Везикарі більшість ГКІ, викликаних ентероінвазивною ешерихією, кампілобактером, сальмонелою та шигелою відповідали важкому перебігу, проте 22,58 % кампілобактеріозу і 14,29 % сальмонельозу відповідали перебігу середньої важкості. Протилежні результати демонструє дослідження, проведене у місті Харкові Ольховською О. М. В ньому повідомляється, що на сучасному етапі клінічні прояви ГКІ бактеріального ґенезу суттєво не залежать від етіологічного чинника хвороби і найчастіше зустрічаються їх середньоважкі форми (60,95 %) з гастроентероколітичним варіантом [12].

Аналізуючи дані загально-клінічних лабораторних методів дослідження, що проводилися в стаціонарі згідно прийнятих локальних клінічних протоколів, ми помітили, що при розгляді міжквартильних інтервалів різних показників лейкоцитограми при вірусних та бактеріальних збудниках ГКІ характерні відмінності для вірусни  та бактеріальних інфекцій іноді відсутні.

Регідратаційна терапія – «золотий стандарт» лікування всіх гострих кишкових інфекцій.

При дегідратації другого та третього ступенів у госпіталізованих дітей застосовувалась внутрішньовенна регідратація. При ешерихіозній ГКІ тривалість інфузійної терапії була довшою, проте достовірної різниці в показниках не виявлено. Згідно даних існуючих досліджень на сьогодні немає переваги внутрішньовенної регідратації над пероральною за ефективністю,

окрім ризиків внутрішньовенного доступу, а також ризику паралітичного ілеусу при масивній оральній регідратації [84].

Згідно даних клінічних рекомендацій, внутрішньовенна інфузія рекомендована при ГКІ, якщо є ознаки вираженої дегідратації, шоку, зміни свідомості та невдалої оральної регідратації через відмову або нестримне блювання, а також при погіршенні стану незважаючи на оральну регідратацію [20, 142].

Для внутрішньовенної регідратації рекомендовано використовувати ізотонічний розчин NaCl 0,9 %, Рінгера-лактат, з додаванням 5% розчину глюкози для відновлення патологічних втрат [20, 142].

При ешерихіозній ГКІ антибіотик застосували у 33,33 % (1), при кампілобактеріозній ГКІ – у 83,87 % (26), при сальмонельозній ГКІ – у 72,22 % (13) та при шигельозній ГКІ – 50 % (2) тривалістю застосування 3-10 днів. Найчастіше азитроміцин використовували при кампілобактеріозі, цефалоспорини 3 покоління - при сальмонельозі, при шигельозі співвідношення використання макролідів та цефалоспоринів склало 1:1, що відповідає міжнародним рекомендаціям [20, 142].

Препарат рацекадотрил використовувався з різною частотою при ГКІ, викликаними всіма збудниками, якщо були відсутні прояви гемоколіту.

Згідно з клінічними настановами (ESPGHAN), рацекадотрил може використовуватись як додаткова терапія при ГКІ, рівень доказовості II, B (слабка рекомендація, низька якість доказових даних) [20]. Разом з тим, використання протисекреторних препаратів можливе лише при адекватній гідратації пацієнта [142].

Згідно інструкції, рацекадотрил в Україні дозволений у дітей від 3 місяців для лікування секреторної діареї у поєднанні з пероральною регідратацією та іншою підтримуючою терапією, а також етіотропним лікуванням. В дослідженнях на групах дітей з ГКІ, рацекадотрил як додаткова терапія у дітей демонструє ефективність (до 50 % зменшення об’єму випорожнень) [39, 48].

Домперидон також застосовувався у якості ад'ювантної терапії у 100 % (2) пацієнтів з ешерихіозом, у 29,17 % (7) хворих з кампілобактеріозом, у 46,15 % (6) випадків сальмонельозу та у 33,33 % (1) госпіталізованих дітей з шигельозом з тривалістю у групі ешерихіозу 3 [3; 3] дні, у групі кампілобактеріозу 3 [2; 3] дні, у групі сальмонельозу 4 [3; 4] дні та при шигельозі – 3 [3; 3] дні. У групі ГКІ, викликаної кампілобактером, спостерігалась блювота відразу після прийому препарату у 14,29 % (1) випадків. Згідно даних дослідження опублікованого у Журналі дитячої гастроентерології та нутриціології, домперідон у низьких дозах ніяк не відрізнявся від плацебо за ефективністю у зменшенні частоти блювання та нудоти у дітей з ГКІ [98].

Також, як протиблювотний препарат для підвищення ефективності оральної регідратації та покращення якості життя пацієнта, може бути використаний ондансетрон. У порівнянні з плацебо ондансетрон при блюванні у дітей з ГКІ покращує ефективність оральної регідратації [159].

Згідно даних дослідження проведеного в Таїланді, ондансетрон є більш безпечною альтернативою домперидону при симптомах ГКІ, зокрема нудоті та блюванні [128].

Таким чином, основним збудником гострих кишкових інфекцій у дітей до 5 років на регіональному рівні є ротавірус. Згідно результатів нашого дослідження, цей збудник у більшості випадків (83,19 %) викликає важкий клінічний перебіг. Зареєстровані в Україні вакцини від ротавірусу є актуальними, так як захищають від всіх поширених генотипів ротавірусної інфекціїю.

Серед засобів ад'ювантоної терапії при лікуванні ГКІ тільки пробіотики, який містить в собі штами LGG або S. boulardii, мали позитивний вплив на перебіг симптомів захворювання за рахунок змешення частоти діареї.

Норовірус – є другою по поширеності причиною ГКІ серед дітей до 5 років. Цей збудник у 91,3 % випадків здатен викликати важкий клінічний

перебіг, тому розробка вакцини для профілактики норовірусної інфекції є актуальною для України.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлені нові клінічні та епідеміологічні дані, які відображають сучасний тягар гострих кишкових інфекцій у дітей на регіональному рівні, а також наведено обґрунтування впровадження вакцинопрофілактики ротавірусної інфекції в Національний календар щеплень, що послугує зменшенню госпіталізації з привроду гострих кишкових інфекції і попередить важкі ускладнення цього захворювання. Проведена оцінка загальноприйнятих схем лікування і сформовані рекомендації щодо оптимізації лікування ГКІ на основі дослідженої сучасної структури ГКІ.

1. Визначено етіологічну стуктуру ГКІ серед госпіталізованих дітей у віці до 5 років. Беззаперечним лідером є ротавірус (46,83 % (95 % ДІ: 35,8-57,86), друге місце займає норовірус (14,25 % (95 % ДІ: 11,73-16,77). Подальша структура виглядає наступним чином: кампілобактер - 12,2 % (95 % ДІ: 9,77-14,63), саповірус - 6,8 % (95 % ДІ:4,3-9,3, астровірус - 6,0 % (95 % ДІ: 2,39-9,61), сальмонела - 5,2 % (95 % ДІ: 2,84-7,56), аденовірус - 4,95 % (95 % ДІ: 2,18-7,72), ешерихія - 1,8 % (95 % ДІ: 0,42-3,18) та шигела - 1,15 % (95 % ДІ: 0,01 – 2,29).
2. Виявлено, що в генотиповій структурі ротавірусної інфекції серед госпіталізованих дітей превалюють два генотипи: G4P8 (53,58 % (95 % ДІ: 28,19-78,97)) та G1P8 (27,29 % (95 % ДІ: 10,47-44,11), що актуалізує зареєстровані в Україні вакцини від ротавірусу. Серед інших циркулюючих генотипів визначено такі: G9P8 7,95 % (95 % ДІ: 1,79-14,11) , G3P8 4,17 % (95 % ДІ: 2,01-6,33), G2P4 3,46 % (95 % ДІ: 0,61-6,31). G2P8 1,51 % (95 % ДІ: 0-3,23) G2NT 1,35 % (95 % ДІ: 0-4), NT NT 0,67 % (95 % ДІ: 0-1,99).
3. Встановлено, що ротавірусна інфекція має статистично значимо важчий перебіг за шкалою Везикарі ($p < 0,05$), який обумовлений важким зневодненням та здатністю викликати судоми, зміну свідомості та гемоколіт. Генотип ротавірусної інфекції G4P8 призводив до важкого перебігу у 86,44 % (102)) за рахунок більш частої і тривалої блювоти,

тривалої фебрильної лихоманки та у 3,5 % (1) гемоколіту. Генотип G1P8 у 3,57 % (1) випадків мав легких перебіг у не вакцинованих дітей та у 82,14 % (23) викликав важкий перебіг. Превалювання генотипів G1P8 та G4P8 та доведена їх здатність викликати важкий перебіг хвороби обґрунтовують актуальність вакцинопрофілактики двома ліцензованими вакцинами в Україні.

4. Визначено економічний тягар ротавірусної інфекції, який відображає фінансові витрати родини на стаціонарне лікування захворювання. Доведено, що витрати на госпітальне лікування перевищують втирати на вакцинацію у 5,38 (± 2,85) разів (18523,54 (± 9697,21) грн за курс лікування проти 3440 грн. за повний курс вакцинації). Як відомо, вакцинація попереджує госпіталізацію, тобто при витратах родини на проведення вакцинації можна було б попередити 46,83 % (458) випадків госпіталізацій дітей до 5 років. Це обґрунтовує економічну доцільність проведеня вакцинопрофілактики захворювання. Ці дані можна частково екстраполювати на витрати системи охорони здоров’я на національному рівні.
5. Встановлено, що клінічний тягар сальмонельозної та аденовірусної інфекцій наближається до ротавірусної інфекції. Норовірусна інфекція призводить до важкого перебігу захворювання у 91,3 % (21), а враховуючи друге місце в структурі ГКІ, розробка та подальше впровадження вакцинації від даної інфекції є актуальним завданням для України.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення надання медичної допомоги дітям до 5 років з гострими кишковими інфекціями доречно використовувати отримані у дослідженні нові епідеміологічні дані, які відображають превалювання врусних збудників, а саме: ротавірусу та норовірусу. Ці дані сприятимуть оптимізації лікувальної тактики захворювання і зменшенню недоцільної антибактеріальної терапії.
2. Для раціоналізації антибіотикотерапії гострих кишкових інфекцій варто використовувати дані сучасної етіологічної структуру ГКІ, а саме превалювання серед бактеріальних збудників кампілобактеру. Це свідчить на користь використання макролідів при лікування бактеріальних ГКІ та зменшенні використання цефалоспоринів як таких, що не діють на кампілобактер.
3. З метою оптимального використання засобів ад'ювантного лікування ГКІ, варто приймати до уваги позитивний вплив препаратів на перебіг симптомів. Такий вплив з'являють лише біопрепарати, що містять штами LGG та S. Boulardii.
4. Для зменшення навантаження ротавірусної інфекції на дітей у віці до 5 років необхідно використовувати дані щодо клінічного, соціального та економічного тягара з метою запровадження вакинопрофілактики цієї інфекції ввівши її в перелік обов'язкових вакцин у Національному календарі шеплень,
5. Отримані дані щодо етіологічної структри ГКІ, а також дані щодо клінічного перебігу захворювання, викликаного цими збудниками, особливо норовірусом, можуть бути використані у розробці вакцин від цієї інфекції та у подальшому обґрунтуванні їх впровадження.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ


1. Воробьева НВ, Усачева ЕВ, Матвеева ТБ. Современные клинико-лабораторные особенности течения ротавирусной инфекции у детей раннего возраста в запорожской области. Сучасна педіатр. України [Інтернет]. 2010;4(108):45-52. Доступно: https://doi.org/10.15574/SP.2020.108.45.
2. Всемирная организация здоровья. Диарея [Интернет]. Женева: ВОЗ; 2017. Доступно: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/.
3. Всемирная организация здравохранения. Документ ВОЗ в поддержку безопасности вакцин Внедрение новой вакцины Проверочный список для планирования коммуникации и пропаганды [Интернет]. Женева: ВОЗ; 2017, 8 с. Доступно на: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/373244/vss-new-vaccine-intro-rus.pdf.
4. Гончаров ВО, Котлік ЛС, Ісакова НП, Виходцева ЮМ, Баранов ЮО. Розповсюдження та генотипова структура ротавірусів в Одеській області. Мікробіол. та біотех. [Інтернет]. 2016;1(33):47-54. Доступно: https://doi. org/10.18524/2307-4663.2016.1(33).65366.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. Інструкція для медичного застосування. Лікарський засіб (звичайний) - Лінекс [Інтернет]. Київ: МОЗ України. Доступно на: http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype= 1E41166530788E39C225839B00304979.
6. Доан СІ, Малиш НГ. Гострі кишкові інфекції вірусної етіології: епідеміологічні аспекти. Укр. мед. часопис. 2015;3(107):V/VI.
7. Зубленко ОВ. Спалахи гострих кишкових інфекцій в Україні. Проблеми військової охорони здоров’я. 2015;44(2):139-43.
8. Колоскова О, Іванова Л, Гарас. М. Оптимізація симптоматичної терапіїї гострих кишковиї інфекцій у дітей: Реєстр. № 382-2012. В: Укр. центр. наук. мед. інформації та патент. - ліценз. роботи. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров’я у 2012 році. Інформаціний

лист про нововведення у сфері охорони здоров’я. Київ: Укрмедпатентінформ.

9. Марушко ЮВ, Московенко ЕД. Острые респираторные заболевания. Влияние ибупрофена на основные симптомы острых респираторных заболеваний у детей. Укр. мед. часопис. 2016;1(111):I/II.

10. Михайлова ЕВ, Данилов АН, Левин ДЮ, Кошкин АП, Каральский СА. Ротавирусная инфекция у детей: клиническая картина, оценка эффективности противовирусной терапии. Вопросы современной педиатр. [Интернет] 2012;11(6):98-102. Доступно: https://doi.org/10.156 90/vsp.v 11i6.499.

11. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей [Інтернет]. 2007. Наказ № 803. 2007 Груд 10. Доступно: https://zakon.rada.gov.ua/rada/ show/v0803282-07#Text.

12. Ольховська ОМ. Особливості клінічного перебігу і шляхи удосконалення лікування кишкових інфекцій у дітей на сучасному етапі. Аннали Мечниковського ін-ту. 2011;(4):258-61.

13. Тесленко М. Ротавірусна інфекція – соціально значиме захворювання. В: Збірник тез всеукр. наук. - практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика Науково- практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку; 2016 Трав 20; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2016, с. 131-2.

14. Тесленко МЮ. Вплив застосування рацекадотрилу на перебіг гострого гастроентериту у дітей молодшого віку. В: Збірник матеріалів наук. – практ. конф. з міжнар. участю Young Science 2.0; 2020 Лист 20; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2020, с. 125-6.

15. Тесленко МЮ. Значущість пробіотиків як ад’ювантної терапії при гострих гастроенетритах у дітей віком до п’яти років. Сучасна педіатр. 2019;6(102):27-32.

16. Трихліб ВІ. Спалахи гострих кишкових інфекцій вірусної етіології в країнах світу (частина І). Актуал. инфектол. [Інтернет]. 2018;6(5):217-26 Доступно: https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.5.2018.146769.
17. Троцький ГМ, Пакулова-Троцька ЮВ. Клініко-лабораторні особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку з перинатальним контактом із ВІЛ. Проблеми клін. педіатр. 2016;(3-4):93-9.
18. Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Демчишина ІВ, Котлік ЛВ, Садкова ОБ, та ін. Лонгітудинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках. Здоровье ребенка. 2016;(7):117-23.
19. Чернишова ЛІ, Тесленко МЮ, Радіонова НМ, Касьян ОІ. Перебіг ротавірусного гастроентериту у діте до 5 років на сучасному етапі. Сучасна педіатр. 2017;4(84):96-100.
20. 2014 Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in children in Europe. Arch. Dis. Child. Educ. Pract Ed. [Internet]. 2015;100(6):308-12. Available from: https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307253.
21. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, Marques AM, Lerche A, Dehnert M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany, 2010-2011. Pediatr. Infect. Dis. J. [Internet]. 2013;32(2):e82-89. Available from: https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182720b71.
22. Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezai MS. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. Caspian. J. Intern. Med. 2015;6(4):187-95.
23. Akisu C, Aksoy U, Cetin H, Ustun S, Akisu M. Effect of human milk and colostrum on Entamoeba histolytica. World. J. Gastroenterol [Internet]. 2004;10(5):741-2. Available from: https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i5.741.
24. Al-Beldawi D, Ibraheem M. Shigella Gastroenteritis in Children with A Cute Diarrhea in Children Welfare Teaching Hospital. THE IRAQI Postgraduate Med. J. 2010;9(1):10-5.

25. Aliabadi N, Tate JE, Haynes AK, Parashar UD. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sustained decrease in laboratory detection of rotavirus after implementation of routine vaccination-United States, 2000-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;10;64(13):337-42.
26. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. The Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 2010;2010(11):CD003048. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3.
27. Al-Sonboli N, Mohanna M, Al-Aghbari N, Al-Shaekh Z, Basheer A. Genotypes of rotavirus among Yemeni children with acute diarrhea. Inter. J. Innovative Sci. Res. Technol. 2019;4(12):373-383.
28. Bar-Meir M, Raveh D, Yinnon AM, Benenson S, Rudensky B, Schlesinger Y. Non-Typhi Salmonella gastroenteritis in children presenting to the emergency department: characteristics of patients with associated bacteraemia. Clin. Microbiol. Infect. [Internet]. 2005;11(8):651-5. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01200.x.
29. Batu ED, Ozen S. Pediatric Vasculitis. Curr. Rheumatol. Rep. [Internet]. 2012;14(2):121-9. Available from: https://doi.org/10.1007/s11926-011-0232-4.
30. Bourgeois AL, Wierzba TF, Walker RI. Status of vaccine research and development for enterotoxigenic Escherichia coli. Vaccine [Internet]. 2016;34(26):2880-6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.076.
31. Braeckman T, Herck KV, Meyer N, Pirçon J-Y, Soriano-Gabarró M, Heylen E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. BMJ [Internet]. 2012;345:e4752. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.e4752.
32. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality from

Diarrhea. J. Infect. Dis. [Internet]. 2017;215(11):1666. Available from: https://doi.org/10.1093/infdis/jix186.

33. Butzler J-P. Campylobacter, from obscurity to celebrity. Clin Microbiol Infect. [Internet]. 2004;10(10):868-76. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1 469-0691.2004.00983.x.

34. Caffarelli C, Deriu FM, Terzi V, Perrone F, Angelis G d., Atherton D. Gastrointestinal symptoms in patients with asthma. Arch. Dis. Child [Internet]. 2000;82(2):131-5. Available from: https://doi.org/10.1136/adc.82.2.131.

35. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, Vincenzo AD, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. BMJ [Internet]. 2007;335(7615):340. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.39272.581736.55.

36. Cannon JL, Lopman BA, Payne DC, Vinjé J. Birth Cohort Studies Assessing Norovirus Infection and Immunity in Young Children: A Review. Clin. Infect. Dis. [Internet]. 2019;69(2):357-65. Available from: https://doi.org/10.1093/cid/ciy985.

37. Carvalho MF, Gill D. Rotavirus vaccine efficacy: current status and areas for improvement. Hum. Vaccin. Immunother. [Internet]. 2019;15(6):1237-50. Available from: https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1520583.

38. Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus was the leading cause of severe diarrhea among infants and young children in the United States before rotavirus vaccine was introduced in 2006 [Internet]. U.S.: Department of Health & Human Services; 2006. Available from: http://www.cdc.gov/rotavirus/surveillance.html.

39. Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. Gastroenterol. [Internet]. 2001;120(4):799-805. Available from: https://doi.org/10.1053/gast.2001.22544.

40. Chen S-M, Ni Y-H, Chen H-L, Chang M-H. Microbial Etiology of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children in Taiwan. J Formos. Med. Assoc. [Internet]. 2006;105(12):964-70. Available from: https://doi.org/10.1016/S0929-6646(09)60280-1.
41. Chen YH, Chen F, Zhou T, Chen JY, Zheng TL, Xu X, et al. Prevalence and clinical profile of rotavirus A infection among diarrhoeal children and phylogenetic analysis with vaccine strains in Chengdu, West China, 2009-2014. Trop. Med. Int. Health [Internet]. (2018). 23(7), 704-13. Available from: https://doi.org/10.1111/tmi.13077.
42. Chernyshova LI, Radionova NM, Demchyshyna IV, Kotlik LS, Sadkova OB, Samoilovich EO, et al. Observations on the epidemiology of rotavirus infection among hospitalized children younger than 5 years in 2 Ukrainian hospitals, 2007–2015. Vaccine [Internet]. 2018;36(51):7798-804. Available from: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.044.
43. Chernyshova LI, Teslenko MYu, Radionova NM, Kasyan OI. Clinical course of rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years in recent times. Sovr. Pediatr. [Internet]. 2017;4(84):96-100. Available from: https://doi.org/10.15574/SP.2017.84.96.
44. Chiriac P-C, Duceac L-D, Manole A, Poroch V, Delcea F, Stafie L, et al. Acute Bacterial Gastroenteritis as a Healthcare-Associated Infection in Pediatrics. Curr. Health. Sci. J. [Internet]. 2017;43(3):275-81. Available from: https://doi. org/10.12865/CHSJ.43.03.16.
45. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. Arch. Dis. Child. [Internet]. 2007;92(7):589-93. Available from: https://doi.org/10.1136/adc.2006.110221.
46. Clark HF, Lawley DA, Schaffer A, Patacsil JM, Marcello AE, Glass RI, et al. Assessment of the Epidemic Potential of a New Strain of Rotavirus Associated with the Novel G9 Serotype Which Caused an Outbreak in the United States for the First Time in the 1995-1996 Season. J. Clin. Microbiol

[Internet]. 2004;42(4):1434-8. Available from: https://doi.org/10.1128/jcm.42.4.1434-1438.2004.

47. Cohen R, Raymond J, Gendrel D. Antimicrobial treatment of diarrhea/acute gastroenteritis in children. Arch. Pediatr. [Internet]. 2017;24(12S):26-9. Available from: https://doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30515-8.

48. Cojocaru B, Bocquet N, Timsit S, et al. Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children. Arch. Pediatr. [Internet]. 2002;9(8):774-9. Available from: https://doi.org/10.1016/s0929-693x(01) 00988-5.

49. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et.al. Rotavirus infection. Nat Rev Dis Primers. [Internet]. 2017;3:17083. Available from: https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83.

50. Crawford SE, Sasirekha R, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et.al. Rotavirus infection. Nat. Rev. Dis. Primers. [Internet]. 2017;3:17083. Available from: https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83.

51. Cubitt WD, Steele AD, Iturriza M. Characterisation of rotaviruses from children treated at a London hospital during 1996: emergence of strains G9P2A[6] and G3P2A[6]. J Med Virol [Internet]. 2000;61(1):150-4. Available from: https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(200005)61:1<150::aid-jmv24> 3.0.co; 2-w.

52. Cunliffe NA, Booth JA, Elliot C, Lowe SJ, Sopwith W, Kitchin N, et al. Healthcare-associated Viral Gastroenteritis among Children in a Large Pediatric Hospital, United Kingdom. Emerg. Infect. Dis. [Internet]. 2010;16(1):55-62. Available from: https://doi.org/10.3201/eid1601.090401.

53. D'Auria E, Salvini F, Ruscitto A, Neri IG, Ballista P, Agostoni C, et al. A case of Kawasaki disease with anasarca and concomitant rotavirus infection. BMJ Case Rep. [Internet]. 2009;2009:bcr10.2008.1092. Available from: https://doi.org/10.1136/bcr.10.2008.1092.

54. Dadonaite B, Ritchie H, Roser M. Diarrheal diseases. Our World in Data [Internet]; 2018. Available from: https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases.

55. De Truchis P,de Truchis A. Diarrhées aiguës infectieuses Acute infectious diarrhea. Presse medicale. [Internet]. 2007;36(4 Pt2):695-705. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lpm.2006.11.023.

56. Doležel Z, Ješina P, Stiburkova B. Severe hyperuricemia in two children with acute gastroenteritis: Questions. Pediatr. Nephrol. [Internet]. 2020;35(8): 1429-30. Available from: https://doi.org/10.1007/s00467-020-04491-w.

57. Dolin RM, Gerald L, Bennett JE, editors. Principles and practice of infectious diseases (7th ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier.; 2015. p. 120.

58. Doorduyn Y, Van Pelt W, Havelaar AH. The burden of infectious intestinal disease (IID) in the community: a survey of self-reported IID in The Netherlands. Epidemiol. Infect [Internet]. 2012;140(7):1185-92. Available from: https://doi.org/10.1017/S0950268811001099.

59. El Sayed Zaki M, Mashaly GE, Alsayed M, Nomir MM. Molecular study of human astrovirus in Egyptian children with acute gastroenteritis. Germs. [Internet]. 2020;10(4),167-73. Available from: https://doi.org/10.18683/germs.20 20.1202.

60. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. The BMJ [Internet]. 2007;334(7583):35-40. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.39036.406169.80.

61. Enserink R, Mughini-Gras L, Duizer E, Kortbeek T, Pelt WV. Risk factors for gastroenteritis in child day care. Epidemiol. Infect [Internet]. 2015;143(13): 2707-20. Available from: https://doi.org/10.1017/S0950268814 003367.

62. Erdoğan Ö, Tanyeri B, Torun E, Gönüllü E, Arslan H, Erenberk U, et al. The Comparition of the Efficacy of Two Different Probiotics in Rotavirus Gastroenteritis in Children. J. Trop. Med. [Internet]. 2012;2012:787240. Available from: https://doi.org/10.1155/2012/787240.

63. Fishbein JE, Sethna CB, Singer P, Castellanos-Reyes L. Acute severe hypertension associated with acute gastroenteritis in children. J. Clin. Hypertension (Greenwich, Conn.). [Internet]. 2020;22(11):2141-5. Available from: https://doi.org/10.1111/jch.14029.

64. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea - a double-blind study. Aliment Pharmacol. Ther. [Internet]. 2012;36(4):363-9. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.

65. Fugetto F, Filice E, Biagi C, Pierantoni L, Gori D, Lanari M. Single-dose of ondansetron for vomiting in children and adolescents with acute gastroenteritis-an updated systematic review and meta-analysis. Eur. J. Pediatr. [Internet]. 2020;179(7):1007-16. Available from: https://doi.org/10.1007/s00431-020-03653-0.

66. Galanis E. Campylobacter and bacterial gastroenteritis. CMAJ [Internet]. 2007;177(6):570-1. Available from: https://doi.org/10.1503/cmaj.070660.

67. Galen JE, Buskirk AD, Tennant SM, Pasetti MF. Live Attenuated Human Salmonella Vaccine Candidates: Tracking the Pathogen in Natural Infection and Stimulation of Host Immunity. EcoSal Plus. [Internet]. 2016;7(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2016. Available from: https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2016.

68. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet [Internet]. 2016;388(10053):1545-602. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

69. GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet

Infect. Dis. [Internet]. 2017;17(9):909-48. Available from: https://doi.org/10.1 016/S1473-3099(17)30276-1.

70. Getamesay M, Getenet B, Ahmed Z. Prevalence of Shigella, Salmonella and Cmpylobacter Species and Their Susceptibility Patters Among Under Five Children with Diarrhea in Hawassa Town, South Ethiopia. Ethiop. J. Health Sci. [Internet]. 2014;24(2):101-8. Available from: https://doi.org/10.4314/ ejhs.v24i2.1.

71. Ghana Statistical Service, Ghana Health Service, ICF Macro. 2009. Ghana Demographic and Health Survey 2008. Accra, Ghana: GSS, GHS, ICF Macro; 2009. 512 p.

72. Gharial J, Laving A, Were F. Racecadotril for the treatment of severe acute watery diarrhoea in children admitted to a tertiary hospital in Kenya. BMJ Open Gastroenterol. [Internet]. 2017;4(1):e000124. Available from: https://doi. org/10.1136/bmjgast-2016-000124.

73. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus Gastroenteritis. N. Engl. J. Med. [Internet]. 2009;361(18):10. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMr a0804575.

74. Gönüllü E, Soysal A, Yıldız İ, Karaböcüoğlu M. Impact of self-financed rotavirus vaccination on acute gastroenteritis in young children in Turkey. Hum. Vaccin. Immunother. [Internet]. 2021;17(2):510-6. Available from: https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1776043.

75. Gras LM, Smid JH, Wagenaar JA, Boer AG de, Havelaar AH, Friesema IHM, et al. Risk Factors for Campylobacteriosis of Chicken, Ruminant, and Environmental Origin: A Combined Case-Control and Source Attribution Analysis. PLOS ONE [Internet]. 2012;7(8):e42599. Available from: https://doi. org/10.1371/journal.pone.0042599.

76. Grimprel E, Rodrigo C, Desselberger U. Rotavirus Disease: Impact of Coinfections. Pediatr. Infect. Dis. J. [Internet]. 2008;27(1):S3. Available from: https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815eedfa.

77. Grzybowska-Chlebowczyk U, Kalita B, Flak-Wancerz A, Jasielska M, Więcek S, Wojcieszyn M, et al. Clinical course of Campylobacter infections in children. Pediatr. Polska [Internet]. 2013;88(4):329-34. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pepo.2013.05.004.

78. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2008;46:81-122.

79. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. [Internet]. 2014;59(1):132-52. Available from: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375.

80. Guarino A, Aguilar J, Berkley J, Broekaert I, Vazquez-Frias R, Holtz L, et al. Acute Gastroenteritis in Children of the World: What Needs to Be Done? J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. [Internet]. 2020;70(5):694-701. Available from: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002669.

81. Gündeşlioğlu ÖÖ, Kocabaş E, Haytoğlu Z, Timurtaş Dayar G, Kılıç Çil M, Durmaz R. Rotavirus prevalence and genotype distribution in children with acute gastroenteritis in Adana province. Mikrobiyoloji bulteni [Internet]. 2018;52(2):156-65. Available from: https://doi.org/10.5578/mb.66648.

82. Habash SH, Habeeb SI. Rotavirus Diarrhea in Children Under Five in Basrah: Hospital Based Study. Pediatric. Infect. Dis. [Internet]. 2018;3(2):6.

83. Harb A, Abraham S, Rusdi B, Laird T, O'Dea M, Habib I. Molecular Detection and Epidemiological Features of Selected Bacterial, Viral, and Parasitic Enteropathogens in Stool Specimens from Children with Acute Diarrhea in Thi-Qar Governorate, Iraq. Int. J. Environ. Res. Public Health

[Internet]. 2019;16(9):1573. Available from: https://doi.org/10.3390/ijerph16091573

84. Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, Russell KF, Klassen TP, Craig WR. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. Cochrane Database of Syst. Rev. [Internet]. 2006;2006(3): CD004390. Available from: https://doi.org/10.1002/14651858.CD004390.pub2.

85. Hebbelstrup Jensen B, Jokelainen P, Nielsen ACY, Franck KT, Holm DR, Schønning K, et al. Children Attending Day Care Centers are a Year-round Reservoir of Gastrointestinal Viruses. Sci Rep. [Internet]. 2019;9(1):3286. Available from: https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-019-40077-9.

86. Heusinkveld M, Mughini-Gras L, Pijnacker R, Vennema H, Scholts R, van Huisstede-Vlaanderen KW, et al. Potential causative agents of acute gastroenteritis in households with preschool children: prevalence, risk factors, clinical relevance and household transmission. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. [Internet]. 2016;35(10):1691-700. Available from: https://doi.org/10.1007/ s10096-016-2714-9.

87. Howard LM, Mwape I, Siwingwa M, Simuyandi M, Guffey MB, Stringer JS, et al. Norovirus infections in young children in Lusaka Province, Zambia: clinical characteristics and molecular epidemiology. BMC Infectious Dis. [Internet]. 2017;17(1):92. Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-017-2206-2.

88. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, Lopetuso L, Scaldaferri F, Franceschi F, et al. Bacillus clausii for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients [Internet]. 2018;10(8):1074. Available from: https://doi.org/10.3390/nu10081074.

89. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep). 2007;(153):1-186.

90. Jonas A, Yahav J, Soudry A. Clinical features of viral and bacterial gastroenteritis in hospitalized children. Isr. J. Med. Sci. 1982;18(7):753-9.

91. Karampatsas K, Osborne L, Seah M-L, Tong CYW, Prendergast AJ. Clinical characteristics and complications of rotavirus gastroenteritis in children in east London: A retrospective case-control study. PLoS One [Internet]. 2018;13(3): e0194009. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194009.

92. Khagayi S, Omore R, Otieno GP, Ogwel B, Ochieng JB, Juma J, et al. Effectiveness of Monovalent Rotavirus Vaccine Against Hospitalization With Acute Rotavirus Gastroenteritis in Kenyan. Children. Clin. infect. dis. [Internet]. 2020;70(11):2298-305. Available from: https://doi.org/10.1093/cid/ciz664.

93. Kim SY, Kim H-J, Shin EH, Eun BW, Ahn YM, Song MO. Etiology and Clinical Features of Acute Bacterial Gastroenteritis in Children Mananged at a Secondary Hospital. Pediatric. Inf. Vaccine. [Internet]. 2017;24(2):950-101. Available from: https://doi.org/10.14776/piv.2017. 24.2.95.

94. Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. Pediatr. Infect. Dis. J. [Internet]. 2011;30(1 Suppl):S48-53. Available from: https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fefd90.

95. Kiseleva V, Faizuloev E, Meskina E, Marova A, Oksanich A, Samartseva T, et al. Molecular-Genetic Characterization of Human Rotavirus A Strains Circulating in Moscow, Russia (2009-2014). Virol Sin [Internet]. 2018;33(4):304-13. Available from: https://doi.org/10.1007/s12250-018-0043-0.

96. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. Lancet [Internet].

2013;382(9888):209-22. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2.

97. Kumthip K, Khamrin P, Ushijima H, Maneekarn N. Enteric and non-enteric adenoviruses associated with acute gastroenteritis in pediatric patients in Thailand, 2011 to 2017. PLoS One [Internet]. 2019;14(8). Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220263.

98. Leitz G, Hu P, Appiani C, Li Q, Mitha E, Garces-Sanchez M, et al. Safety and Efficacy of Low-dose Domperidone for Treating Nausea and Vomiting Due to Acute Gastroenteritis in Children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. [Internet]. 2019;69(4):425-30. Available from: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002409.

99. Li J, Yang Y, Liang ZC, Gao ZY, Jia L, Liu BW, et al. [Analysis of pathogenic composition and clinical characteristics of viral acute gastroenteritis in children under five years old in Beijing]. Zhonghua yu fang yi xue za zhi. [Internet]. 2020;54(10):1104-10. Available from: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150 -20191129-00892.

100. Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, Kabir F, Nkeze J, Okoi C, et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. Lancet [Internet]. 2016;388(10051):1291-301. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31529-X.

101. Lübbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. [Internet]. 2016;14(2):193-206. Available from: https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1128824.

102. Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. Microbes Infect. [Internet]. 2001;3(13):1145-56. Available from: https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01475-7.

103. MacNeil A, Holman RC, Yorita KL, Steiner CA, Parashar UD, Belay ED. Evaluation of seasonal patterns of Kawasaki Syndrome- and rotavirus-associated hospitalizations in California and New York, 2000-2005. BMC

Pediatrics [Internet]. 2009;9(1):65. Available from: https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-65.

104. Maguire JE, Glasgow K, Glass K, Roczo-Farkas S, Bines JE, Sheppeard V, et al. Rotavirus Epidemiology and Monovalent Rotavirus Vaccine Effectiveness in Australia: 2010-2017. Pediatrics [Internet]. 2019;144(4):e20191024. Available from: https://doi.org/10.1542/peds.2019-1024.

105. Mahmoudi S, Pourakbari B, Moradzadeh M, Eshaghi H, Ramezani A, Haghi Ashtiani MT, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Salmonella and Shigella spp. among children with gastroenteritis in an Iranian referral hospital. Microbial. pathogenesis [Internet]. 2017;109:45-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.05.023.

106. Mani S, Wierzba T, Walker RI. Status of vaccine research and development for Shigella. Vaccine [Internet]. 2016;34(26):2887-94. Available from: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.075.

107. Markkula J, Hemming-Harlo M, Salminen MT, Savolainen-Kopra C, Pirhonen Jaana, Al-Hello H et.al. Rotavirus epidemiology 5-6 years after universal rotavirus vaccination: persistent rotavirus activity in older children and elderly. Infect. Dis. [Internet]. (Lond). 2017;49(5):388-95. Available from: https://doi.org/10.1080/2374 4235.2016.1275773.

108. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009--conclusions and recommendations. Wkly. Epidemiol. Rec. 2009;84 (23):220-36.

109. Monica B, Ramani S, Banerjee I, Primrose B, Iturriza-Gomara M, Gallicmore CI, et al. Human caliciviruses in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India. J. Med. Virol. [Internet]. 2007;79(5):544-51. Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.20862.

110. Morris AP, Estes MK. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VIII. Pathological consequences of rotavirus infection and its enterotoxin. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.

[Internet]. 2001;281(2):G303-310. Available from: https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001. 281.2.G303.

111. Mughini-Gras L, Enserink R, Friesema I, Heck M, Duynhoven Y van, Pelt W van. Risk Factors for Human Salmonellosis Originating from Pigs, Cattle, Broiler Chickens and Egg Laying Hens: A Combined Case-Control and Source Attribution Analysis. PLOS ONE [Internet]. 2014;9(2):e87933. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087933.

112. Mughini-Gras L, Pijnacker R, Heusinkveld M, Enserink R, Zuidema R, Duizer E, et al. Societal Burden and Correlates of Acute Gastroenteritis in Families with Preschool Children. Scientific. Reports [Internet]. 2016;6(1):22144. Available from: https://doi.org/10.1038/srep22144.

113. Mushtaq A, Khan S, Zeb F, Ain Q, Syed A, Khattak F, et al. Risk Factors Associated with Gastroenteritis in Children 2-5 Years of Age Attending Rehman Medical Institute Peshawar. American J. Food Sci [Internet]. Health. 2016;2(5),94-101. Available from: https://www.semanticscholar.org/paper/Risk-Factors-Associated-with-Gastroenteritis-in-2-5-Mushtaq-Khan/282a421176459c204dde0d47957dM4c8a023a8 741.

114. Mwenda JM, Ntoto KM, Abebe A, Enweronu-Laryea C, Amina I, Mchomvu J, et al. Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary results from the African Rotavirus Surveillance Network. J. Infect. Dis. [Internet]. 2010;202 Suppl:5-11. Available from: https://doi.org/10.1086/653557.

115. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, Florez ID. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. Pediatrics. [Internet]. 2020;145(4):e20193260. Available from: https://doi.org/10.1542/peds.2019-3260.

116. Nirwati H, Donato CM, Mawarti Y, Mulyani NS, Ikram A, Aman AT, et al. Norovirus and rotavirus infections in children less than five years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Indonesia. Arch. Virol. [Internet].

2019;164(6):1515-25. Available from: https://doi.org/10.1007/s00705-019-04215-y.

117. Okitsu S, Hikita T, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Hayakawa S, et al. Detection and molecular characterization of two rare G8P[14] and G3P[3] rotavirus strains collected from children with acute gastroenteritis in Japan. Infection, Genetics and Evolution [Internet]. 2018;62:95-108. Available from: https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.04.011.

118. Öksüz BG, İğde M. A Case of a 3-Month-Old Infant with Incomplete Kawasaki Disease After Rotavirus Gastroenteritis Rotavirüs Gastroenteriti Sonrası İnkomplet Kawasaki Hastalığı Gelişen 3 Aylık Bir İnfant Olgu. J. Pediatric. Res. [Internet]. 2014;1(1):36-8. Available from: https://doi.org/10.4274/jpr.54264.

119. Parashar UD, Li J-F, Cama R, DeZalia M, Monroe SS, Taylor DN, et al. Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. J. Infect. Dis. [Internet]. 2004;190(6):1088-92. Available from: https://doi.org/ 10.1086/423324.

120. Parashar UD, Nelson EAS, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. BMJ [Internet]. 2013;347:f7204. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.f7204.

121. Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, Vera D, Lopman B, Tate J, et al. Global seasonality of rotavirus disease. Pediatr. Infect. Dis. J. [Internet]. 2013;32(4):e134-147. Available from: https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827d3b68.

122. Pérez-Ortín R, Santiso-Bellón C, Vila-Vicent S, Carmona-Vicente N, Rodríguez-Díaz J, Buesa J. Rotavirus symptomatic infection among unvaccinated and vaccinated children in Valencia, Spain. BMC Infect. Dis. [Internet]. 2019;19(1):998. Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-019-4550-x.

123. Pickering LK, Evans DG, DuPont HL, Vollet JJ, Evans DJ. Diarrhea caused by Shigella, rotavirus, and Giardia in day-care centers: prospective study. J.

Pediatr. [Internet]. 1981;99(1):51-6. Available from: https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80956-0.

124. Pindyck T, Tate JE, Parashar UD. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States - vaccine uptake, effectiveness, and impact. Expert. Rev. Vaccines. [Internet]. 2018;17(7):593-606. Available from: https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1489724.

125. Pogan R, Schneider C, Reimer R, Hansman G, Uetrecht C. Norovirus-like VP1 particles exhibit isolate dependent stability profiles. J. Phys.: Condens. Matter [Internet]. 2018;30(6):064006. Available from: https://doi.org/10.1088/1361-648X/aaa4 3b.

126. Radlović N, Leković Z, Vuletić B, Radlović V, Simić D. Acute Diarrhea in Children. Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo. [Internet]. 2015;143(11-12):755-62. Available from: https://doi.org/10.2298/sarh1512755r.

127. Raghavan RP, Roy S, Thamizhmani R, Sugunan AP. Diarrheagenic Escherichia coli infections among the children of Andaman Islands with special reference to pathotype distribution and clinical profile. J Epidemiol Glob Health [Internet]. 2017;7(4):305-8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jegh.2017.07.003.

128. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Randomized Study of Ondansetron Versus Domperidone in the Treatment of Children with Acute Gastroenteritis. J. Clin. Med. Res. [Internet]. 2013;5(6):460-6. Available from: https://doi.org/10.4021/ jocmr1500w.

129. Rheingans R, Anderson JD, Anderson B, Chakraborty P, Atherly D, Pindolia D. Estimated impact and cost-effectiveness of rotavirus vaccination in India: Effects of geographic and economic disparities. Vaccine [Internet]. 2014;32(S1):,A140-A150. Available from: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.073/j.vaccine.2014.05.073.

130. Riera-Montes M, O'Ryan M, Verstraeten T. Norovirus and Rotavirus Disease Severity in Children: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatr. Infect.

Dis. J. [Internet]. 2018;37(6):501-5. Available from: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001824.

131. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J. Allergy. Clin. Immunol. [Internet]. 2003;111(2):389-95. Available from: https://doi.org/10.1067/mai.2003.389.

132. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. Pediatr. Infect. Dis. J. [Internet]. 2002;21(5):417. Available from: https://doi.org/10.1097/00006454-200205000-00013.

133. Rouhani S, Peñataro Yori P, Paredes Olortegui M, Siguas Salas M, Rengifo Trigoso D, Mondal D, et al. Norovirus Infection and Acquired Immunity in 8 Countries: Results From the MAL-ED Study. Clin. Infect. Dis. [Internet]. 2016;62(10):1210-7. Available from: https://doi.org/10.1093/cid/ciw072.

134. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N. Engl. J. Med. [Internet]. 2006;354(1):11-22. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa052434.

135. Sadiq A, Bostan N, Yinda KC, Naseem S, Sattar S. Rotavirus: Genetics, pathogenesis and vaccine advances. Reviews in medical virology [Internet]. 2018;28(6):e2003. Available from: https://doi.org/10.1002/rmv.2003.

136. Salami A, Fakih H, Chakkour M, Salloum L, Bahmad HF, Ghssein G. Prevalence, risk factors and seasonal variations of different Enteropathogens in Lebanese hospitalized children with acute gastroenteritis. BMC Pediatrics [Internet]. 2019;19(1):137. Available from: https://doi.org/10.1186/s12887-019-1513-8.

137. Saluja T, Dhingra MS, Sharma SD, Gupta M, Kundu R, Kar S, et al. Association of rotavirus strains and severity of gastroenteritis in Indian

children. Hum. Vaccin. Immunother [Internet]. 2016;13(3):711-6. Available from: https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238994.

138. Sánchez J, Holmgren J. Virulence factors, pathogenesis and vaccine protection in cholera and ETEC diarrhea. Curr. Opin. Immunol. [Internet]. 2005;17(4):388-98. Available from: https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.06.007.

139. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. Rev. Med. Virol [Internet]. 2005;15(1):29-56. Available from: https://doi. org/10.1002/rmv.448.

140. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. Infect Dis. Poverty [Internet]. 2016;5:83. Available from: https://doi.org/10.1186/s40249-016-0173-2.

141. Shaheen M. Burden of Adenovirus, Astrovirus, Norovirus and Rotavirus Gastroenteritis in Egyptian Children during 2000-2017. J. Med. Microb. Diagn [Internet]. 2018;7(3):e1000283. Available from: https://doi.org/10.4172/2161-0703.100 0283.

142. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. [Internet]. 2017;65(12):e45-80. Available from: https://doi.org/10.1093/cid/cix669.

143. Shim JO, Chang JY, Shin S, Moon JS, Ko JS. Changing distribution of age, clinical severity, and genotypes of rotavirus gastroenteritis in hospitalized children after the introduction of vaccination: a single center study in Seoul between 2011 and 2014. BMC Infect. Dis [Internet]. 2016;16:287. Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-016-1623-y.

144. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. J. Pediatr.

Gastroenterol. Nutr. [Internet]. 1997;24(4):399-404. Available from: https://doi.org/10.1097/00005176-199704000-00008.

145. Shornikova AV, Casas IA, Mykkänen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with Lactobacillus reuteri in rotavirus gastroenteritis. Pediatr. Infect. Dis. J. [Internet]. 1997;16(12):1103-7. Available from: https://doi.org/10.1097/00006 454-199712000-00002.

146. Souza EC, Martinez MB, Taddei CR, Mukai L, Gilio AE, Racz ML, et al. Etiologic profile of acute diarrhea in children in São Paulo. J. Pediatr. (Rio J). 2002;78(1):31-8.

147. Sudarmo SM, Shigemura K, Athiyyah AF, Osawa K, Wardana OP, Darma A, et al. Genotyping and clinical factors in pediatric diarrhea caused by rotaviruses: one-year surveillance in Surabaya, Indonesia. Gut. Pathog. [Internet]. 2015;7:3. Available from: https://doi.org/10.1186/s13099-015-0048-2.

148. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. [Internet]. 2014;58(4):531. Available from: https://doi.org/10.1097/MPG.00000000 00000320.

149. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. Aliment Pharmacol Ther. [Internet]. 2007;25(3):257-64. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03202.x.

150. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. Benef. Microbes. [Internet]. 2014;5(3):285-93. Available from: https://doi.org/10.3920/BM2013.0056.

151. Taghinejad M, Ghaderi M, Mousavi-Nasab SD. High Frequency of Aichivirus in Children With Acute Gastroenteritis in Iran. Pediatr. Infect. Dis. J.

[Internet]. 2020;39(7):576-9. Available from: https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002638.

152. Tate JE, Parashar UD. Rotavirus vaccines in routine use. Clin. Infect. Dis. [Internet]. 2014;59(9):1291-301. Available from: https://doi.org/10.1093/cid/ciu564.

153. Teslenko M, Chernyshova L, Kasyan A. Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Acute Gastroenteritis. Caused by Rotavirus in Children Under 5. In: EAP 2019 Congress and Master Course. Eur. J. Pediatr. 2019;178:1721-2.

154. Teslenko M, Chernyshova L. Assessment Of The Dependence Of The Clinical Manifestation Of Acute Gastroenteritis caused By Rotavirus On Its Genotypes. Eureka: Health Sci. 2020.6:52-9.

155. Teslenko M. Effectiveness of probiotics in the treatment of acute gastroenteritis caused by rotavirus in children under 5. Eur. J. Pediatr. 2019;178:1721-92.

156. Teslenko M. Rotavirus Infection in Children: Burden and the Dominant Genotype in 2014–2015 years. Eur. J. Pediatr. 2017;176:1445-558.

157. Teslenko M. The significance of probiotics as an adjuvant therapy by acute gastroenteritis in children under 5 years old. MPU [Internet]. 2019;6(102):27-32. Available from: https://doi.org/10.15574/SP.2019.102.27.

158. Tian Y, Chughtai AA, Gao Z, Yan H, Chen Y, Liu B, et al. Prevalence and genotypes of group A rotavirus among outpatient children under five years old with diarrhea in Beijing, China, 2011–2016. BMC Infect. Dis. [Internet]. 2018;18:497. Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-018-3411-3.

159. Tomasik E, Ziółkowska E, Kołodziej M, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: ondansetron for vomiting in children with acute gastroenteritis. Alimentary Pharmacol. Ther. [Internet]. 2016;44(5):438-46. Available from: https://doi.org/10.1111/apt.13728.

160. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children

Younger Than 5 Years. JAMA Pediatr. [Internet]. 2018;172(10):958-65. Available from: https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960.

161. Van den Berg J, Berger MY. Guidelines on acute gastroenteritis in children: a critical appraisal of their quality and applicability in primary care. BMC Fam. Pract. [Internet]. 2011;12:134. Available from: https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-134.

162. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N. Engl. J. Med. [Internet]. 2006;354(1):23-33. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa052664.

163. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. Clin. Microbiol. Infect. [Internet]. 2012;18(s5):57-63. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03981.x.

164. Vorobiova NV, Usacheva OV, Matveeva TB. Modern clinical and laboratory features of the course of rotavirus infection in young children in Zaporozhye region [Internet]. Modern Pediatr. Ukraine. 2020;4(108):45-52. Available from: https://doi.org/10.15574/SP.2020.108.45.

165. Vu Nguyen T, Le Van P, Le Huy C, Nguyen Gia K, Weintraub A. Etiology and epidemiology of diarrhea in children in Hanoi, Vietnam. Int. J. Infect. Dis. [Internet]. 2006;10(4):298-308. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.05.009.

166. Wardak S, Duda U, Krasowska D, Szych J. Campylobacter spp. as a leading cause of human bacterial gastroenteritis in selected region of Poland. Przegl. Epidemiol. 2009;63(4):531-7.

167. Wolters PI, Holtman G, Fickweiler F, Bonvanie I, Weghorst A, Post J, et al. Referral rates for children with acute gastroenteritis: a retrospective cohort study. BJGP open. [Internet]. 2020;4(3);bjgpopen20X101053. Available from: https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101053.

168. World Bank. Annual Report 2020 [Internet]; 2020. Available from: https://www.worldbank.org/en/about/annual-report.

169. World Health Organization. About the Global Burden of Disease (GBD) project [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/ health info/global_burden_disease/about/en/#.
170. World Health Organization. Diarrheal disease [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets /fs330/en/.
171. World Health Organization. Global burden of disease [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/topics/global_burden_of_ disease/ en/.
172. World Health Organization. Information for Policy Makers, Programme Managers, and Health Workers Introduction of rotavirus vaccines [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 70 p. Available from: https://www.who.int/immun ization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/sentinel/rotav ir us_intro_guidance_who_july31_2013.pdf.
173. World Health Organization. Practical guidance for assessment of disease burden at national and local levels [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/national/en/.
174. World Health Organization. Rotavirus vaccines WHO position paper. Weekly epidemiological record [Internet]. Geneva: WHO. 2013;88(5):49-64. Available from: https://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf.
175. World Health Organization. The United Nations Children's Fund (UNICEF). Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025 The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) [Internet]. Geneva: WHO; 2013. 56 p. Available from: https://www.unicef. org/media/files/Final_GAPPD_main_Report-_EN- 8_April_2013.pdf.
176. Wu CY, Chi H, Liu CC, Huang YC, Huang YC, Lin HC, et al. Clinical characteristics and risk factors for children with norovirus gastroenteritis in Taiwan. J. Microbiol. Immunol. Infect. [Internet]. 2020;S1684-1182 (20):30170-5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.07.013.
177. Wu FT, Oka T, Kuo TY, Doan YH, Tzu-Chi LL. Sapoviruses detected from acute gastroenteritis outbreaks and hospitalized children in Taiwan. J. Formos.

Med. Assoc. [Internet]. 2020;S0929-6646(20):30597-0. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.11.020.

178. Yazar AS, Güven Ş, Dinleyici EÇ. Effects of zinc or synbiotic on the duration of diarrhea in children with acute infectious diarrhea. Turk. J. Gastroenterol. [Internet]. 2016;27(6):537-40. Available from: https://doi.org/10.5152/tjg.2016.16396.

179. Zaki M, Alsayed M, Shrief R. Study of the diagnostic value of interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute gastroenteritis. Germs. [Internet]. 2020;10(1):27-33. Available from: https://doi.org/10.18683/germs.2020.1182.

180. Zaraket R, Salami A, Bahmad M, El Roz A, Khalaf B, Ghssein G, et al. Prevalence, risk factors, and clinical characteristics of rotavirus and adenovirus among Lebanese hospitalized children with acute gastroenteritis. Heliyon [Internet]. 2020;6(6):e04248. Available from: https://doi.org/10.1016/j.heliyon. 2020.e0 4248.

181. Zollner-Schwetz I, Krause R. Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics. Clin. Microbiol. Infect. [Internet]. 2015;21(8):744-9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.002.

**Додаток А**

**Список публікацій здобувача за темою дисертації**


1. Тесленко МЮ., Чернишова ЛІ. Лонгітудінальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізовували в два центри України в 2006-2015 роках. Здоров'я дитини. 2016;7(75):117-23.
2. Тесленко МЮ. Перебіг ротавірусного гастроентериту у дітей до 5 років на сучасному етапі. Сучасна педіатр. 2017;4(84):96-100.
3. Тесленко МЮ. Значущість пробіотиків як ад'ювантної терапії при гострих гастроенетритах у дітей віком до п'яти років. Сучасна педіатр. 2019;6(102):27-32.
4. Teslenko M, Chernyshova L. Assessment Of The Dependence Of The Clinical Manifestation Of Acute Gastroenteritis caused By Rotavirus On Its Genotypes. Eureka: Health Sci. 2020.6:52-9.
5. Teslenko M. Rotavirus Infection in Children: Burden and the Dominant Genotype in 2014–2015 years. Eur. J. Pediatr. 2017;176:1445-558.
6. Тесленко МЮ. Вплив застосування рацекадотрилу на перебіг гострого гастроентериту у дітей молодшого віку. В: Збірник матеріалів наук. – практ. конф. з міжнар. участю Young science 2.0; 2020 Лист 20; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2020, с. 125-6.
7. Тесленко М.Ю. Етіологічна структура гострих кишкових інфекцій у дітей та аналіз тяжкості клінічних проявів захворювання залежно від збудника. Сучасна педіатрія.Україна. 2021;1(113):22-7.
8. Teslenko M, Chernyshova L, Kasyan A. Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Acute Gastroenteritis. Caused by Rotavirus in Children Under 5. In: EAP 2019 Congress and Master Course. Eur. J. Pediatr. 2019;178:1721-2.
9. Тесленко М. Ротавірусна інфекція – соціально значиме захворювання. В: Збірник тез всеукр. наук. – практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика Науково- практична діяльність молодих вчених медиків:

досягнення і перспективи розвитку; 2016 Трав 20; Київ. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2016, с. 131-2.

**Додаток Б**

**Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. Тесленко М. Спостереження за ротавірусною інфекцією у госпіталізованих дітей віком до 5 років, як необхідний захід для обґрунтування універсальної імунопрофілактики. В: Наук. - практ. конф. з міжнар. участю Питання імунології в педіатрії; 2018 Лист 8-9; м. Київ (стендова доповідь).
2. Тесленко М. Як впливають визначені види пробіотиків на перебіг гострих кишкових інфекцій у дітей. В: Наук. - практ. конф. з міжнар. участю Інфекції та імунітет; 2019 Жовт 16-17; м. Київ (стендова доповідь).
3. Тесленко М. Ротавірусна інфекція. В: Наук. - практ. конф. з міжнар. участю Інфекції та імунітет; 2020 Лист 12-13; м. Київ (усна доповідь).
4. Teslenko M. Effectiveness of probiotics in the treatment of acute gastroenteritis caused by rotavirus in children under 5; 2019 September 19-22, Porto, Portugal (коротка усна доповідь, публікація тез).
5. Тесленко М. Ротавірусна інфекція – соціально значиме захворювання. В: Збірник тез всеукр. наук. – практ. конф. молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика Науково- практична діяльність молодих вчених медиків: досягнення і перспективи розвитку; 2016 Трав 20; Київ. (пубілкація тез)
6. Тесленко МЮ. Вплив застосування рацекадотрилу на перебіг гострого гастроентериту у дітей молодшого віку. В: Збірник матеріалів наук. – практ. конф. з міжнар. участю Young science 2.0; 2020 Лист 20; Київ. (публікація тез)

**Додаток В**

Акти впровадження результатів дисертаційної роботи в лікувальну практику:

AMIDA
МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР
ЛІЦЕНЗІЯ МОЗ УКРАЇНИ ВІД 10 БЕРЕЗНЯ 2016 №165

**Затверджую**

Медичний директор ТОВ «АМІДА 2015»

Київська область, м. Вишгород

А.Б. Чернов

«12» жовтня 2020р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Результатів наукових досліджень в практичну охорону здоров'я

1.Найменування пропозиції до впровадження: «Введення в лікувальний алгоритм гострих гастроентеритів ротавірусної етіології пробіотиків Lactobacollus rhamnosus LGG та Saccharomyces boulardii.
2.Установа-розробник, виконавці: Тесленко Марія Юріївна, очний вечірній аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9
3.Джерело інформації: Тесленко М.Ю. «Значущість пробіотиків як ад'ювантної терапії при гострих гастроентеритах у дітей віком до 5 років». Журнал «Сучасна педіатрія», 6(102)/2019, с. 27-32
4.Ким впроваджено: ТОВ «АМІДА 2015»
5.Термін впровадження: вересень 2019 – вересень 2020 року
6.Форма впровадження: лікувальні рекомендації
7.Кількість клінічних спостережень: 34
8.Ефективність впровадження: зменшення тягара ротавірусного гастроентериту на дитину за рахунок зменшення кратності епізодів діарейного стулу вдвічі при застосуванні визначених видів пробіотиків у порівнянні з групою контролю.
9.Зауваження, пропозиції: дані лікувальні рекомендації сприяють зменшенню тягара ротавірусного гастроентериту на дитину.

«12» жовтня 2020 року

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор Андрій ЧЕРНОВ

**ТОВ "Аміда 2015"** (063) (066) (096) (098) 913-03-03
**Юридична адреса:** 07300, Київська обл., м. Вишгород, просп. Шевченка, 9, оф. 402, код ЄДР 40209285,
**Поштова адреса:** 07301, Київська обл., м. Вишгород, просп. Шевченка, 9
п/р №26005212001258 в АБ "Укргазбанк", МФО 320478

Затверджую

Медичний директор

ТОВ «Медична центр «Добробут- Поліклініка»

М. Київ

О.А. Риков

«__» _____ 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів наукових досліджень в практичну охорону здоров'я

1. Найменування пропозиції до впровадження: "Введення в лікувальний алгоритм гострих гастроентеритів ротавірусної етіології пробіотиків Lactobacollus rhamnosus LGG та Saccharomyces boulardii".
2. Установа-розробник, виконавці: Тесленко Марія Юріївна, очний вечірній аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька 9
3. Джерело інформації: Тесленко М.Ю. «Значущість пробіотиків як ад'ювантної терапії при гострих гастроентеритих у дітей віком до 5 років». Журнал «Сучасна педіатрія», 6(102)/2019, с. 27-32
4. Ким впроваджено: ТОВ «Медична центр «Добробут- Поліклініка»
5. Термін впровадження: листопад 2019 – листопад 2020 року
6. Форма впровадження: лікувальні рекомендаці
7. Кількість клінічних спостережень: 52
8. Ефективність впровадження: зменшення тягара ротавірусного гастроентериту на дитину за рахунок зменшення кратності епізодів діарейного стулу вдвічі пнри застосуванні визначених видів пробіотиків у порівнянні з групою контролю.
9. Зауваження, пропозиції: дані лікувальні рекомендації сприяють зменшенню тягара ротавірусного гастроентериту на дитину.

«01» грудня 2020 року

Відповідальний за впровадження:

Зав. педіатричним відділенням К.М. Катеринич