

Вищий державний навчальний заклад України
«Одеський національний медичний університет» МОЗ України

Вищий державний навчальний заклад України
«Одеський національний медичний університет» МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Джагіашвілі Ольга Володимирівна

Гриф

Прим. № _____

УДК 616.3-008.6-06-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СИНТРОПНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПРИ
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДАХ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ**

14.01.10 – педіатрія

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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

джерело _____ О. В. Джагіашвілі

Науковий керівник Стоєва Тетяна Вікторівна, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Джагіашвілі О. В. Вікові особливості синтропної патології при функціональних розладах органів травлення у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (222 – Медицина). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2019.

Незважаючи на широку палітру наукових досліджень, присвячених функціональним розладам органів травлення у дітей (ФРОТ), не можна вважати всі питання цілком вирішеними, а саме: в якому віці і як часто діагностується синтропія при ФРОТ; чи існує вікова структура синтропних уражень; як впливає синтропія на клінічний перебіг захворювання, чи можливо за провідним синдромом віддиференціювати функціональну й органічну патологію, і наразі, чи є спільні синдромні ознаки та патогенетичні механізми синтропних порушень.

Метою роботи було удосконалення діагностики та прогнозування перебігу функціональних розладів органів травлення у дітей шляхом визначення ролі колагенопатії та кишкової мікробіоти у патогенезі синтропії.

У процесі роботи передбачалося розв'язати такі завдання: вивчити структуру та вікові особливості перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей; виділити провідний клінічний синдром при синтропних функціональних розладах, проаналізувати його характеристики та визначити його діагностично-прогностичну значущість; визначити фенотипічні особливості сполучнотканинної дисплазії та генетичні фактори її реалізації при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей різного віку; вивчити особливості кишкової мікробіоти та її вплив на перебіг синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей різного віку; визначити діагностичну цінність параметрів фібрилогенезу та кишкового мікробіоценозу

та встановити рівень їхньої прогностичної значущості в розвитку синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей.

Отримані в ході дослідження нові данні відносно клінічного перебігу синтропних ФРОТ, патогенетичних механізмів формування синтропії, а саме ролі сполучнотканинної дисплазії та кишкової мікробіоти, мають як важливе наукове значення так і суттєвий практичний інтерес.

Дослідження складалося з двох етапів – ретроспективного та проспективного. Відбір пацієнтів у дослідження проводився відповідно до критеріїв включення (вік дитини від 1 до 18 років, наявність ФРОТ, інформована згода) та виключення (органічна патологія органів травлення, гельмінтози, кишкові інфекції, вік до 1 року).

Ретроспективний етап проводився для визначення особливостей абдомінального синдрому та прогнозування перебігу синтропних ФРОТ на підставі математичної обробки медичної документації 649 дітей. На проспективному етапі визначали вікові особливості клінічного перебігу синтропних ФРОТ, а також патогенетичну роль сполучнотканинних зсувів та кишкової мікробіоти. Враховуючи біоетичні принципи Гельсінської декларації, у роботі використовували неінвазивні методи обстеження. Аналіз всіх результатів проводився із залученням сучасних методів медичної статистики.

За результатами ретроспективного аналізу визначено клінічні прояви синтропних ФРОТ у дітей та виділено їхню провідну клінічну ознаку, а саме наявність абдомінального синдрому (АС).

За даними медичної документації (форма 003/о) у третини дітей (248 осіб (38,2 % (95 % ДІ 34,4÷42,0)), які були госпіталізовані з приводу АС, діагностовано хірургічну патологію (ХП) та проведено оперативне втручання з приводу гострого апендициту. У більшості дітей (401; 61,8 % (95 % ДІ 58,0÷65,6)) після виключення ХП та проведеного подальшого обстеження були діагностовані ФРОТ, з яких синтропію встановлено у 68,6 % пацієнтів, а провідним розладом визначено синдром подразненого кишечника (СПК).

Як показало вивчення відповідності специфічних й неспецифічних клінічних ознак, провідною скаргою був суб'єктивний та провокований біль у животі (649; 100 %). За клінічними ознаками у 70,1 % пацієнтів із ФРОТ абдомінальний біль не мав чіткої локалізації та у 62,6 % випадку характеризувався переважно помірною інтенсивністю; диспептичні прояви – одноразове або повторне блювання визначили у 37,4 % дітей, порушення випорожнення та відходження газів – у 30,7 %; симптоми подразнення очеревини – у 52,9 % із ФРОТ; загальна температурна реакція у хворих із ФРОТ була нормальною або субфебрильною (46,6 %).

Враховуючи розмаїтість клінічної картини АС у дітей, необхідність швидкої первинної діагностики патологічного процесу у черевній порожнині, ми вважали за доцільне оцінити значущість клінічних ознак (давність захворювання, характеристика болю, блювання, порушення випорожнення, температурна реакція, наявність “*defense muscular*” і подразнення очеревини) у ранній та диференційній діагностиці ФРОТ і ХП за допомогою логістичної регресії із використанням критерію спряженості χ^2 на рівні $p < 0,0001$.

Найбільш високі показники шансів діагностики ФРОТ стосувалися давності захворювання до двох діб (OR 7,9), відсутності чіткої локалізації абдомінального болю (OR 7,3), помірної інтенсивності болю (OR 103,2), нормальної або субфебрильної загальної температури (OR 29,0), відсутності подразнення очеревини (OR 26,7). Поступове звуження спектру значущих клінічних ознак за допомогою мультиваріантної логістичної регресії дозволило відокремити п'ять диференційно-діагностичних критеріїв, які досить повно забезпечували можливість диференційного діагнозу.

Для більш ефективного використання отриманої математичної моделі за допомогою ROC-аналізу визначали оптимальну точку поділу розрахункової ймовірності: аргументація ФРОТ при $P > 0,61$ із чутливістю тесту 95,8 %, та підтвердження ХП при $P \leq 0,61$ із специфічністю тесту 89,1 %.

Отже, застосування запропонованої методики мультиваріантної логістичної регресії з урахуванням інтегральної оцінки поєднання клінічних ознак значно

прискорює діагностику, насамперед, функціональної патології кишечника, та дозволяє швидше прийняти рішення стосовно обсягу додаткового обстеження та лікувальної тактики лікарем первинного контакту.

Під час проспективного вивчення клінічних варіантів ФРОТ найпоширенішим виявився СПК, а за перебігом діагностовано наступні його варіанти: з переважанням абдомінального дискомфорту та метеоризму – у (69,3±2,3) %, з переважанням запору – у (22,4±2,1) %, з переважанням діареї – у (8,2±1,4) % дітей.

За структурою синтропна патологія була представлена поєднанням СПК із функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) у 72,4 % обстежених, функціональними розладами підшлункової залози (панкреатопатія) – у 46,2 %, функціональною диспепсією (ФД) – у 44,7 %, гастроезофагеальним рефлюксом (ГЕР) – у 20,0 %, синдромом циклічного блювання (СЦБ) – у 9,8 % пацієнтів.

Визначено наступні вікові особливості синтропної патології у обстежених дітей, а саме: переважання у III віковій групі порівняно з I віковою групою ФРБТ у 3,5 рази (95 % ДІ 1,9÷6,3), ФД – у 6 разів (ОР 5,9 (95 % ДІ 2,5÷13,6)), панкреатопатії – майже у 3 рази (ОР 2,6 (95 % ДІ 1,3÷5,4)), ГЕР – у 3 рази (ОР 2,9 (95 % ДІ 1,1÷7,6)). У I віковій групі порівняно із III вірогідно частіше діагностувався СЦБ (ОР 4,2 (95 % ДІ 1,5÷11,8)), а ФРБТ спостерігались у 33,9 %; ФД – у 11,3 %; панкреатопатія – у 17,7 %; ГЕР – у 8,1 % дітей.

Таке співвідношення синтропної патології вочевидь пов'язано як з незрілістю нервового апарату травної системи, так і з її загальними морфофункціональними особливостями у дітей молодшого віку.

Визначення основних клінічних ознак у дітей з ФРОТ показало певні вікові відмінності: в молодшій віковій групі – переважання незначного абдомінального болю ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$), наявність супутніх диспептичних явищ з боку верхніх відділів травного тракту ($p = 0,04$), схильність до діареї ($p = 0,0002$), субфебрильної температурної реакції ($\chi^2 = 4,4$; $p = 0,04$); у середній групі – порушення випорожнення зі схильністю до запору ($p = 0,008$); у

старшій – переважання помірного абдомінального болю ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$), нормальних показників температури ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,02$).

Стосовно тривожних ознак, встановлено, що ознаки подразнення очеревини незалежно від віку реєструються вдвічі частіше ($52,9 \pm 2,5$) % при синтропії, що можна пояснити перерозтягнутими петлями кишок, наявністю метеоризму, підвищенням внутрішньокишкового тиску, реакцією очеревини і реакцією пацієнта на ці симптоми.

Враховуючи сучасні уявлення щодо ролі сполучнотканинної дисплазії при патології органів травлення, визначено фенотипічні прояви ДСТ у 127 пацієнтів. Клінічно значущі прояви встановлено у 70 (55,1 %) пацієнтів, що відповідало помірному (12–23 бали) та виразному (≥ 24 бали) ступеню тяжкості системного залучення сполучної тканини.

За отриманими даними, найменшу кількість хворих з ознаками ДСТ зареєстровано у I віковій групі – ($21,4 \pm 4,9$) %, при цьому в обстежених дітей переважали помірні прояви ДСТ – ($73,3 \pm 11,4$) % пацієнтів.

В інших вікових групах відзначено збільшення кількості хворих з ознаками ДСТ, а саме у II віковій групі – ($34,3 \pm 5,7$) % дітей, з них із виразними проявами ДСТ виявилось вже у ($54,2 \pm 10,2$) % пацієнтів, у III групі визначено максимальну кількість дітей – ($44,3 \pm 5,9$) %, яка удвічі перевищила I групу ($p = 0,007$), при цьому виражений ступінь ДСТ визначено більш ніж у половини хворих – ($61,3 \pm 8,8$) %, що встановило статистично значущі відмінності між I та III віковими групами за ступенем тяжкості ДСТ ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$).

Виражений ступінь тяжкості ДСТ характеризувався високим асоціативним зв'язком із синтропними ФРОТ та визначався у 61,5 % дітей. При цьому найбільш значущими ознаками ДСТ у дітей виявились слабкість м'язів живота ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,041$), астенична статура ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,018$), сколіоз ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,018$), підвищена розтяжність шкіри ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,026$).

Для підтвердження ролі ДСТ у розвитку синтропних ФРОТ в усіх пацієнтів з фенотипічними ознаками (70 хворих) визначали поліморфізм гена колагену третього типу *COL3A1 rs1800255 2209G>A*. Отримані результати

демонстрували вірогідну різницю між синтропними та ізольованими ФРОТ за розподілом поліморфних алелів та генотипів у досліджуваних групах. Мінорний алель 2209A *COL3A1* rs1800255 у групі синтропних розладів спостерігався з частотою 0,462, тимчасом як у групі ізольованих ФРОТ частота алеля 2209A становила 0,242 ($\chi^2 = 7,2$; $p = 0,007$), що дозволило вважати цей поліморфізм предиктором для розвитку синтропії.

Аналіз розподілу генотипів поліморфізму *COL3A1* rs1800255 встановив вірогідний зв'язок між гетерозиготним генотипом G/A та наявністю синтропії у обстежених дітей ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,009$), при цьому за відношенням шансів ризик синтропних розладів підвищується в 3,6 разу (95 % ДІ 1,4÷9,4) за наявності G/A генотипу, тобто гетерозиготний генотип G/A може прогнозувати розвиток синтропної патології у дітей з ФРОТ. Діагностична цінність виявлення генотипу G/A при синтропних ФРОТ за оперативними характеристиками тесту виявилась достатньо високою: чутливість – 66,7 %, специфічність – 64,5 %, PPV – 70,3 % та NPV – 60,6 %.

Враховуючи сучасні дані щодо надзвичайно важливої ролі кишкової мікробіоти, нами було визначено загальні характеристики мікробіоценозу кишечника у 57 дітей з ФРОТ (із них синтропні порушення – 54,4 % пацієнта, ізольовані ФРОТ – у 45,6 %).

За результатами мікробіологічного дослідження кишкового біоценозу в обстежених дітей зміни складу облигатної мікрофлори у групі ізольованих та синтропних ФРОТ визначалися практично однаково та проявлялися зниженням рівня біфідобактерій майже у половини обстежених, дефіцитом лактобактерій, зменшенням нормальної кишкової палички, наявністю кишкової палички зі зміненими біологічними властивостями. Умовно-патогенні мікроорганізми виділені у більшості хворих з ФРОТ (66,7 %), при цьому найбільш поширеними виявились: *St. aureus* у кожній другій дитини в обох групах та гриби роду *Candida albicans* у кожного п'ятого пацієнта з ФРОТ.

Спираючись на сучасні дослідження щодо ролі кишкових енетротипів у розвитку тих чи інших патологічних станів, нами було проведено визначення

чисельності кишкової бактерії роду *Prevotella* та її окремого виду *Prevotella copri* у зразках фекального супернатанту обстежених пацієнтів. Представників роду *Prevotella* ідентифіковано у 64,9 % пацієнтів.

Водночас відсутність *P. copri* у досліджуваних зразках демонструвала вірогідний зв'язок із наявністю синтропії ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,006$). До того ж її мінімальні значення у межах 150–200 у.о. асоціюються із наявністю синтропії на рівні $p = 0,049$ ($\chi^2 = 2,3$). Слід зазначити, що у пацієнтів з синтропією відсутність *P. copri* та її мінімальні показники, що визначено у 3/4 дітей, корелювали із варіантом СПК з переважанням запору та наявністю супутніх функціональних розладів біліарного тракту у 69,6 % хворих, з панкреатопатією – у 21,7 %, з функціональною диспепсією – у 8,7 %.

Результати аналізу відношення шансів за показниками відносної кількості *P. copri* показали, що ризик синтропної патології при ФРОТ підвищуються майже в 4 рази (OR 3,9; ДІ 1,3–12,0) за відсутності *P. copri* або її мінімальної кількості. За операційними характеристиками чутливість ідентифікації *P. copri* (на рівні <100 у.о.) при синтропній патології дорівнює 74,2 %, специфічність – 90,5 %, показник PPV – 85,2 %, NPV – 70 %.

Отже, проведеним дослідженням встановлено високу частоту синтропії у дітей з ФРОТ, визначено відмінності її структури та клінічні характеристики залежно від віку. Інтенсивність больового синдрому при синтропії істотно ускладнює діагностику та є причиною необґрунтованих звернень за хірургічною допомогою. В той же час, урахування ознак провідного синдрому дозволяє ефективно провести диференційну діагностику між функціональною та органічною патологією і вчасно скоригувати маршрут пацієнта. Важливими патогенетичними механізмами синтропних ФРОТ є фенотипічно-генотипічні прояви порушень фібрилогенезу та зміни кишкового мікробіоценозу, значущість яких є доволі високою, що підтверджено статистичними методами.

Ключові слова: діти, функціональні розлади органів травлення, *Prevotella copri*, колаген III типу (COL3A1), синтропна патологія.

SUMMARY

Dzhagiashvili O. V. Age characteristics of syntropic pathology with functional disorders of the digestive system in children. – Qualifying scientific work printed as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.01.10 – Pediatrics (222 – Medicine). – Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2019.

Despite of a wide range of scientific studies on functional disorders of the digestive organs in children (FDDO), all questions can not be considered completely solved, namely (1) at what age and how often syntropia with FDDO is diagnosed, (2) if there is an age structure of syntropic lesions, (3) how syntropia effects the clinical course of the disease, (4) if it is possible to differentiate between functional and organic pathology by the leading syndrome, and at present if there are common syndromic signs and pathogenetic mechanisms of syntropic disorders.

The aim of the work was to improve the diagnosis and prediction of the course of functional disorders of digestive organs in children by determining the role of collagenopathy and intestinal microbiota in the pathogenesis of syntropia.

In the course of the work it was supposed to solve the following tasks: to study the structure and age characteristics of the course of syntropic functional disorders of the digestive system in children; to highlight the leading clinical syndrome with syntropic functional disorders, to analyze its characteristics and to determine its diagnostic and prognostic significance; to determine the phenotypic features of connective tissue dysplasia and genetic factors of its implementation at syntropic functional disorders of the digestive system in children of different age; to study the features of intestinal microbiota and its effect on the course of syntropic functional disorders of the digestive system in children of different age; to determine the diagnostic value of parameters of fibrillogenesis and intestinal microbiocenosis and to determine the level of their prognostic value in the development of syntropic functional disorders of digestive organs in children.

The obtained in the course of the study the new data as for clinical course of

the syntropic FDDO, syntropia formation pathogenetic mechanisms, namely the role of connective tissue dysplasia and intestinal microbiota, have both important scientific value and considerable practical interest.

The study consisted of two stages – retrospective and prospective one. The selection of patients in the study was conducted in accordance with the inclusion criteria (age of the child from 1 to 18 years, the presence of FDDO, informed consent) and exclusion (organic pathology of the digestive system, helminthiasis, intestinal infections, age up to 1 year).

The retrospective stage was conducted to determine the abdominal syndrome signs and predict the course of syntropic FDDO on the basis of mathematic processing of medical records of 649 children. At the prospective stage, the age features of the clinical course of syntropic FDDO, as well as the pathogenetic role of connective tissues changes and intestinal microbiota were determined. Taking into account bioethical principles of the Declaration of Helsinki, non-invasive methods of examination were used in the work. The analysis of all results was carried out with the help of modern methods of medical statistics.

The results of the retrospective analysis revealed the clinical manifestations of syntropic FDDO in children and highlighted their leading clinical sign, namely the presence of abdominal syndrome (AS).

According to medical records (form 003/o) one-third of children (248 patients (38.2% (95% CI 34.4÷42.0)), which were hospitalized for AS, were diagnosed surgical pathology and operation for acute appendicitis was performed. The most children (401; 61.8% (95% CI 58.0÷65.6)) after excluding surgical pathology (SP) and conducted further examination FDDO were diagnosed, of them syntropia was found in 68.6% of patients, and the leading disorder was irritable bowel syndrome (IBS).

Studying the relevance of specific and nonspecific clinical features demonstrated that the leading complaint was subjective and evoked abdominal pain (649; 100%). According to clinical signs, abdominal pain did not have a clear localization in 70.1% of patients with FDDO and was characterized by a

predominantly moderate intensity in 62.6% of patients; dyspeptic manifestations – a single or repeated vomiting were determined in 37.4% of children, the violation of defecation and discharge of gases – in 30.7%; symptoms of peritoneal irritation – in 52.9% with FDDO; patients with FDDO had normal or subfebrile (46.6%) general temperature reaction.

Taking into account the variety of clinical picture of AS in children, the need for rapid primary diagnosis of pathology course in the abdominal cavity, we considered it appropriate to assess the significance of clinical signs (duration of the disease, the characteristics of pain, vomiting, defecation disorders, temperature reaction, the presence of "*defense muscular*" and irritation of the peritoneum) at the early and differential diagnosis of FDDO and SP using logistic regression using the contingency criterion χ^2 at the level $p < 0.0001$.

The highest rates of diagnosis of FDDO related to disease duration up to 2 days (OR 7.9), the absence of a clear localization of abdominal pain (OR 7.3), moderate pain intensity (OR 103.2), normal or subfebrile general temperature (OR 29.0), lack of irritation of the peritoneum (OR 26.7). The gradual narrowing of the range of significant clinical signs using multivariate logistic regression allowed separating five differential diagnostic criteria, which provided an opportunity of differential diagnosis.

For more efficient use of the obtained mathematical model with the help of ROC-analysis the optimal division point of estimated probability: FDDO argument with $P \geq 0.61$ with a test sensitivity of 95.8%, and confirmation of SP with $P \leq 0.61$ with the specificity of the test 89.1%.

So, the application of the proposed method of multivariate logistic regression, taking into account the integrated assessment of the combination of clinical signs, significantly accelerates the diagnosis, first of all, functional pathology of the intestine, and allows faster decision-making regarding the scope of additional examination and therapeutic management by a primary contact physician.

During prospective study of clinical options of FDDO, IBS was the most common, and by the clinical course the following its variants were revealed: with the

predominance of abdominal discomfort and flatulence – in $(69.3\pm 2.3)\%$, with a predominance of constipation – in $(22.4\pm 2.1)\%$, with predominance of diarrhea – in $(8.2\pm 1.4)\%$ of children.

According to the structure syntropic pathology was represented by a combination of IBS with functional disorders of biliary tract (FDBT) in 72.4% of patients, functional disorders of the pancreas (pancreatopathy) – in 46.2%, functional dyspepsia (FD) – in 44.7% gastroesophageal reflux (GER) – in 20.0%, cyclic vomiting syndrome (CVS) – in 9.8% of patients.

The following age features of syntropic pathology in the examined children are determined, namely: 3.5 times predominance of FDBT in the 3rd age group as compared with the 1st age group (95% CI $1.9\div 6.3$), FD – 6 times (OR 5.9 (95% CI $2.5\div 13.6$)), pancreatopathy – almost 3 times (OR 2.6 (95% CI $1.3\div 5.4$)), GER – 3 times (OR 2.9 (95% CI $1.1\div 7.6$)). In the 1st age group as compared with the 3rd CVS was more frequently diagnosed (OR 4.2 (95% CI $1.5\div 11.8$)), and FDBT was observed in 33.9%; FD – 11.3%; pancreatopathy – in 17.7%; GER – in 8.1% of children.

Such a correlation of syntropic pathology is obviously connected with both the immaturity of the nervous system of the digestive system, and with its general morphofunctional features in younger children.

The main clinical signs in children with FDDO differed depending on age: the younger age group was characterized by the predominance of mild abdominal pain ($\chi^2=6.2$; $p=0.01$), concomitant dyspepsia of the upper digestive tract ($p=0.04$), predisposition to diarrhea ($p=0.0002$), subfebrile temperature ($\chi^2=4.4$; $p=0.04$); in mean age group – violation of defecation with predisposition to constipation ($p=0.008$); in older age group – prevalence of mild abdominal pain ($\chi^2=5.2$; $p=0.02$), the normal temperature ($\chi^2=4.9$; $p=0.02$).

As for the worrying signs, it was found that signs of peritoneal irritation regardless of age are registered twice as much $(52.9\pm 2.5)\%$ with syntropia which can be explained by hyperinflated intestinal loops, the presence of flatulence, increased

intestinal pressure, peritoneal reaction and response of the patient to these symptoms.

Taking into account contemporary ideas about the role of connective tissue dysplasia (CTD) in the pathology of the digestive system, phenotypic manifestations of CTD were determined in 127 patients. Clinical significant manifestations were found in 70 (55.1%) patients, which corresponded to a moderate (12–23 points) and expressed (≥ 24 points) severity of the system involvement of the connective tissue.

According to the obtained data, the least number of patients with signs of CTD was registered in the 1st age group – (21.4 \pm 4.9)%, moderate manifestations of CTD were prevalent in the examined children (73.3 \pm 11.4)%.

In other age groups, there was an increase in the number of patients with CTD signs, namely in the 2nd age group – (34.3 \pm 5.7)% of children, among them (54.2 \pm 10.2)% patients had pronounced manifestations of CTD. The maximum number of children – (44.3 \pm 5.9)% was revealed in the third group, which exceeded twice the 1st groups ($p=0.007$), a pronounced degree of CTD was observed in more than half of patients – (61.3 \pm 8.8)%, which established statistically significant differences between the 1st and 3rd age groups according to the severity of CTD ($\chi^2=4.9$; $p=0.03$).

The severe CTD was characterized by a high association with the syntropic FDDO and was determined in 61.5% of children. The most important features of CTD in children appeared weak abdominal muscles ($\chi^2=4.2$; $p=0.041$), asthenic carriage ($\chi^2=5.5$; $p=0.018$), scoliosis ($\chi^2=5.6$; $p=0.018$), increased skin hyperextensibility ($\chi^2=5.0$; $p=0.026$).

In order to confirm the role of the CTD in the development of syntropic FDDO in all patients with phenotypic symptoms (70 patients), the polymorphism of the third type collagen *COL3A1 rs1800255 2209 G>A* was determined. The obtained results demonstrated a significant difference between syntropic and isolated FDDO according to distribution of polymorphic alleles and genotypes at the studied groups. Minor allele 2209 A and *COL3A1 rs1800255* in the syntropic disorders group was observed with frequency 0.462, while in the isolated FDDO group the 2209 A allele frequency was 0.242 ($\chi^2=7.2$, $p=0.007$), which allowed to consider this polymorphism

to be a predictor for syntropia development.

Analysis of the distribution of genotypes of polymorphism *COL3A1 rs1800255* established a significant connection between the heterozygous genotype *G/A* and the presence of syntropia in the examined children ($\chi^2=6.7$; $p=0.009$), by odds ratio the risk of syntropic disorders increases 3.6 times (95% CI 1.4÷9.4) in the presence of *G/A* genotype, that is heterozygous genotype *G/A* may predict the development of syntropic pathology in FDDO children. Diagnostic value of detection of genotype *G/A* with syntropic FDDO according to the surgical characteristics of the test was sufficiently high: sensitivity – 66.7%, specificity – 64.5%, PPV – 70.3% and NPV – 60.6%.

Taking into account the current data as for extremely important role of the intestinal microbiota, we have identified general characteristics of intestinal microbiocenosis in 57 children FDDO (among them syntropic disorders – 54.4% patients, isolated FDDO – in 45.6%).

According to the results of the microbiological study of the intestinal biocenosis in the examined children, the changes of composition of the obligate microflora in the group of isolated and syntropic FDDO were determined practically identically and manifested by a decrease in the level of bifidobacteria in almost half of the examined children, deficiency of lactobacteria, a decrease in the normal *E. coli*, the presence of *E. coli* with altered biological properties. Opportunistic pathogenic bacteria were isolated in majority of FDDO patients (66.7%), the most common appeared: *St. aureus* in each second child in both groups and *Candida albicans* species in each fifth patient with FDDO.

Basing on current research of the role of intestinal enterotypes in the development of any pathological conditions, we determined the number of intestinal bacteria of the *Prevotella* genus and its separate *Prevotella copri* species in samples of fecal supernatant of the examined patients. *Prevotella* species representatives were identified in 64.9% of patients.

However, the absence of *P. copri* in the examined samples demonstrated a significant connection with the presence of syntropia ($\chi^2=6.1$; $p=0.006$). Besides, its

minimum values within the range of 150–200 RVU are associated with the presence of syntropia at the level of $p=0.049$ ($\chi^2=2,3$). It should be noted that in patients with syntropia, the absence of *P. copri* and its minimum values, which were determined in 3/4 of children, correlated with the variant of IBS with the prevalence of constipation and the presence of concomitant functional disorders of the biliary tract in 69.6% of patients, with pancreatopathy – in 21.7%, with functional dyspepsia – in 8.7%.

Results of the analysis of the odds ratio by the parameters of the relative quantity of *P. copri* showed that the risk of syntropic pathology with FDDO increases almost 4 times (OR 3.9; CI 1.3–12.0) in the absence of *P. copri* or its minimum level. By surgical characteristics sensitivity of *P. copri* identification (at the level of <100 RVU) with syntropic pathology is 74.2%, specificity – 90.5%, PPV – 85.2%, NPV – 70%.

So, the study established a high frequency of syntropia in children with FDDO, differences of its structure and clinical characteristics depending on age were determined. The intensity of the pain syndrome in syntropia significantly complicates the diagnosis and is the cause of unreasonable seeking surgical care. At the same time, taking into account the signs of the leading syndrome can effectively conduct differential diagnosis between functional and organic pathology and promptly correct the treatment management. The main pathogenetic mechanisms of syntropic FDDO are phenotypically-genotypic sings of fibrillogenesis violations and changes of intestinal microbiocenosis, the significance of which is quite pronounced, which is proved by statistical methods.

Key words: children, functional disorders of the digestive organs, *Prevotella copri*, collagen type III (*COL3A1*), syntropic pathology.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості абдомінального синдрому при порушеннях церебро-інтестинальної взаємодії у дітей / О. В. Джагіашвілі, Т. В. Стоєва, Н. Ю. Чумак, Н. Б. Мацюк, С. Г. Стуканова. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 4. С. 40–45. (Дисертант виконував клінічну частину, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготував статтю до друку).

2. Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, В. А. Гудзь, О. Ю. Ємельянова. *Запорозький медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 3. С. 379–383. (Дисертант виконував клінічну частину, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготував статтю до друку).

3. Роль кишкового мікробіому у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, Т. І. Рижикова, Л. Б. Браткова, Т. О. Бондаренко. *Сучасна педіатрія*. 2018. № 3. С. 43–47. (Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати).

4. Peculiarities of syntropic functional disorders of the digestive system against the ground of connective tissue dysplasia / T. V. Stoieva, O. V. Dzhagiashvili, O. P. Larionov, M. V. Fedin. *German Science Herald*. 2018. № 1. P. 9–13. (Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати, оформив статтю до друку).

5. Оптимизация ранней диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с применением метода эффективной сегментации / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. Г. Мельниченко, М. В. Федін. *Педіатрія. Восточная Европа*. 2018. № 3. С. 387–395. (Дисертант виконував клінічну частину, проводив статистичний аналіз результатів, наукову інтерпретацію отриманих даних, формулювання висновків).

6. Dzhagiashvili O. V., Stoieva T. V., Dragomiretska O. I. Determination of the clinical and prognostic significance of abdominal syndrome in children with

syntropic fonctionnal gastrointestinal disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. № 8 (10). P. 443–450. (*Дисертантом проведено аналіз наукової літератури з проблеми, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовлено статтю до друку*).

7. Стоєва М. І., Джагіашвілі О. В. Синтропні функціональні порушення травної системи у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених* (Одеса, 22–24 квітня 2015 р.). Одеса, 2015. С. 278. (*Дисертант виконував клінічну частину, статистично обробив результати*).

8. Рання діагностика функціональних порушень травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, Л. П. Бас, С. Г. Стуканова. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (Харків, 18 березня 2016 р.). Харків, 2016. С. 160. (*Дисертант аналізував наукову літературу з проблеми, брав участь в аналізі результатів та підготував тези до друку*).

9. Джагіашвілі О. В., Чумак Н. Ю., Стуканова С. Г. Вікові особливості больового абдомінального синдрому у дітей при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених* (Харків, 14–15 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 51. (*Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати, підготував тези до друку*).

10. Джагіашвілі О. В., Прохорова С. В., Стуканова С. Г. Абдомінальний больовий синдром при функціональних порушеннях органів травлення у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених* (Одеса, 21–22 квітня 2016 р.). Одеса, 2016. С. 134. (*Дисертант виконував клінічну частину, статистично обробив результати, підготував тези до друку*).

11. Kvashnina A. A., Dzhagiashvili O. V., Chumak R. R. Results of the study of intestine biocenosis in children. *Medespera 2016: materials of the 6th Intern. Medical Congr. for Students and Young Doctors* (Chişinău, May 12–14, 2016). Chişinău, 2016. P. 81–82. (*Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати*).

12. Коморбідна патологія при функціональних розладах органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. В. Федін, С. Г. Стуканова, Л. П. Бас. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб: матеріали науково-практичної конференції* (Одеса, 2–3 червня 2016 р.). Одеса, 2016. С. 59–61. (*Дисертант брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготував тези до друку*).

13. Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Ларионов А. П. Анализ синтропии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей. *Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Материнство и детство – достижения, проблемы и перспективы: материалы VIII Конгресса педиатров стран СНГ и международной научно-практической конференции* (Бишкек, 22–23 сентября 2016 г.). Бишкек, 2016. С. 76–77. (*Дисертант виконував клінічну частину, статистично проаналізував та узагальнив отримані результати*).

14. Intestinal microbiota disturbances in children with functional gastrointestinal disorders and its correction / O. Jagiashvili, T. Stoieva, E. Titkova, V. Synenko. *Nutrition and Growth: materials of the 4-th International Conference* (Amsterdam, March 2–4, 2017). Amsterdam, 2017. P. 139. (*Дисертант брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків, підготував тези до друку*).

15. Роль сполучнотканинної дисплазії у розвитку функціональних розладів органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, О. М. Ніколайчук, С. Г. Стуканова. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (Харків, 14–15 березня

2017 р.). Харків, 2017. С. 205–206. *(Дисертант аналізував наукову літературу з проблеми, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків).*

16. Генетичні маркери дисплазії сполучної тканини при коморбідних захворюваннях органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. В. Федін, В. А. Гудзь. *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: матеріали науково-практичної конференції* (Одеса, 26 квітня 2017 р.). Одеса, 2017. С. 73–75. *(Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати).*

17. Дифференціальна діагностика острого абдоминального синдрому у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. Г. Мельниченко, В. В. Антонюк, Л. Б. Елій. *Актуальні питання дитячої хірургії: матеріали VIII Республіканської науково-практичної конференції з міжнародним участям* (Гомель, 25–26 мая 2017 г.). Гомель, 2017. С. 144–146. *(Дисертант виконував клінічну частину, брав участь у формулюванні висновків).*

18. Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В. Взаємозв'язок поліморфізму COL3A1 і синтропних функціональних розстройств органів травлення у дітей. *Актуальні питання педіатрії: матеріали XX конгресу педіатрів Росії з міжнародним участям* (Москва, 16–18 февраля 2018 г.). Москва, 2018. С. 319. *(Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати).*

19. Особливості кишкового енетротипу у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, М. В. Федін, О. П. Никитенко. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (Харків, 22–23 березня 2018 р.). Харків, 2018. С. 231–232. *(Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив обстеження хворих, статистично обробив результати, підготував тези до друку).*

20. Джагіашвілі О. В., Степанова Н. В. Фенотипічні особливості функціональних гастроінтестинальних розладів за наявності поліморфізму COL3A1 у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Одеса, 19–20 квітня 2018 р.).* Одеса, 2018. С. 140. *(Дисертант аналізував наукову літературу з проблеми, брав участь в аналізі результатів та формулюванні висновків).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1 Сучасні уявлення про функціональні розлади органів травлення у дітей...	32
1.2 Клініко-діагностичні критерії функціональних розладів органів травлення у дітей, асоційованих з абдомінальним болем.....	39
1.3 Етіопатогенетичні механізми розвитку функціональних розладів органів травлення у дітей.....	43
1.3.1 Роль сполучнотканинної дисплазії у розвитку патології органів травлення у дітей.....	43
1.3.2 Значення кишкової мікробіоти в розвитку патології органів травлення у дітей.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1 Загальна характеристика груп дослідження.....	52
2.2 Методи обстеження хворих.....	53
2.2.1 Клінічні методи обстеження.....	53
2.2.2 Лабораторні методи дослідження.....	54
2.2.3 Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	56
2.2.4 Ультразвукове дослідження.....	59
2.3 Статистичні методи аналізу.....	60
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ АБДОМІНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З СИНТРОПНИМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ.....	63
3.1 Клінічна характеристика абдомінального синдрому у дітей з функціональними розладами органів травлення.....	63

3.2 Прогнозування перебігу абдомінального синдрому у дітей із застосуванням методу математичного моделювання.....	73
3.3 Алгоритм диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей на етапі первинної медичної допомоги.....	85
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНТРОПНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ.....	91
4.1 Вікові особливості структури синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей.....	91
4.2 Особливості клінічного перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей.....	97
4.3 Особливості лабораторно-інструментального обстеження дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення.....	107
РОЗДІЛ 5. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ СИНТРОПНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ.....	115
5.1 Фенотипічні особливості перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей за умов дисплазії сполучної тканини.....	115
5.2 Генетичні передумови порушень фібрилогенезу у дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення.....	127
5.3 Стан мікробіоти кишечника та особливості енетротипу <i>Prevotella</i> у дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення.....	133
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	145
ВИСНОВКИ.....	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	167
ДОДАТОК А.....	193
ДОДАТОК Б.....	197
ДОДАТОК В.....	199
ДОДАТОК Г.....	200

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АС	– абдомінальний синдром
БА	– бронхіальна астма
ГА	– гострий апендицит
ГЕР	– гастроєзофагеальний рефлюкс
ДІ	– довірчий інтервал
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДСТ	– дисплазія сполучної тканини
МАРС	– малі аномалії розвитку серця
ПДРФ	– поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
СВД	– синдром вегетативної дисфункції
СПК	– синдром подразненого кишечника
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФД	– функціональна диспепсія
ФРБТ	– функціональні розлади біліарного тракту
ФР	– функціональні розлади
ФРОТ	– функціональні розлади органів травлення
ХП	– хірургічна патологія
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ЦНС	– центральна нервова система
SD	– standard deviation (стандартне відхилення)
NPV	– negative prognostic value (негативна прогностична цінність)
OR	– odds ratio (відношення шансів)
PPV	– positive prognostic value (позитивна прогностична цінність)
ROC	– receiver operating characteristic (робоча характеристика приймача)
Se	– sensitivity (чутливість)
Sp	– specificity (специфічність)

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема захворювань органів травлення у дітей є однією з найбільш актуальних у педіатрії. Незважаючи на застосування сучасних методів діагностики та лікування, поширеність гастроентерологічної патології в дитячому віці характеризується несприятливими тенденціями до неухильного зростання [1; 8; 10; 11; 12; 17; 26; 34; 40; 43; 44; 77; 85; 123]. Так, у 70–80-х роках цей показник становив 80–90 %, у 90-х роках – 100–130 %, на початок ХХІ ст. – 180–220 %, а в деяких регіонах нашої країни цифри зростають до 350–400 % [10].

За даними авторів [1; 3; 9; 12; 13; 20; 25; 52; 65; 86; 94; 95; 101; 126; 147; 155; 160], функціональні розлади органів травлення (ФРОТ) у структурі захворювань травної системи у дітей посідають провідне місце.

Згідно з сучасними уявленнями, функціональні порушення органів травлення трактуються як функціональні гастроінтестинальні розлади, які зумовлені порушеннями взаємодії між головним мозком та шлунково-кишковим трактом (disorders of gut-brain interaction) [156] та характеризуються комбінацією порушень моторики, вісцеральної гіперчутливості, мукозального гомеостазу, запальної відповіді на порушення складу мікробіоти, змін регулювання «вісі кишечник–мозок», для чого потрібні певні соціально-середовищні умови та/або наявність психологічних особистісних якостей, сімейної схильності [148; 152; 155; 163; 164; 166; 167].

З огляду на сучасну концепцію ФРОТ за Римськими критеріями ІV перегляду, до загальних ознак функціональних розладів травної системи належать: тривалість основних симптомів не менше 3 міс. протягом останнього півроку, відсутність органічної патології та видимого морфологічного субстрату, множинний характер скарг з боку інших органів, загальний задовільний стан і перебіг захворювання без помітного прогресування, проте істотне порушення якості життя пацієнта, частий зв'язок виникнення симптомів

з впливом стресових чинників і наявність психоемоційних відхилень (відчуття тривоги, страху, депресії), що потребують психокорекції [38; 63; 65; 67; 156].

Функціональні розлади органів травлення у дітей розглядаються сьогодні як мультифакторіальні захворювання, а патофізіологічні ланки їхнього розвитку включають генетичну схильність [137; 138; 140; 143; 146; 169; 170; 214], вісцеральну гіперчутливість, розлад центральних регуляторних систем [156; 186; 187], сенсомоторну дисфункцію [173; 174; 185], шкідливий вплив патологічної інтестинальної мікрофлори [158; 166; 190; 196], запалення в шлунково-кишковому тракті [164; 181; 227], негативні звички в харчуванні, нервово-психічний стрес [139; 145; 154]. Недавні дослідження показали, що поліморфізм гена транспортера серотоніну (*SERT*) і гена G-протеїну E3 (*GNE3*) пов'язані з розвитком функціональної диспепсії (ФД) і синдрому подразненого кишечника (СПК) [203], а поліморфізм 5-HTTLPR гена *SLC6A4* впливає на стан серотонінергічної системи у дітей з СПК [87].

Слід зазначити, що згідно з сучасними літературними даними [6; 11; 17; 70; 98; 121; 122; 128], однією з важливих особливостей перебігу захворювань органів травлення у дітей сьогодні є поєднаний характер ураження, що набув офіційного визнання в Римських критеріях – IV за терміном “*overlap syndrome*” та у вітчизняній літературі позначається терміном «синтропія», коли є залучення двох і більше органів з одночасним розвитком захворювань за наявності спільних етіологічних і патогенетичних механізмів.

Різними авторами обговорюються прояви синтропії при хронічних захворюваннях гастродуоденальної зони [11; 128] та кишечника, наприклад, за даними О. Г. Шадріна (2013) поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та СПК сягає 33,7 % у дітей шкільного віку [121].

Проте досліджень стосовно вікових особливостей синтропної функціональної патології органів травлення у дітей недостатньо, що потребує подальшого вивчення цих питань.

Незважаючи на широку палітру наукових досліджень, присвячених функціональним розладам органів травлення у дітей, не можна вважати всі

питання цілком розв'язаними, а саме щодо вікових особливостей функціональних порушень травної системи у дітей, наприклад, за умов сполучнотканинної дисплазії. Роль сполучнотканинної дисплазії у функціонуванні різних органів і систем активно обговорюється дослідниками [2; 4; 31; 32; 46; 47; 49; 50]. На сучасному етапі дисплазія сполучної тканини (ДСТ) розглядається як фоновий стан, який визначає особливості перебігу синтропної патології зі схильністю до частого рецидування і хронічного перебігу, а також меншою ефективністю стандартних лікувальних схем [83; 84; 99].

Взаємозв'язок патології органів травного тракту з ДСТ пояснюється як високою частотою виявлення диспластичних ознак у дітей з гастроентерологічними захворюваннями (від 30 до 72 %), так і навпаки, частим виявленням (від 57 до 88 %) патології травного тракту на тлі даного синдрому [81]. До найбільш поширених диспластикозалежних змін органів шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи належать гастроєзофагеальний і дуоденогастральний рефлюкси, грижі стравохідного отвору діафрагми, синдром подразненого кишечника, доліхосигма, аномалії розвитку жовчного міхура, функціональні розлади біліарного тракту та ін. [31; 32; 81; 105; 116]. Також у сучасній літературі є дані щодо високої частоти (75 %) поєднаних функціональних порушень у пацієнтів з фенотипічними проявами ДСТ [62].

В рамках сучасних рекомендацій Римських критеріїв (2016), Маастрихтського консенсусу (2015), Північноамериканського та Європейського товариств педіатричної гастроентерології, гепатології і харчування (*NASPGHAN, ESPGHAN, 2014*) велика увага приділяється ролі кишкової мікробіоти у розвитку патології травної системи. Кишкова мікробіота розглядається сьогодні як окремий орган, наділений певними функціями, з найбільш чисельним складом, що становить 60 % мікробіому організму. Величезний масив накопичених даних переконливо свідчить, що мікробний консорціум людини представлений не лише відомими представниками – біфідобактерії, лактобацили, кишкова паличка, ентерококи тощо, а й значною

кількістю родів і видів інших, менш відомих і недостатньо вивчених бактерій [78; 97; 117; 123; 124]. Проте не з'ясовано роль окремих енетротипів у патофізіології синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей [190].

Таким чином, залишається ціла низка невирішених питань стосовно окремих патогенетичних механізмів розвитку й особливостей клінічної картини синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей різного віку. Вищевикладене стало підставою для проведення даного дослідження та визначило його мету й основні завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної роботи МОЗ України і кафедри педіатрії № 2 Одеського національного медичного університету «Клініко-патогенетичне обґрунтування диференційованої терапії при соматичних захворюваннях у дітей різного віку», № держреєстрації 0115U006650.

Мета дослідження: удосконалення діагностики та прогнозування перебігу функціональних розладів органів травлення у дітей шляхом визначення ролі колагенопатії та кишкової мікробіоти у патогенезі синтропії.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання дослідження:**

1. Вивчити структуру та вікові особливості перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей.

2. Виділити провідний клінічний синдром при синтропних функціональних розладах, проаналізувати його характеристики та визначити його діагностично-прогностичну значущість.

3. Визначити фенотипічні особливості сполучнотканинної дисплазії та генетичні фактори її реалізації при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей різного віку.

4. Вивчити особливості кишкової мікробіоти та її вплив на перебіг синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей різного віку.

5. Визначити діагностичну цінність параметрів фібрилогенезу та кишкового енетротипу *Prevotella* і встановити рівень їхньої прогностичної значущості в розвитку синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей.

Об'єкт дослідження – перебіг функціональних розладів органів травлення у дітей різного віку.

Предмет дослідження – клініко-лабораторні параметри порушень фібрилогенезу та кишкового мікробіоценозу при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей різного віку.

Методи дослідження – клініко-анамнестичні, лабораторні (загальні, біохімічні, молекулярно-генетичні), інструментальні (сонографічні) і статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів та їхнє теоретичне значення.

Вперше визначено вікові особливості структури синтропної патології при функціональних розладах органів травлення у дітей, найчастіше синтропію представлено поєднанням синдрому подразненого кишечнику та функціональних розладів біліарного тракту, при цьому в старшому віці встановлено превалювання синдрому подразненого кишечнику у поєднанні з функціональною диспепсією, у дітей молодшої вікової групи – у сполученні із синдромом циклічного блювання.

У роботі вперше встановлено, що провідною ознакою синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей є абдомінальний синдром, диференційну значущість якого проаналізовано за допомогою мультиваріантної логістичної регресії, та розроблено математичну модель для можливості прогнозування перебігу функціональної патології ($Se=95,8\%$; $Sp=89,1\%$).

Вперше доведено, що синтропні функціональні розлади органів травлення у дітей характеризуються певними фенотипічними особливостями, пов'язаними із синдромом сполучнотканинної дисплазії із залученням переважно м'язів, опорно-рухового апарату та шкіри.

Вперше отримані нові дані щодо ролі генетичного поліморфізму колагену *COL3A1 rs1800255* при синтропних функціональних розладах органів травлення.

Вперше визначено особливості кишкової мікробіоти при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей. Встановлено, що синтропні функціональні розлади характеризуються змінами кишкового біоценозу, більш виразними у дітей молодшої вікової групи. Порушення біоценозу II–III ступеня зі зниженням рівня облігатної флори – біфідо-, лактобактерій та визначенням представників умовно-патогенної флори, насамперед *St. aureus*, пов'язано з отриманням повторних курсів антибіотикотерапії.

Новими є дані щодо ролі кишкового енетротипу *Prevotella* у дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення. Показано, що порушення мікробного консорціуму зі зменшенням кількості або відсутністю взагалі представників *Prevotella copri* асоціюється із виникненням синтропних станів, а саме поєднанням синдрому подразненого кишечника з переважанням запорів та функціональними біліарними розладами, що спричинює більш виразні прояви абдомінального синдрому у дітей.

Практичне значення отриманих результатів та їх впровадження у практику. Запропонований й апробований метод діагностики та прогнозування функціональних розладів органів травлення за умов синтропії на етапі первинної ланки надання медичної допомоги шляхом визначення характеристик провідного клінічного синдрому та кількісної оцінки їх за розробленою математичною моделлю.

Для оптимізації ранньої діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення рекомендовано використання наочного алгоритму, створеного за методом ефективною сегментації, що дозволяє в стислі терміни провести диференційну діагностику абдомінального синдрому.

Алгоритми діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення із визначенням провідного синдрому, оцінкою фенотипічних ознак

сполучнотканинної дисплазії та її молекулярно-генетичних основ, а також дослідження кишкового енетротипу *Prevotella* дозволяють підвищити якість діагностичних заходів та оптимізувати лікувально-профілактичні підходи.

Результати дослідження впроваджені у практику в Дорожній дитячій клінічній лікарні м. Одеси, Обласній дитячій клінічній лікарні м. Чернівці, Міській дитячій клінічній лікарні № 19 м. Харків, у навчальний процес кафедри пропедевтики педіатрії № 2 ХНМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри. Впровадження підтверджені відповідними актами.

Особистий внесок здобувача в отримання результатів наукових досліджень. Наведені в дисертаційній роботі матеріали наукових досліджень є особистим вкладом у наукове завдання, що досліджується.

Автором проведено планування роботи та виконання досліджень у 649 дітей за період 2015–2018 рр. Дисертант самостійно здійснював ретроспективний аналіз медичної документації. Всі діти групи проспективного дослідження обстежені дисертантом. Особисто автором проведено обстеження дітей, яким було проведено молекулярно-генетичне дослідження. Особисто здобувачем проведено аналіз клінічних і лабораторних даних, їхню статистичну обробку, написання статей та підготовку до публікації. Проведено впровадження результатів дослідження в практичну роботу дитячих закладів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації сформульовано за консультативної участі наукового керівника. В опублікованих матеріалах у співавторстві внесок здобувача був провідним.

Науковим керівником і співавторами, зазначеними у списку опублікованих за темою дисертації робіт, надавалась науково-консультативна допомога в процесі роботи.

Дані клінічних досліджень опубліковані у фахових виданнях, журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конференцій, симпозіумів, з'їздів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на конференціях: науково-практична конференція з міжнародною

участю, присвячена 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2016), українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2016), науково-практична конференція «Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта» (Одеса, 2017), науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2018), на засіданні асоціації педіатрів м. Одеси (2017–2018).

Апробація дисертаційної роботи проведена на спільному засіданні кафедр педіатрії № 1, педіатрії № 2, педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою, пропедевтики педіатрії та УПК «Здоров'я матері і дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету.

Публікації. Наукові та практичні результати дисертації викладені повністю в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, із них: 6 статей – у виданнях, рекомендованих МОН України, у тому числі 3 статті у зарубіжних виданнях, які включено до міжнародних наукометричних баз, 14 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, з них 7 – за кордоном.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 206 сторінках друкованого тексту та складається з таких розділів: анотація, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки та практичні рекомендації, список використаної літератури, що включає 231 джерело, з них кирилицею – 131, латиницею – 100. Робота ілюстрована 38 таблицями, 31 рисунками та містить 4 додатки.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ (огляд літератури)

1.1 Сучасні уявлення про функціональні розлади органів травлення у дітей

На сучасному етапі концепція ФРОТ в науковій та практичній гастроентерології розвивається досить активно, що зумовлено неухильним зростанням цієї патології, особливо в дитячому віці [9; 10; 12; 25; 38; 52; 57; 65; 75; 76; 155; 156; 182; 207; 208].

У дітей раннього віку ФРОТ найчастіше проявляються кишковою колькою і запорами, у дітей старшого віку – ФД, запорами та СПК, тимчасом як такі стани, як синдром румінації та аерофагія трапляються відносно рідко та становлять лише 3–5 % випадків [38; 52; 73; 74; 207; 208].

З віком дитини частота ФРОТ зростає, а форми їх стають більш різноманітними. Так, у багатьох дітей спостерігається еволюція симптомів функціональних розладів, наприклад: відрижки у дітей до 1 року, циклічного блювання у дітей 3–8 років і болю у животі, диспепсії у дітей після 8 років. Цьому сприяють анатомо-фізіологічні вікові особливості розвитку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей, порушення режиму і техніки вигодовування у немовлят, режиму і характеру харчування – у старших дітей, а також наростаючі фізичні та психоемоційні навантаження, супутні розлади центральної нервової системи (ЦНС) [64; 71; 131].

У 2016 р. в рамках Американського тижня гастроентерологів були представлені Римські критерії IV перегляду з новим алгоритмом ведення дітей і дорослих з функціональними порушеннями ШКТ. Згідно з цими критеріями, функціональні розлади травлення трактуються як функціональні гастроінтестинальні розлади, які зумовлені порушеннями взаємодії між головним мозком та ШКТ (*disorders of gut-brain interaction*) [155; 156]. Як

базова концепція розвитку ФРОТ на сучасному етапі розглядається біопсихосоціальна модель, заснована на припущенні про мультифакторіальність генезу ФРОТ [12; 13; 19; 155].

Генетичні, соціокультурні та середовищні фактори у дитячому віці можуть надавати великого впливу на подальший психосоціальний розвиток людини, її особистісні якості, сприйнятливість до стресів і навички подолання труднощів. Ці фактори також багато в чому визначають схильність до розвитку ФРОТ, включаючи порушення моторики та сенситивності, альтерацію локальних імунних властивостей слизової оболонки та складу кишкової мікробіоти [69; 65; 118; 119; 156; 211].

Функціональні розлади органів травлення, згідно з сучасною концепцією, характеризуються комбінацією порушень моторики, вісцеральної гіперчутливості, мукозального гомеостазу, запальної відповіді на порушення складу мікробіоти і змін регулювання «вісі кишечник–мозок», для чого потрібні певні соціально-середовищні умови та/або наявність психологічних особистісних якостей, сімейної схильності [12; 148].

Вісь «кишечник–мозок» – це система двосторонньої взаємодії між кишечником і головним мозком, в основі якої лежать нейроендокринні та імунологічні механізми, тісно пов'язані між собою. Ця двоспрямована вісь включає в себе ЦНС (головний і спинний мозок), автономну нервову систему, ентєральну нервову систему та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну вісь [67; 133; 150].

Таким чином, як нейронні, так і гормональні лінії зв'язку дозволяють мозку впливати на діяльність функціональних ефєкторних клітин кишечнику. Ці ж клітини, з другого боку, знаходяться під впливом мікробіоти кишечнику [140, 142], роль якої у взаємодіях мозку і кишечнику оцінена лише нещодавно.

Основними в патогенезі ФРОТ вважаються порушення моторної функції та вісцеральної чутливості, проте до них часто приєднуються зміни секреторної, всмоктувальної функцій, мікробіоти шлунково-кишкового тракту і

запального потенціалу слизової оболонки [129]. Крім того, ці змінні зв'язку головного мозку і кишечника взаємно впливають на експресію ЦНС [156].

Незважаючи на той факт, що наведені механізми безперечно мають відношення до прояву симптомів ФРОТ, за сучасними даними стало відомо, що вони можуть бути маркерами більш глибоких патогенетичних порушень [166].

Різними авторами вивчалася роль генетичних факторів у розвитку ФРОТ. Було повідомлено, що відповідні симптоми функціональних порушень травної системи часто трапляються в сім'ях [163], що підтверджує роль генетичного фактора у патогенезі ФРОТ. Так, доведена значущість у розвитку ФД поліморфізму гена блокатора *ADRB2* (*rs1042713*, *rs1042714*) у гомозиготному стані за *C825T*-алелем, що кодує *E-3* субодиниці *G*-білка [169]. Недавні дослідження показали, що поліморфізм гена транспортера серотоніну (*SERT*) і гена *G*-протеїну *E3* (*GNE3*) асоціюються з розвитком ФД та СПК [203, 224, 231]. Також було встановлено вплив поліморфізму *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* на стан серотонінергічної системи у дітей з СПК [87]. Існують дослідження щодо впливу на перебіг ФРОТ генів, пов'язаних з імунною регуляцією та епітеліальною бар'єрною функцією [177], сигналізацією *5-HT* [144], канабіноїдних рецепторів [146] та синтезом жовчних кислот [179], в ході яких було отримано різні результати.

Про значну роль психосоціальних факторів у розвитку функціональних порушень наголошує той факт, що супутні стани тривожності та депресивні розлади вельми поширені у пацієнтів з ФРОТ [183]. Втім, механізми гастроінтестинальної взаємодії є досить складними. Так, у сучасних проспективних дослідженнях наведено епідеміологічні дані, згідно з якими принаймні в половині випадків гастроінтестинальні симптоми передують появі нервово-психічних розладів [183; 187; 223]. Крім того, було показано, що стресовий вплив у ранньому дитячому віці пов'язаний з розвитком СПК у старших дітей. Вважається, що стрес підсилює імунну активацію, оскільки він стимулює продукцію прозапальних цитокінів та *NF-κB* [174; 176; 177].

На сучасному етапі слизова оболонка ШКТ розглядається як імунокомпетентний орган, який бере участь у реакціях запалення та імунітету у відповідь на стимулювальний вплив екзогенної (мікроорганізми, алергени, поллютанти) та ендогенної (цитокіни та ін.) природи шляхом стимуляції секреції цитокінів, ейкозаноїдів, оксиду азоту, ендотеліну, дефенсину, експресії цитокінових рецепторів. Сучасними дослідниками виділено термін «мукозальний гомеостаз», під яким розуміється структурно-функціональний комплекс слизової оболонки, що включає епітеліоцити, секреторні та імунокомпетентні клітини, міоцити, кровоносні, лімфатичні судини, нервові закінчення та сплетення ентеральної нервової системи, слиз, пристінкову мікрофлору [12].

У численних дослідженнях наголошується на ролі хронічного кишкового запалення низького ступеня активності (low-grade inflammation) та відповіді цитокінів у впливі на функціонування вісі «головний мозок–шлунково-кишковий тракт» [133; 164; 226; 227]. Автори продемонстрували, що хронічне субклінічне запалення слизової оболонки виявляється у деяких осіб з СПК або ФД, та підкреслили стійкість запалення слизової оболонки на мікроскопічному та молекулярному рівнях зі збільшенням кількості ентероендокринних клітин. При цьому у більшості пацієнтів знайти наявні причини запального процесу було неможливо [133; 164; 226]. Проте у роботі Qin Xiang Ng (2018) було встановлено, що субклінічне запалення може розвиватися після перенесеного інфекційного гастроентериту та супроводжувати постінфекційний варіант СПК. Зміна мікробіомного розмаїття, у свою чергу, продовжує цикл хронічного субклінічного запалення [227].

Сучасні дослідження показали, що запалення слизової оболонки кишки пацієнтів з СПК супроводжується виділенням різних біологічно активних сполук, які, зокрема, стимулюють проліферацію гладких м'язів, що змінює перистальтику кишки. Такі зміни виникають через дисбіотичні зміни у кишковій мікробіоті, але в деяких випадках вони можуть їм передувати. Ультраструктурні зміни слизової оболонки товстої кишки при електронній

мікроскопії характеризуються потовщенням та розпушенням базальної мембрани, надлишковим відкладенням колагенових волокон у субепітеліальній зоні, дистрофічними змінами окремих клітин епітелію та ін. [72].

Дослідження сьогодення вказують на те, що у пацієнтів із СПК неінфекційної етіології спостерігається синдром підвищеної кишкової проникності, а в одному з цих досліджень наявність збільшеної проникності слизової оболонки кишечника значно корелювала із тривожністю та депресією [138].

Окрім гістологічних ознак запалення слизової оболонки, деякі дослідники показали активацію імунної системи у пацієнтів із СПК, що проявляється підвищеними рівнями цитокінів у слизовій оболонці кишечника, особливо у пацієнтів із СПК з переважанням діареї, а також у пацієнтів з ФД [174]. При цьому високий рівень цитокінів також був пов'язаний з тривожними та депресивними станами, що ще раз підтверджує тісний взаємозв'язок між ШКТ і зміненими функціями ЦНС [177].

Сучасними авторами був доведений зв'язок між вживанням певних продуктів харчування та виникненням симптомів ФРОТ, що пояснюється, насамперед, впливом дієти на стан кишкової мікробіоти [153]. Ферментовані оліго-, моно-, дисахариди та поліоли (так звані *FODMAPs*), які присутні у фруктах та овочах, бобових, харчових продуктах, що містять лактозу та штучні підсолоджувачі, посилюють симптоми ФРОТ за рахунок бродіння у кишечнику та осмотичних ефектів. Дослідження з використанням магнітно-резонансної томографії підтверджують, що вживання *FODMAP* здоровими добровольцями призводило до розширення тонкої кишки через збільшення вмісту води [154]. При цьому у здорових людей симптоми не розвиваються взагалі, або є мінімальними, тимчасом як у пацієнтів з ФРОТ на фоні зміненої сенсорної функції *FODMAP* викликають симптоми, схожі з такими при СПК.

Найбільш поширеною і вивченою патологією серед ФРОТ, що асоціюється з абдомінальним болем, сьогодні вважається СПК. За даними різних авторів, з приводу даної патології звертаються від 25 до 50 % пацієнтів

гастроентерологічного профілю [120; 125; 147; 182–184; 225]. Синдром подразненого кишечника розглядається як еталон для розуміння патогенетичної суті ФРОТ. Основними його проявами, крім болю в животі, є зміни частоти та характеру дефекації або інші ознаки порушень випорожнення кишечника [9; 18; 38; 63; 72; 129; 130; 188].

Порушення синтезу мозкових і кишкових пептидів, генетична схильність до прозапальної відповіді, підвищена проникність кишкового епітеліального бар'єру і надлишкова рецепторна чутливість слизової оболонки, зміни з боку імунореактивності та кишкової мікробіоти становлять патофізіологічну, морфологічну і біохімічну основу розвитку симптомів СПК [102; 164; 189; 200].

Серед ланок патогенезу СПК значне місце відводиться впливу генетичної схильності, соціально-економічного статусу, можливості формування захворювання у дитини батьками, що страждають на СПК. Не втрачають актуальності психологічні аспекти, концепція постінфекційного СПК, дисбаланс мікробіоти і фактори харчування [35; 120; 132; 134; 144; 147]. Сучасними дослідниками акцентується увага на психосоматичній концепції патогенезу СПК [51; 151; 215; 218; 221; 222].

Провідним у клінічному перебігу СПК у дітей є абдомінальний больовий синдром вісцерального типу. При цьому часто відзначається хронічний біль, який завдає страждань та знижує якість життя. Вважають, що наявна у хворих на СПК вісцеральна гіпералгезія зумовлена тим, що периферичні подразники (розтягнення кишкової стінки) викликають перезбудження кількості спінальних нейронів з подальшим формуванням больових відчуттів [144]. Характерно, що при СПК больові відчуття не мають чіткої локалізації, виявляють тенденцію до міграції, зміни іррадіації та інтенсивності. Абдомінальний біль при СПК відрізняється значною лабільністю – відчуття печіння змінюються тягучими, спастичними або колючими, супроводжуються раптовими, неодноразовими позивами до дефекації навіть при прийомі невеликої кількості їжі [147].

Патогенетичні механізми формування клінічних ознак у пацієнтів з ФРОТ, що асоціюються з абдомінальним болем, а саме ФД, функціональними

розладами жовчного міхура, СПК, багатofакторні та залишаються до кінця не вивченими [160; 195; 206; 209; 229]. Проте вісцеральна гіперчутливість вищезазначених органів вважається універсальним патофізіологічним механізмом виникнення абдомінального болю. Вісцеральна гіперчутливість виникає в результаті викиду в міжклітинну рідину, що оточує больові рецептори, біохімічних, імунологічно активних медіаторів (іони водню і калію, серотонін, гістамін, простагландини, брадикінін), які підсилюють збудження ноцицепторів [41; 172]. Більшість з даних нейромедіаторів виявляють як у кишечнику, так і в головному мозку, що створює потенціал для інтегрованих результатів больової модуляції. Передбачається, що вікові та індивідуальні коливання рівня перерахованих гормонів також мають значення у виникненні дисрегуляції діяльності тонкої і товстої кишок при абдомінальному синдромі (АС) [113].

Сучасними дослідниками визначено негативні найближчі та віддалені наслідки ФРОТ. До найближчих належать часті повторні звернення до педіатра та/або гастроентеролога; психологічні проблеми і зниження якості життя сім'ї, часті пропуски школи [183], надмірний прийом аналгетиків [185], значні витрати на обстеження і підбір терапії [193].

Останнім часом як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі з'являється все більше даних про те, що тривалий перебіг ФРОТ може зумовлювати виникнення структурних порушень органів ШКТ, а також чинити негативний вплив на стан майбутнього здоров'я в цілому – віддалені наслідки, а іноді призводити до інвалідизації. Так, у 28 % дітей, які пережили дитячі кишкові кольки на першому році життя, у віці 13 років відмічалися ФРОТ. Водночас серед дітей, що не страждали на кишкові кольки, ФРОТ у підлітковому віці спостерігалися всього у 6 % випадків [201]. За даними ретроспективного дослідження S. Romanello et al. [135], в анамнезі пацієнтів, які страждали на мігрень у віці 6–18 років (n = 208), достовірно частіше, ніж у групі контролю (n = 471), траплялися в анамнезі перенесені кольки на першому році життя.

Неадекватна корекція ФРОТ також може призводити до виникнення органічних порушень і патологічних станів із розвитком серйозних захворювань, що погіршують якість життя дитини та її батьків. Так, синдром зригування може призвести до розвитку езофагіту та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. У дітей з некоригованим синдромом відрижки надалі існує ризик розвитку отитів, синуситів, гастродуоденітів. На тлі тривалого періоду кишкових кольок у подальшому може зберігатися неспокійний сон і частіше проявлятися алергічні захворювання. Ці діти частіше скаржаться на біль у животі, що потребує додаткової діагностики. У старшому віці у дітей, що мали клінічні прояви кишкових кольок, відзначаються напади гніву, роздратування і порушення поведінки [94].

Таким чином, враховуючи вплив ФРОТ на майбутнє здоров'я дитини, рання діагностика та своєчасна корекція даних станів є важливою й актуальною. Розвиток технологій, що дають нові можливості прямо або побічно вивчати функції кишечника, дозволяє вченим виявляти все нові нюанси в складному механізмі розвитку СПК [36]. Втім, для розробки і впровадження ефективних програм корекції та профілактики ФРОТ необхідне розуміння механізмів, що лежать в основі порушення комунікації у вісі «кишечник–мозок».

Своєчасне виявлення початкових проявів захворювань ШКТ, перш за все в періоді функціональних порушень, які є оборотними, визначає не тільки успіх лікування, але і подальшу якість життя дитини [6; 104; 110; 114].

1.2 Клініко-діагностичні критерії функціональних розладів органів травлення у дітей, асоційованих з абдомінальним болем

Відповідно до Римських критеріїв діагностики ФРОТ IV перегляду, виділяють дві групи функціональних розладів у дітей – *G* і *H*. Група *G* – ФРОТ у новонароджених і дітей раннього віку; група *H* – ФРОТ у дітей і підлітків. До групи *G* внесені: *G1* – регургітація у немовлят, *G2* – синдром румінації у немовлят, *G3* – синдром циклічного блювання, *G4* – дитячі кишкові кольки, *G5* – функціональна діарея, *G6* – дисхезія немовлят, *G7* – функціональний запор.

До групи *H* включили: *H1* – функціональні нудотні й блювальні розлади, *H2* – функціональні абдомінальні больові розлади, *H3* – функціональні розлади дефекації [38; 65; 156].

Як вже було зазначено, найбільш поширеними ФРОТ у дітей раннього віку є кишкова колька та функціональні запори, а у дітей старшого віку – ФД, запори та СПК. Функціональний запор характеризується зміною випорожнень кишечника до 2 разів на тиждень або менше і відходженням твердих калових мас, що супроводжується утрудненням акту дефекації, а також відчуттям неповного випорожнення [16; 66; 73; 103; 210].

Під терміном «функціональна диспепсія» розуміють наявність у пацієнта одного чи більше з таких симптомів: біль, печіння в епігастрії, відчуття переповнення в епігастрії, раннє насичення – за відсутності даних про органічну патологію, здатну пояснити ці симптоми [132; 141; 155].

Сьогодні прийняті два підтипи ФД: синдром постпрандіального дистресу, який включає тяжке відчуття переповнення в животі, у надчеревній ділянці, після прийому їжі або раннє насичення, що перешкоджає завершенню звичайного прийому їжі. Супутні симптоми включають здуття живота у верхніх відділах, постпрандіальну нудоту, відрижку або надмірну відрижку. Другий підтип – епігастральний больовий синдром включає все з указаного: невідступний біль або печіння, локалізоване в епігастрії. Супутні критерії: 1) якість печіння або болю, але без ретростернального компонента; 2) біль зазвичай активується або заспокоюється від прийому їжі, але може і під час голодування [148; 155; 161].

Синдром подразненого кишечника можна визначити як функціональний розлад кишечника, за якого біль у животі пов'язаний із порушенням дефекації або кишкового транзиту [21]. Діагностичні критерії для СПК повинні включати все, наведене нижче, принаймні за 2 міс. до встановлення діагнозу: абдомінальний біль щонайменше 4 дні на місяць, пов'язаний зі змінами частоти та форми випорожнень. У дітей СПК можна поділити на підтипи, аналогічні

дорослим, в залежності від характеру випорожнень: СПК із запором, СПК з діареєю, СПК із запором і діареєю та СПК без класифікації [147; 152; 182–184].

У Римських критеріях IV перегляду була з'ясована різниця між функціональним запором і СПК із запором. Комітет рекомендує пацієнтам із запорами й абдомінальним болем спочатку лікувати тільки запор. Якщо біль у животі зникає при лікуванні запорів, то пацієнт має функціональний запор. Якщо біль не зникає при відповідному лікуванні тільки запорів, то пацієнт швидше за все має СПК із запором.

У ході діагностики ФРОТ слід приділяти особливу увагу визначенню так званих симптомів тривоги («червоні прапорці»), що можуть свідчити про наявність органічної патології та потребують проведення поглибленого обстеження пацієнта (табл. 1.1) [156]. Слід зазначити, що діагноз ФРОТ встановлюється насамперед на підставі клінічних даних, у тому числі ретельно зібраного анамнезу.

Лабораторні та інструментальні методи мають допоміжне значення, перш за все диференційно-діагностичне. Додаткове обстеження необхідне, якщо у пацієнта є симптоми тривоги або відсутній ефект від проведеної терапії. З додаткових методів обстеження, згідно з чинним протоколом діагностики та лікування органів травлення (№ 59 від 2013 р.) [112], призначають загальний аналіз крові, сечі, аналіз калу на приховану кров, за наявності симптомів тривоги й ознак ураження ШКТ – біохімічні аналізи крові (рівень печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази, амілази), ультразвукове дослідження, езофагогастродуоденоскопію, колоноскопію, рентгенологічне обстеження.

Особливостями сучасного перебігу ФРОТ вважається поєднаний характер функціональної патології, що у Римських критеріях IV набув офіційного визнання під назвою “overlap syndrome” – синдром перехрещення функціональних порушень, коли у пацієнта одночасно є кілька функціональних порушень, що мають спільні етіологічні та патогенетичні механізми, а також можливість переходу їх з однієї форми в іншу, наприклад поєднання СПК і ФД

[70; 80; 141; 204]. У вітчизняній літературі цей стан позначається терміном «синтропія» [6]. Різними авторами обговорюються прояви синтропії при хронічних захворюваннях гастродуоденальної зони [6; 11; 22; 48; 128]. За даними Шадріна О. Г. і Платонової О. М. [121], поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та СПК у дітей шкільного віку сягає 33,7 %.

Таблиця 1.1

Симптоми тривоги у дітей

Діти раннього віку	Діти старшого віку
Нез'ясована лихоманка	Нез'ясована лихоманка
Плоска вагова крива	Дисфагія
Відставання в фізичному розвитку	Кровотечі зі шлунково-кишкового тракту
Відмова від їжі	Відставання в фізичному розвитку
Блювання з домішками крові	Затримка статевого розвитку
Поява крові в калі	Втрата маси тіла
Пасивне напруження черевної стінки	Біль у животі, який будить під час сну
Кривошия (синдром Сандіфера)	Артрити
Обтяжений сімейний анамнез за алергічними захворюваннями	Обтяжений сімейний анамнез за запальними захворюваннями кишечника, целиакією, виразковою хворобою
	Діарея в нічний час
	Періанальне запалення

У дослідженні Борисенко М. І. (2016) визначено високу частоту поєднання патології підшлункової залози, переважно функціонального характеру, із захворюваннями гастродуоденальної зони (до 54,8 %). Результати цього дослідження свідчать про наявність залежності між тривалістю патологічного процесу в гастродуоденальній зоні та виразністю змін у підшлунковій залозі. Так, у дітей з тривалістю хронічних захворювань гастродуоденальної зони до 2 років переважають транзиторні порушення екскреторної функції підшлункової залози, що авторами вітчизняної школи трактується як «панкреатопатія» чи «диспанкреатизм» [7], а в дітей із тривалістю патологічного процесу в шлунку та дванадцятипалій кишці понад 3 роки зростає питома вага реактивного та хронічного панкреатитів [17]. Усе це

вказує на високий ризик трансформації функціональних розладів у органічну патологію, насамперед в умовах синтропії, що потребує поглибленого вивчення патогенетичних механізмів розвитку синтропної патології. Крім того, недостатньо досліджень стосовно вікових особливостей синтропної функціональної патології у дітей, що потребує подальшого вивчення цього питання.

1.3 Етіопатогенетичні механізми розвитку функціональних розладів органів травлення у дітей

1.3.1 Роль сполучнотканинної дисплазії у розвитку патології органів травлення у дітей. Висока поширеність коморбідних станів, що характеризуються залученням у патологічний процес кількох органів та систем, потребує вивчення безлічі поєднаних патогенетичних механізмів, зокрема патоморфологічного зв'язку захворювань із сполучнотканинною дисплазією та дисфункцією колагену.

Сполучній тканині, що займає 50–80 % маси тіла, відводиться особлива роль в організмі людини. Вона виконує 5 найважливіших функцій: біомеханічну, трофічну, бар'єрну, пластичну і морфогенетичну [31].

Дисплазія сполучної тканини є порушенням розвитку сполучної тканини в ембріональному та постнатальному періодах внаслідок генетично зміненого фібрилогенезу позаклітинного матриксу, яке призводить до розладу гомеостазу на тканинному, органному та рівні всього організму у вигляді морфофункціональних порушень вісцеральних і локомоторних органів із прогресивним перебігом, високою частотою асоційованої патології. Унікальність структури сполучної тканини створює умови для виникнення широкого спектра захворювань [2; 4; 31; 32; 47].

Дослідження останніх років значно сприяли розширенню наукових уявлень про роль DST у розвитку численної патології. На думку багатьох дослідників, DST не лише спричинюють структурні аномалії внутрішніх органів, а й викликають порушення їхньої моторики та зміни функціональних

можливостей, що в сукупності з особливостями кровопостачання призводить до неадекватності репаративних механізмів і хронізації запальних процесів у організмі [31; 61; 81; 83].

Нині більшість авторів поділяють ДСТ на диференційовані та недиференційовані, до яких належать випадки, при яких комплекс фенотипічних ознак не вкладається в жодне із диференційованих захворювань [2; 4; 31; 61; 105; 111].

Недиференційовані форми ДСТ – гетерогенна група захворювань багатофакторної природи, зумовлена залученням у патогенез загальних ферментних систем і різних структурних білків позаклітинного матриксу сполучної тканини. В основі формування даної патології лежить поєднана дія двох провідних факторів: генетичної схильності, зумовленої сумуючим впливом функціональних поліморфних алелів великої кількості генів, і провокуючою дією різних зовнішніх факторів [84; 127].

Сучасні автори виявили тісний взаємозв'язок між кількістю зовнішніх стигм, ступенем виразності диспластичних проявів з боку шкіри й опорно-рухового апарату і змінами сполучнотканинного каркаса внутрішніх органів – внутрішні фенотипічні ознаки цього синдрому. Що більше виражені зовнішні фенотипічні прояви ДСТ, то вищою є ймовірність виявлення ДСТ внутрішніх органів. Виявлення трьох і більше зовнішніх фенотипічних ознак дає підставу припускати наявність відхилень структури та функції центральної і вегетативної нервових систем, а також внутрішніх органів [31].

З огляду на високий вміст в органах травлення колагену, особливе місце ДСТ посідає при патології травної системи [16; 49; 81; 105]. Високий ступінь колагенізації органів травлення за наявності генетично зумовленого дефекту колагену обґрунтовує зміни структури і порушення функції цих органів та неминуче впливає на перебіг захворювань травної системи [5; 46; 49; 161].

У дітей з недиференційованими ДСТ виявляються такі особливості органів травної системи, як схильність до запальних захворювань слизових оболонок шлунка і кишечника, патологічні рефлюкси в поєднанні з

Helicobacter pylori (у 2/3 хворих), порушення моторики шлунка, функціональні розлади жовчовивідних шляхів (у 1/3), стійкі перегини і деформації жовчного міхура (у 1/2), надмірно довгий гіпопластичний кишечник, вісцероптоз [81].

Незважаючи на зростаючий інтерес до проблеми ДСТ і велику кількість науково-дослідних робіт, досі немає єдиної думки про класифікацію і пов'язаною з нею термінологією. Дискутабельні уявлення різних наукових шкіл про походження диспластикозалежних змін потребують уточнення питання щодо ведення цих хворих [2; 4; 61; 111; 116].

Слід зазначити, що клініцисти при фізикальному обстеженні, на жаль, нечасто звертають увагу на наявність у пацієнта комплексу фенотипічних проявів ДСТ. А саме виявлення у хворого таких ознак може свідчити в багатьох випадках про наявність як органічної патології, так і функціональних порушень з боку різних органів, у тому числі травної системи [49; 81; 116].

Відомо, що у геномі людини є близько 50 генів, які кодують колаген. Колаген забезпечує структурну та механічну стабільність майже для кожної біологічної тканини [2; 31]. У різних тканинах типи колагенів представлені неоднаково. Наприклад, колаген I типу переважно представлений в шкірі, кістках, сухожиллях і фасціях, колаген III типу – в шкірі, кровоносних судинах, кишечнику, паренхіматозних органах. Нині відомі 28 різних типів колагену, що складаються щонайменше з 46 різних поліпептидних ланцюгів та розрізняються як за первинною структурою і просторовою організацією, так і за біологічною роллю. Багато інших білків містять колагенові домени [220].

Сьогодні активно вивчається роль поліморфізмів генів колагену у розвитку різних патологічних станів. Так, зарубіжні автори зробили висновок щодо високої кореляції гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з мутаціями гена колагену III типу альфа 1 (*COL3A1*). Вважають, що порушення міцності структур стравоходу, а також уповільнене загоєння ерозій на його поверхні може бути зумовлене змінами в геномі [161].

Доведений зв'язок між генетичним поліморфізмом гена колагену типу 4 альфа 3 (*COL4A3*, *rs55703767*) і розвитком діабету 2 типу [136]. У дослідження

було включено 120 іранських пацієнтів з діабетом 2 типу та 120 здорових людей. Було виявлено суттєві відмінності між генотипним і алельним розподілом поліморфізму *COL4A3* (G/T), що пов'язано з розвитком діабету 2 типу [136]. Показаний суттєвий зв'язок між поліморфізмом *COL1A2* rs42524 та ризиком розвитку внутрішньочерепної аневризми [149]. Є також дані про схильність до пролапсу органів малого таза у жінок із встановленим поліморфізмом *COL3A1* rs1800255 генотипу AA порівняно з еталонним генотипом GG [171].

Водночас ДСТ залишаються недостатньо вивченою проблемою, що зумовлено їхньою клінічною гетерогенністю, відсутністю уніфікованої термінології, загальноприйнятих критеріїв діагностики й оцінки ступеня тяжкості [61]. Доведено модифікуючий і зазвичай негативний вплив даної патології на перебіг, прогноз і лікування захворювань травної системи [16; 49; 81]. Втім, незважаючи на кількість публікацій, роль дисфункції колагену в патогенезі синтропних ФРОТ недостатньо вивчена та потребує подальших досліджень.

1.3.2 Значення кишкової мікробіоти в розвитку патології органів травлення у дітей. Згідно з сучасними уявленнями, мікробіом людини розглядається як сукупність мікроорганізмів у всіх біотопах організму. Ключовим компонентом мікробіому людини є кишкова мікробіота, що являє собою сформовану сукупність мікроорганізмів у вигляді збалансованої мікроекологічної системи, де симбіотна мікрофлора знаходиться у динамічній рівновазі. Саме мікробні асоціації, які створюють певну екологічну нішу, належать до найважливіших факторів, що впливають на здоров'я людини [42; 89; 117; 175; 178; 198; 216; 217; 228]. Важливо, що склад мікробіоти кожної людини унікальний і наразі розглядається як генетично зумовлена ознака. Нині ідентифіковано близько 5000 видів мікроорганізмів, з яких понад 90 % не культивовані в лабораторних умовах. З цих позицій, сучасна наука вивчає людину як «суперорганізм», благополучне існування якого багато в чому

забезпечується саме власною мікрофлорою [15; 39; 100]. Мікробіота товстої кишки – це по суті окремий орган, наділений певними функціями, з найбільш чисельним складом, що становить 60 % мікрофлори організму. Величезний масив накопичених даних переконливо свідчить, що мікробний консорціум людини представлений не лише відомими представниками – біфідобактерії, лактобацили, кишкова паличка, ентерококи, а й значною кількістю родів і видів інших, менш відомих і недостатньо вивчених бактерій. За приблизними оцінками, до складу кишкового біоценозу людини входять трильйони бактерій з тисяч видів. Сумарна маса бактерій, асоційованих із ШКТ здорової людини, сягає 2,5–4 кг. Важливо зазначити, що потенціал здорового мікробіому визначається його мікробним розмаїттям: що більш диверсифікована мікробіота, то здоровіший організм дитини або дорослого [68; 97; 100; 212]. Результати молекулярно-генетичних досліджень, проведених у ході реалізації міжнародного проекту “Human Microbiome Project”, свідчать про те, що в складі кишкової мікробіоти кількість клітин і генів у десятки й сотні разів більша порівняно з їхнім загальним вмістом в організмі [194].

Функції нормальної мікрофлори кишечнику різноманітні: захисна, травна, детоксикаційна, антиканцерогенна, регуляторна. При цьому кишкова мікробіота, будучи генетичним банком, обмінюється інформацією з клітинами людини шляхом фагоцитозу. Крім того, як основний орган імунної системи кишкова мікробіота здійснює імуногенну функцію. Метаболічна функція реалізується за рахунок участі в метаболізмі білків, пептидів і жовчних кислот, синтезі вітамінів (К), ферментації неперетравлюваних вуглеводів з утворенням коротколанцюгових жирних кислот [39; 42; 97; 117].

До недавнього часу наші знання щодо складу кишкової мікробіоти базувалися на даних бактеріологічних досліджень калу, можливості яких дуже обмежені. З розвитком сучасних молекулярно-генетичних методів знання істотно розширилися [68; 97; 100; 212]. Спектр представників кишкової мікробіоти виявився більш різноманітним, ніж передбачався, були виявлені раніше невідомі екосистеми. Встановлено, що ШКТ дорослої людини містить

приблизно 1012 мікроорганізмів у 1 мл вмісту, які представлені приблизно 1000 видів. В останніх роботах показано, що це число може бути набагато більшим – принаймні, 1800 родів і 15 000–36 000 видів бактерій [55].

Незважаючи на обмежені дані, що стосуються складу кишкової мікрофлори, доведено, що становлення мікробіоценозу відбувається переважно в перший рік життя дитини, при цьому трансформація в дорослий біоценоз залежить від цілої низки генетичних і зовнішніх чинників, перш за все – дієти і стану ШКТ. Кишкова мікробіота дорослої людини відрізняється індивідуальністю і стабільністю [55], яка, ймовірно, є наслідком розвитку імунологічної толерантності до набутої в ранньому віці мікрофлори, що дозволяє розпізнавати її в подальшому як свою, на відміну від мікробів, що проникають у ШКТ в більш старшому віці, коли мікробіоценоз у цілому вже встановився [217].

Результати багатьох проспективних досліджень демонструють зв'язок між патологічними змінами складу кишкової мікробіоти у дітей грудного віку і виникненням патології імунологічної та метаболічної природи в старшому віці [56; 68; 78]. Низьке різноманіття складу кишкової мікробіоти у дітей є фактором ризику розвитку алергії, атопічного дерматиту, екземи, астми в старшому віці [97; 100; 123; 124; 226]. Відхилення у видовому складі кишкової мікробіоти здатні індукувати запальний процес низького ступеня активності в слизовій оболонці товстої кишки, що характеризується місцевим і системним підвищенням рівнів основних запальних чинників та провокує розвиток метаболічних порушень [217]. Механізми впливу кишкової мікробіоти на розвиток ожиріння і діабету пов'язують також з епігенетичним контролем метаболічних процесів і надлишковим синтезом кінцевих продуктів бактеріальної ферментації. Змінена мікробіота кишечника за допомогою пригнічення експресії генів здатна збільшувати накопичення жирової тканини [42; 56].

Про важливу роль кишкової мікробіоти у розвитку функціональних порушень травної системи наголошується у Римських критеріях IV [155].

Використання сучасних методів дослідження видового складу кишкової мікробіоти дозволяє виявити більш глибокі зміни. Так, результати кількох виконаних в останні роки досліджень, присвячених вивченню складу кишкового мікробіому у пацієнтів з СПК, свідчать про збільшення відносної кількості бактерій типу *Firmicutes*, головним чином *Clostridium* і *Ruminococcaceae*, а також про зменшення відносної кількості бактерій типу *Bacteroides*. Поряд з цим, за даними гістологічних досліджень біоптатів слизової ободової кишки і досліджень зразків калу, у пацієнтів з СПК спостерігається зменшення вмісту бактерій роду *Bifidobacterium* [18; 45; 55]. У цілому для хворих на СПК у порівнянні зі здоровими особами характерні менша розмаїтість і виражена нестабільність складу кишкової мікробіоти [101; 165].

В іншому дослідженні кишкового мікробіоценозу у пацієнтів із СПК з переважанням запору виявлено значне зниження кількості лактат-продукуючих, лактат-утилізуючих бактерій, при цьому встановлено підвищену продукцію сульфідів та зниження виділення бутирату [190]. Ще одне дослідження показало, що у пацієнтів з СПК зафіксоване підвищення рівня ферментації у кишечнику, про що свідчило зниження *pH* в товстій кишці порівняно з контролем. Проте рівень коротколанцюгових жирних кислот був значно знижений серед пацієнтів з СПК із переважанням запору [134]. Крім того, є дані, що порушення кишкової мікробіоти може призводити до надлишку продукції метану [197], що може сповільнити транзит товстої кишки та сприяти запору при СПК.

Нові дослідження свідчать про вплив на стан мікробіоценозу кишечнику людини, що зумовлює її індивідуальну різноманітність, не лише генетичних чинників, а й факторів середовища (харчування, вплив мікробного фактора в ранньому дитячому віці). Важливо зазначити, що порожнинна і пристінкова мікробіота – дві не ідентичні, проте взаємопов'язані популяції, між якими відбувається постійний обмін мікроорганізмами, в результаті чого формується індивідуальний варіант нормальної кишкової мікробіоти [68; 123; 190].

У результаті сучасних біомедичних досліджень кишкового мікробіому було виділено три основних енетеротипи людини, на формування яких не впливають етнічна належність, стать та вік. Перший енетеротип характеризується переважанням роду *Bacteroides*, енетеротип-2 – *Prevotella* та енетеротип-3 – *Ruminococcus*. Відповідно до цього кожна людина належить до одного з енетеротипів, які визначають особливості її метаболізму та подальше здоров'я. Енетеротип остаточно формується приблизно до 5–7 років. Порушення енетеротипу кишкового мікробіому неминуче позначається на стані макроорганізму та пов'язане з розвитком тих чи інших захворювань, зокрема атеросклерозу, цукрового діабету, ожиріння, ревматоїдного артриту, функціональних та запальних захворювань кишечника, розладів аутистичного спектра та ін. [42; 68; 97; 162; 226].

Сьогодні активно обговорюється роль окремих представників кишкового мікробіому в розвитку тих чи інших патологічних станів, а також участь у важливих метаболічних процесах. Так, у дослідженні Zhu Lixin (2014) [219] спостерігалось значне зниження чисельності кишкової бактерії *Prevotella*, насамперед філотипу *Prevotella copri*, і збільшення представництва кількох родів *Firmicutes* у пацієнтів із запорами у порівнянні з контролем. Широко використовуваний в іноземній літературі термін «філотип» характеризує некультивований мікроорганізм, до яких належить і *Prevotella copri*, що відомий тільки за секвенованою послідовністю 16S рРНК [212].

За даними Maeda Y. (2016), *Prevotella* бере участь у патогенезі ревматоїдного артриту, при цьому підвищена кількість *Prevotella copri* була відмічена в пацієнтів у дебюті ревматоїдного артриту, тимчасом як у дослідженні на мишах введення *Prevotella histicola* з мікробіоти кишечника людини пригнічувало розвиток артриту у тварин [157].

Існують опубліковані дослідження аналізів метаболізму сечі та фекальних метаболітів, які продукуються кишковими бактеріями та можуть безпосередньо впливати на нейронні процеси. У роботі De Vadder F. (2016) було показано, що сукцинат, як основний бактеріальний метаболіт *Prevotella*, продукується у

відповідь на додавання в раціон мишам харчових волокон, забезпечує метаболічні процеси завдяки ролі субстрату кишкового глюконеогенезу та позитивно впливає на енергетичний гомеостаз і контроль глюкози [199].

Доведена роль філотипу *Prevotella copri* у розвитку неврологічних захворювань і розладах аутистичного спектра. Дослідження Dae-Wook Kang (2013) показало, що діти з розладами аутистичного спектра мають дуже низький рівень *Prevotella* в досліджуваних зразках фекалій, при цьому мікробний консорціум кишечника у цих дітей характеризувався значним зниженням різноманіття [212].

Проте кількість досліджень, присвячених енетротипам, а саме *Prevotella* енетротипу, все ще дуже обмежена, а їхнє точне визначення і стабільність у подовжніх дослідженнях залишаються невирішеними питаннями.

Отже, незважаючи на широку палітру досліджень, присвячених вивченню діагностики й особливостей перебігу ФРОТ у дітей, сьогодні не можна вважати всі питання даної проблеми цілком розв'язаними, що потребує продовження пошуку нових засобів удосконалення діагностики та прогнозування перебігу функціональних розладів органів травлення у дітей. Вочевидь, розкриття патофізіології це ребро-інтестинальної взаємодії із детальним вивченням її окремих складових механізмів, як-то порушення фібрилогенезу та кишкового мікробіоценозу дозволить не лише удосконалити діагностичні програми, але й оптимізувати алгоритми лікування та профілактики при ФРОТ у дітей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика груп дослідження

Робота виконана із дотриманням морально-етичних принципів відповідно до основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002) за позитивним висновком комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 128 Г від 6 червня 2018 р.). Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди, урахування переваги користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до особистості дитини та інших етичних принципів стосовно дітей, які є об'єктом дослідження.

Об'єктом клінічного дослідження був перебіг ФРОТ у дітей. На ретроспективному етапі для визначення особливостей структури та перебігу ФРОТ, а також прогностичної значущості АС при цих станах методом вкопіювання даних було проведено аналіз 649 історій хвороб дітей віком від 1 до 18 років, які зверталися за медичною допомогою з приводу АС різної інтенсивності до дитячої міської лікарні ім. акад. Б. Я. Резніка м. Одеси та були консультовані у відділенні екстреної хірургії КУ ОДКЛ на предмет виключення хірургічної патології за період з 2014 по 2016 рр.

Після проведення відповідного обстеження у 401 (61,8 %) дитини було діагностовано ФРОТ, у переважній кількості СПК. Ці діти утворили групу функціональних розладів (ФР). В інших дітей із загальної когорти (всього 248 осіб (38,2 %)), АС був пов'язаний з хірургічною патологією (ХП), з приводу якої проводилось оперативне втручання.

Хлопчиків з них було 295 (45,5 %), дівчаток – 354 (54,5 %). Таке співвідношення хлопчиків і дівчаток однаково зберігалось в усіх вікових

категоріях, тобто виникнення АС не залежало від статі дитини. За середніми віковими значеннями пацієнти не відрізнялися в обох групах. Середній вік дітей з АС становив $(10,7 \pm 0,2)$ року.

Отже, віковий та гендерний аналіз досліджуваних груп показав їхню однорідність, що дозволило провести порівняння подальших відповідних міжгрупових показників без попереднього цензурування.

Особливості перебігу больового АС у дітей вивчали за допомогою комплексу клініко-лабораторних показників при госпіталізації.

Після проведення диференційної діагностики та визначення інформативності провідних клінічних ознак АС у дітей нами було вивчено особливості перебігу ФРОТ ($n=401$), а саме СПК, який був діагностований у дітей групи ФР відповідно до Римських критеріїв як провідний ФРОТ.

Для проведення подальшого аналізу всі діти з ФРОТ були поділені на три вікові групи: I група – діти віком до 6 років – 62 ($(15,5 \pm 1,8)$ %) хворих, II – від 6 до 12 – 159 ($(39,6 \pm 2,4)$ %) дітей, III – від 12 до 18 років – 180 ($(44,9 \pm 2,5)$ %) пацієнтів.

Усі пацієнти, які дали свою згоду на участь у дослідженні, були поінформовані про його цілі та завдання, а також про можливість у будь-який момент відмовитися від участі в ньому. Порушень етики не допускалося.

2.2 Методи обстеження хворих

2.2.1 Клінічні методи обстеження. Клінічний метод обстеження включав катamnестичний та фізикальний аспекти: вивчення анамнезу життя, перебігу захворювання, загальних проявів і локальних симптомів.

Обстеження хворих проводили посистемно, використовуючи звичайні прийоми: огляд, пальпація, перкусія, аускультация.

У рамках об'єктивного обстеження всім хворим визначали наявність окремих фенотипічних ознак та оцінювали ступінь виразності ДСТ у сумі балів за допомогою діагностичних критеріїв Аббакумової Л. М. і співавт. (2010) [31]. Ступінь виразності ДСТ у кожного хворого оцінювали за сумою балів. Згідно з

цими критеріями, при першому ступені тяжкості ДСТ сума балів не перевищувала 12, при помірному ступені була не більш 23 балів, при вираженому ступені дорівнювала 24 бали та більше.

Як видно з даних табл. 2.1, до неї включені 38 найбільш поширених клінічних маркерів сполучнотканинної дисплазії, а саме: різні аномалії кістково-суглобової системи, зміни шкіри, м'язової системи, патологія щелепно-лицевої ділянки, порушення фізичного розвитку.

Таблиця 2.1

**Бальна значущість окремих фенотипічних ознак
в оцінці ступеня тяжкості дисплазії сполучної тканини**

Ознака	Бал	Ознака	Бал
Епікант	2	Кількоподібна грудна клітка	5
Гіпертелоризм очей	1	Пласка грудна клітка	2
Патологія зору	4	Лійкоподібна деформація груднини	6
Блакитні склери	1	Легке втиснення груднини	2
Широке перенісся	1	Кіфоз	4
Сідлоподібний ніс	2	Сколиоз	6
Відстовбурчені вушні раковини	2	Астенічна будова тіла	1
Прирослі вушні мочки	1	Клінодактилія мізинців	1
Асиметрія носової перетинки	2	Легке утворення гематом	3
Готичне піднебіння	3	Кили	3
Блідість шкіри	2	Слабкість м'язів живота	3
Гіпереластичність шкіри	6	Поперечна посмугованість стоп	3
Шкіра як «замша»	2	Плоскостопість	3
Ніжна шкіра	2	Натоптні	2
Виражений венозний малюнок шкіри	3	Неповна синдактилія I та II пальців стопи	2
Зморшкуватість шкіри	2	Сандалеподібна щілина стопи	2
Пігментні плями	1	<i>Hallux valgus</i>	3
Наявність рубчиків на шкірі	2	Порожниста стопа	3
Розширені капіляри шкіри лица, тулуба, телеангіектазії	2	Виражена гіпермобільність суглобів	6
Загальна сума балів у даного хворого ()			

Дані ознаки можуть бути швидко визначені при фізикальному обстеженні та не потребують додаткового обладнання, тобто їх можна використовувати для скринінгової оцінки.

При цьому найбільш значущими клінічними маркерами ДСТ є виразна гіпермобільність суглобів, сколіоз, деформація грудної клітки, підвищена розтяжність шкіри.

2.2.2 Лабораторні методи дослідження. Загальноклінічний аналіз крові передбачав визначення концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, колірного показника, швидкості осідання еритроцитів, підрахунок лейкограми, тромбоцитів за загальноприйнятими методиками. Біохімічні дослідження включали визначення у сироватці крові рівня холестерину, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, білірубину загального та його фракцій, трансаміназ, амілази та ліпази, загального білка, для чого були використані загальноприйняті методи й набори.

Загальноклінічний аналіз калу здійснювалось з визначенням фізичних, хімічних та мікроскопічних характеристик.

2.2.3 Молекулярно-генетичні методи дослідження. Задля підтвердження патогенетичної ролі сполучнотканинної дисплазії у розвитку функціональних розладів органів травлення вивчали поліморфізм гена колагену III типу альфа 1 (*COL3A1*) *rs1800255* у клітинах букального епітелію обстежуваних пацієнтів. Виділення ДНК із клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [202].

Аплікатор обрізали і поміщали в еппендорф на 1,5 мл і додавали 100 мкл 5 % розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвій формі, 100–200 меш, Bio-Rad). Перед додаванням смоли перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором і відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56 °C протягом 30 хв з постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при

96 °C протягом 8 хв, періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували 3 хв на центрифугу Eppendorf Centrifuge 5424 при v 12 000 об/хв. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) відбирали 5 мкл супернатанту.

Другим етапом було генотипування ДНК. Поліморфізм *rs1800255 2209 G>A* гена колагену III типу, альфа 1 (*COL3A1*) виявляли методом ПЛР-ПДРФ (аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів). Полімеразну ланцюгову реакцію проводили в 20 мкл буферного розчину (фірма "Fermentas") і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера, в 100–150 нг ДНК. Генотипування поліморфізму в нуклеотидній позиції – 2209 гена *COL3A1* проводили з використанням праймерів: прямого 5'-GCC CCA GGA CTT AGA GGT G і зворотного 5CCT TGC AGA CCA GGA GT (ЗАТ «Синтол», Росія). Ампліфікацію проводили на приладі CFX96 (Bio-Rad). Початкова денатурація – 95 °C протягом 5 хв; ПЛР протягом 35 циклів: денатурація при 95 °C протягом 30 с, відпал при температурі 62 °C протягом 30 с і елонгація при 72 °C – 30 с, остаточна елонгація 3 хв при 72 °C. Після ПЛР 5 мкл реакційної суміші, що містить ампліфікований фрагмент завдовжки 192 п. н. інкубували при 37 °C протягом 16–20 год з додаванням 5 од. ендонуклеази рестрикції AluI (Fermentas) в буфері, рекомендованому виробником. Фракціонування продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготовленому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100 В протягом 45 хв. Агарозний гель забарвлювали бромистим етидієм і візуалізували у прохідному ультрафіолетовому світлі. Маркер молекулярної маси – ДНК pUC19: MspI. Наявність – 2209А алеля призводить до втрати сайту рестрикції для AluI, присутнього в – 2209G алелів, тому А-алель детектується як 1 фрагмент завдовжки 192 п. н., а G-алель – як 2 фрагменти завдовжки 172 і 22 п. н. (на електрофорезі непомітний). Усього в дослідженні було проведено 70 ПЛР-реакцій.

Для визначення особливостей кишкової мікробіоти оцінювали наявність, а також відносну кількість кишкової бактерії роду *Prevotella*. На першому етапі відбирали приблизно 50–70 мг фекалій в еппендорф об'ємом 1,5 мл, попередньо зважений. Еппендорф з фекаліями зважували. Зразки зберігали при температурі від 2 до 8 °С протягом 24–48 год, для більш тривалого зберігання заморожували. До 50 мг фекалій в еппендорф додавали 1,0 мл стерильного фізіологічного розчину. Ретельно перемішували на вортексі протягом 5–10 с. Центрифугували пробірку при 1000 об/хв протягом 2–3 хв. Переносили 200 мкл надосадової рідини в пробірку з реагентом «ДНК-експрес» (НПФ «Літех», Росія). Пробірки з реагентом, що містять аналізований матеріал, ретельно перемішували на мікроцентрифузі – вортексі протягом 10 с, поміщали пробірку в попередньо прогрітій до +98 °С термошейкер та інкубували при температурі +98 °С протягом 15 хв. Після завершення інкубації пробірки центрифугували при 12 000 об/хв за кімнатної температури (+18–25 °С) протягом 30 с. Отриманий супернатант використовували як досліджуваний зразок ДНК для постановки реакції ампліфікації. Супернатант зберігали при температурі +2–8 °С не більше одного тижня або при температурі -20 °С не більше 6 міс. В ході в ході виконання даного методу використовували набір специфічних праймерів *Prevotella* (F: CAC AGT AAA CGA TGG ATG CC; R: GGT CGG GTT GCA GAC C) та *P. copri* (F: CCG GAC TCC TGC CCC TGC AA; R: GTT GCG CCA GGC ACT GCG AT). На другому етапі аналізували наявність і відносну кількість *Prevotella copri* у фекаліях досліджуваних пацієнтів. Відповідно до кількості аналізованих зразків готували безбарвні пробірки з оптичними кришками місткістю 0,2 мл для проведення ампліфікації, включаючи пробірки для негативного контрольного зразка. У всі пробірки вносили ампліфікаційну суміш, яку додавали індивідуальними наконечниками з аерозольними фільтрами; пробірку, в яку був внесений зразок, негайно закривали кришкою. Пробірки центрифугували протягом 15 с при 2250–4000 g (1500–3000 об/хв) при кімнатній температурі (від +18 до +25 °С) на мікроцентрифузі-вортексі. Переносили пробірки в прилад. Ампліфікацію проводили на приладі CFX96

(Bio-Rad) за такою програмою: 94 °C – 5 хв (94 °C – 10 с, 64 °C – 10 с, 72 °C – 40 с, зчитування), 45 циклів. Реєстрацію флуоресцентного сигналу проводили по інтеркалюючому барвнику SYBR Green I, який при зв'язуванні з дволанцюговою ДНК викликає збільшення флуоресценції.

Далі проводили детекцію продуктів ампліфікації. При проведенні ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу вимірювання проводилось в кожному циклі ампліфікації. По завершенні реакції прилад будував на основі отриманих даних криві накопичення флуоресцентного сигналу. Аналіз продуктів ПЛР у реальному часі проводився на основі кривих накопичення флуоресцентного сигналу. На початкових циклах ПЛР флуоресценція дуже мало виражена і мало змінюється. Цей рівень світіння називався базовим. Показником накопичення продукту реакції є так званий пороговий цикл (*C_t*, *threshold cycle*), тобто цикл, на якому інтенсивність флуоресценції починає перевищувати базовий поріг *C_t*, строго корелює з початковою кількістю ДНК у пробі. Лінійно залежить від логарифма кількості вихідної ДНК (зворотно-пропорційна залежність: велике значення *C_t* – мало ДНК в пробі; мале *C_t* – багато ДНК в пробі), тобто, що менший номер циклу, з якого починається ампліфікація продукту, то, відповідно, вища початкова концентрація зразка. Програма автоматично розраховує для кожної обробленої кривої накопичення фонового сигналу цикл перетину з пороговою лінією (*C_t*). Ця величина чисельно характеризує протікання реакції. На її основі відбувається подальший аналіз та інтерпретація результату. Після цього програма розраховує точки перетину кривих накопичення флуоресцентного сигналу з пороговою лінією (*C_t*) і видає їхні чисельні значення в циклах. Після завершення стадії ПЛР реакційну суміш, яка містить накопичений продукт (достатня кількість копій ділянки ДНК, що нас цікавить) нагрівають. Температуру піднімають з маленьким кроком і безперервно вимірюють флуоресценцію. При цьому дволанцюжковий накопичений продукт денатурує, тобто поділяється на поодинокі нитки ДНК. Флуоресцентний барвник SYBR Green I, пов'язаний з дволанцюговою ДНК, відділяється, і світіння зникає. В якийсь момент, при

певній для кожного фрагмента температури, настає стан, при якому половина всієї ДНК у системі залишається дволанцюговою, а половина поділяється на два окремі ланцюги. При цьому нормалізована флуоресценція становить 50 %. Ця температура називається температурою плавлення (T_m) досліджуваного дуплексу ДНК. Для визначення T_m проводять диференційний аналіз кривої плавлення. Температура плавлення є характеристикою змісту в дуплексі ГЦ пар, довжини і послідовності. Температура ця є унікальною, і відмінності у цій температурі дозволяють зробити висновок про структуру накопиченого продукту ПЛР. Для *Prevotella copri* температура плавлення дорівнює 78,5–79,0 °С, для *Prevotella* – 84 °С. Відносну кількість *Prevotella copri* і *Prevotella* розраховували за висотою або площею піка плавлення.

2.2.4 Ультразвукове дослідження. З метою діагностики синтропної патології органів травлення використовували ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Оцінювали такі показники:

- 1) розміри, структуру та ехогенність печінки;
- 2) товщину стінки жовчного міхура, наявність його перегинів, перетяжок, характеристику вмісту жовчного міхура;
- 3) евакуаторну функцію жовчного міхура;
- 4) структуру та ехогенність підшлункової залози, стан проток;
- 5) наявність потовщення стінок кишечника, зниження чіткості контурів, перерозтягнуті петлі кишечника, порушення перистальтики.

Ультразвукове дослідження проводили на апараті Siemens Sonoline SL-1 секторним або конвексним датчиком потужністю 5 МГц.

2.3 Статистичні методи аналізу

В рамках запланованого дослідження на ретроспективному етапі було проведено викопіювання даних з історій хвороб дітей з АС за 2014–2016 рр.

Результати обстеження дітей з АС заносили в електронну базу даних відповідно до попередньо розробленої структури. Клінічні ознаки, що

супроводжували больовий синдром, були формалізовані у вигляді напівкількісних рангових або бінарних змінних. База даних створена засобами модуля Data Manager програми Statistica 9 (StatSoft corp.).

База даних включала паспортні дані, блок клініко-анамнестичних ознак, лабораторних та інструментальних досліджень.

На проспективному етапі, крім клініко-анамнестичних ознак та даних загального лабораторно-інструментального обстеження, аналізували дані спеціального лабораторного дослідження – результати молекулярно-генетичного дослідження поліморфізму гена колагену III типу альфа 1 (*COL3A1*) *rs1800255* та визначення наявності, а також відносної кількості кишкової бактерії роду *Prevotella*.

Залежно від характеру аналізованих даних використовували відповідні методи статистичного аналізу.

Для аналізу відмінностей кількісних показників, що мали близький до нормального розподіл, використовували критерій Стюдента, при цьому дані були представлені у вигляді середнього арифметичного $\pm m$ (помилка середнього), а також середньоквадратичне відхилення – SD [59]. При порушенні нормальності розподілу для аналізу відмінностей у групах використовували також непараметричний критерій Манна – Уїтні.

При аналізі таблиць спряженості $p \times m$, а також при порівнянні часток у групах порівняння використовували χ^2 критерій Пірсона, а також точний тест Фішера [91].

Для кількісної оцінки клінічних ознак (факторів), пов'язаних з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту, а саме СПК, на першому етапі аналізу напівкількісні клінічні ознаки (що приймали значення 1, 2, 3) були відповідним чином скорочені до бінарних на підставі аналізу таблиць спряженості. Код «1» – фактор ризику СПК відповідав частішій наявності ознаки в соматичній групі, ніж у хірургічній; код «0» – відсутність фактора. На наступному етапі аналізу даних для бінарних ознак було розраховано

відношення шансів OR (Odds Ratio) наявності СПК та відповідні 95 % довірчі інтервали (ДІ) OR за результатами одноваріантної логістичної регресії [91].

Для отримання незалежної оцінки OR для кожного фактора, що враховує вплив інших факторів ризику на ймовірність наявності СПК у дітей з абдомінальним синдромом, був використаний метод логістичної регресії за безліччю змінних, який дозволяє скоригувати значення відношення шансів з урахуванням впливу інших змінних. Як статистичну оцінку регресійної моделі використовували χ^2 критерій, для оцінки статистичної значущості коефіцієнтів регресії використовували статистику Вальда. Досліджувався також кореляційний зв'язок клінічних ознак із застосуванням коефіцієнта кореляції Спірмана.

Для всіх пацієнтів за допомогою розробленої моделі була розрахована ймовірність наявності СПК. Для знаходження оптимальної точки поділу розрахункової ймовірності (СПК \Leftrightarrow ГА) був проведений ROC-аналіз з розрахунком чутливості та специфічності для оптимальної точки поділу, побудовані характеристичні криві – ROC-криві (за віссю y – чутливість, за віссю x – специфічність). Площа під кривою характеризувала діагностичну точність тесту. Для диференційної діагностики вибирали такий показник, який забезпечує максимальне значення як чутливості, так і специфічності. Також був розрахований показник, що характеризує одночасно як чутливість, так і специфічність пропонованого діагностичного тесту LR + (відношення правдоподібності) [23].

$$LR+ = \frac{\text{чутливість}}{1 - \text{специфічність}}$$

У всіх процедурах статистичного аналізу критичний рівень значущості “p” приймався таким, що дорівнює 0,05.

Аналіз проводився з використанням ліцензійної програми Statistica 9.0, а також Medcalc 9.3.

Для створення наочного алгоритму диференційної діагностики АС був застосований метод C&RT (Classification And Regression Tree – «Дерево

класифікації і регресії») – алгоритм бінарного дерева рішень (додаток Б). Позиції прийняття рішень відповідають так званим вузлам. У результаті розбиття вузла на підставі математичного аналізу утворюються лінії – гілки, що з'єднують його з отриманими вузлами. Кінцеві (термінальні) вузли називають листям, кожен з яких – це кінцевий результат послідовного прийняття рішень в алгоритмі [24].

У методі C&RT кожний вузол при розбитті «дає» тільки двох нащадків, при цьому алгоритм діє шляхом поділу на кожному кроці безлічі прикладів рівно навпіл – по одній гілці йдуть ті приклади, в яких правило виконується (правий нащадок – right), за іншою – ті, в яких правило не виконується (лівий нащадок – left). В основі побудови дерева за допомогою методу C&RT лежить принцип зменшення неоднорідності у вузлі. Розщеплення вузла відбувається так, щоб вузол-нащадок був більш однорідним, ніж його вузол-батько. В абсолютно однорідному («чистому») вузлі все спостереження або об'єкти належать до однієї і тієї ж категорії цільової змінної [24; 58]. Закінчення процесу розгалуження дозволяє прийняти рішення і оптимізувати діагностичний пошук.

РОЗДІЛ 3

ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧУЩОСТІ АБДОМІНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

У даному розділі проаналізовано клінічні прояви синтропних ФРОТ у дітей, виділено їх провідну клінічну ознаку, а саме абдомінальний синдром (АС) та з'ясовано його прогностичну цінність за допомогою методу логістичної регресії.

З огляду на аналогічність клінічної картини, неспецифічність симптомів та високу частоту помилкових діагнозів при АС у дітей, що нерідко виявляється причиною направлення дитини до лікарні хірургічного профілю, особливу увагу приділяли аналізу випадків екстреної госпіталізації. Враховуючи можливість наявності АС при різній патології від функціональних до органічних захворювань, а також хірургічних станах проведено оцінку його діагностичної цінності та визначено прогностичну значущість для диференційної діагностики захворювань, що супроводжуються АС. Детальне визначення окремих характеристик АС проводилось за допомогою методу ефективної сегментації з наступною розробкою діагностичного алгоритму для використання на ранньому етапі діагностики синтропних функціональних розладів (ФР).

3.1 Клінічна характеристика абдомінального синдрому при функціональних розладах органів травлення у дітей

Для визначення характеристик АС аналізували його прояви у дітей з ізольованими та синтропними ФР. Спочатку проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 649 дітей, які зверталися за медичною допомогою з приводу АС різної інтенсивності та були консультовані у приймальному хірургічному відділенні КУ ОДКЛ за період з 2014 по 2016 рр.

За даними медико-статистичного звіту, всього з приводу АС за цей період звернулися 21 832 дитини (рис. 3.1). Через виразність АС у 2742 (12,6 %) хворих попереднім діагнозом був «гострий апендицит», який підтвердився лише у 6,8 % пацієнтів. У дітей, в яких була виключена ХП органів черевної порожнини в результаті проведеного додаткового обстеження, було діагностовано ФРОТ. Медична документація (форма 003/о) цих дітей була нами проаналізована.

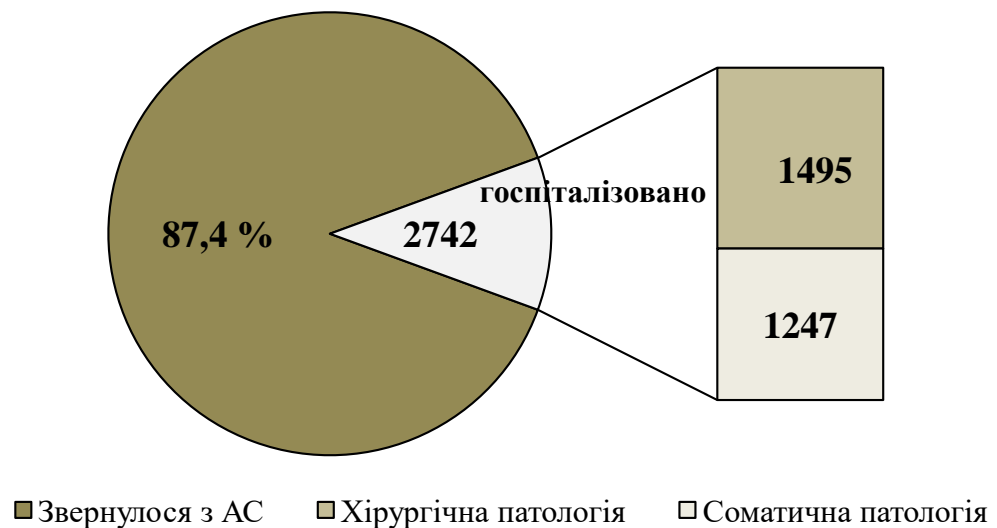


Рис. 3.1 Кількість звернень за медичною допомогою з приводу абдомінального синдрому за трирічний період та структура наслідків

Отже, незважаючи на те, що АС спостерігався в усіх обстежених дітей, його неспецифічність, схожість клінічних симптомів, висока частота помилкових діагнозів утруднюють діагностичний пошук, тому маршрут пацієнта подовжується, що знижує ефективність надання медичної допомоги та призводить до медико-економічних затрат.

Потрібно відмітити, що з 2014 по 2016 рр. збільшилась кількість дітей, які звернулися (6192; 8247) з приводу АС та були госпіталізовані (827; 961).

Отже, простежується чітка тенденція до підвищення звернень з приводу АС, втім, існуючі діагностичні критерії не в повній мірі дозволяють швидко визначити попередній діагноз, виключити ХП та обрати маршрут пацієнта.

У третини дітей (248 (38,2 %) осіб (95 % ДІ 34,4÷42,0)), які були госпіталізовані з приводу АС, після обстеження діагностовано ХП та проведено хірургічне лікування з приводу гострого апендициту (ГА).

У більшості дітей (401; 61,8 % (95 % ДІ 58,0÷65,6)) після виключення хірургічної патології та проведеного подальшого обстеження були діагностовані ФР органів травлення, з яких синтропію встановлено у 68,6 % пацієнтів. Медична документація (форма 003/о) усіх цих дітей підлягала подальшій обробці й аналізу. Провідним розладом у цих хворих було встановлено СПК.

Отже, превалювання соматичних хворих в 1,6 разу за отриманими нами даними вказує на те, що функціональна патологія органів травлення є вагомою причиною виникнення АС у дітей.

Водночас неспецифічність ознак і різноманітність клінічних характеристик суттєво ускладнюють диференційну діагностику абдомінального синдрому на етапі первинної допомоги.

Тому важливим, на наш погляд, було порівняння комплексу діагностичних ознак у пацієнтів з ФР органів травлення та ХП [33]. При визначенні гендерних особливостей було встановлено, що співвідношення хлопчиків і дівчаток однаково зберігалося в усіх вікових категоріях і становило 295 (45,5 %) та 354 (54,5 %) відповідно, тобто виникнення АС не залежало від статі дитини. За середніми віковими показниками пацієнти не відрізнялися в обох групах. Середній вік дітей з АС становив $(10,7 \pm 0,2)$ року.

З огляду на рекомендації Римського консенсусу щодо діагностики ФР, важливим діагностичним критерієм є тривалість ознак больового АС та періодичність їх виникнення. Проте у обстежених нами дітей анамнестичні дані відносно попередніх епізодів абдомінального болю були відсутні. Тому ми оцінювали характеристики болю, зокрема його тривалість, під час поточної ситуації.

Отже, нами проаналізовано давність абдомінального болю у дітей до звернення у стаціонар. У перші дві доби захворювання до клініки

госпіталізовано 532 (81,9 %) дитини, на 3-тю добу та пізніше надійшло ще 117 (18,1 %) хворих, тобто більшість досліджуваних дітей з АС надійшли у стаціонар у перші 3 доби захворювання (табл. 3.1). У цілому діти з АС у 4,5 рази частіше зверталися по допомогу у перші дві доби захворювання. Втім, як свідчать дані табл. 3.1, статистично вірогідно діти з групи ФР найчастіше зверталися із скаргами на біль у животі в першу добу – 319 (79,6 %) пацієнтів, а за перші дві доби їх було 374 (93,3 %) дитини, що може пояснюватися виразністю абдомінального болю та особливостями його сприйняття у дітей з функціональними розладами, зумовленого вісцеральною гіперчутливістю, а клінічна маніфестація ХП вимагала дещо більшого часу, через формування морфологічного субстрату запалення.

Таблиця 3.1

Розподіл дітей з абдомінальним синдромом за тривалістю захворювання

Група	Тривалість захворювання					
	1 доба		2 доби		≥ 3 доби	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ФР (n=401)	319	79,6±2,0	55	13,7±1,7	27	6,7±1,2
ХП (n=248)	62	25,0±2,7	96	38,7±3,1	90	36,3±3,1
Усього (n=649)	381	58,7±1,9	151	23,3±1,7	117	18,0±1,5
$\chi^2 = 193,1; p = 0,0001$						

Як видно з представлених у табл. 3.1 даних, відзначається статистично значуща спряженість між групами дослідження за давністю захворювання ($\chi^2 = 193,1; p = 0,0001$). Серед дітей групи ХП у першу добу по допомогу звернулася тільки чверть дітей (62; 25,0 %), а на другу та третю добу – в півтора рази більше, тимчасом як більшість дітей з ФР (319; 79,6 %) було госпіталізовано у першу добу захворювання. Таким чином, при зверненні у першу добу зі скаргами на абдомінальний біль у дітей частіше наявні функціональні порушення ШКТ або органів травлення, а тривалість захворювання більше доби свідчить на користь можливих органічних змін – хірургічної патології. Тому всі діти з АС первинно консультовані у відділенні екстреної хірургічної допомоги.

Згідно із завданнями дослідження, особливу увагу приділяли характеристикам абдомінального болю, зокрема його локалізації (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Розподіл дітей досліджуваних груп в залежності від локалізації
абдомінального болю**

Група	Локалізація абдомінального болю			
	По всьому череву		Праворуч	
	Абс.	%	Абс.	%
ФР (n=401)	281	70,1±2,3	120	29,9±2,3
ХП (n=248)	60	24,2±2,7	188	75,8±2,7
Усього (n=649)	341	52,5±2,0	308	47,5±2,0
$\chi^2 = 129,4; p = 0,0001$				

Як видно з табл. 3.2, у 281 (70,1 %) пацієнта із ФР абдомінальний біль не мав чіткої локалізації, однак у частини хворих (120; 29,9 %) був локалізований у правій половині живота, на відміну від пацієнтів із ХП, у яких виявились протилежні значення: 60 (24,2 %) випадків – локалізація болю по всьому череву та 188 (75,8 %) – праворуч. При цьому встановлено статистично значущий зв'язок між групами дослідження та локалізацією абдомінального болю ($\chi^2 = 129,4; p = 0,0001$).

Наступною характеристикою, що вивчалась, була інтенсивність абдомінального болю, яку оцінювали за виразністю: незначний біль, помірний та виразної інтенсивності (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Розподіл дітей досліджуваних груп за інтенсивністю абдомінального болю

Група	Інтенсивність болю					
	Незначний		Помірний		Виразений	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ФР (n=401)	129	32,2±2,3	251	62,6±2,4	21	5,2±1,1
ХП (n=248)	14	5,6±1,5	23	9,3±1,8	211	85,1±2,3
Усього (n=649)	143	22,0±1,6	274	42,2±1,9	232	35,8±1,9
$\chi^2 = 425,4; p = 0,0001$						

Так, у пацієнтів із ФР абдомінальний біль у третини дітей (129; 32,2 %) був незначної інтенсивності, у 251 (62,6 %) випадку характеризувався переважно помірною інтенсивністю в усіх вікових групах і тільки 21 (5,2 %) хворий скаржився на виражений біль. Як свідчать дані табл. 3.3, на відміну від дітей з ФР, у пацієнтів із ХП на момент надходження до стаціонару превалював виражений біль у животі (211; 85,1 %), що, можливо, пояснюється наявністю деструктивних змін в осередку запалення. За інтенсивністю абдомінального болю та досліджуваними групами виявлено статистично вірогідну спряженість ($\chi^2 = 425,4$; $p = 0,0001$).

З огляду на те, що порушення функцій органів черевної порожнини при АС проявляються супутніми диспептичними явищами у вигляді блювання або порушення випорожнення та відходження газів, ми звернули увагу на ці ознаки, що представлено у табл. 3.4.

Майже у третини хворих із ФР визначалися диспептичні прояви – одноразове або повторне блювання проявлялося у 150 (37,4 %) дітей, порушення випорожнення та відходження газів були у 123 (30,7 %) випадках (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл дітей досліджуваних груп за наявністю диспептичних розладів, %

Група	Блювання			Порушення випорожнення та відходження газів	
	Немає	1–2-разове	Багато-разове	Немає	Є
ФР (n=401)	62,6±2,4	24,9±2,2	12,5±1,7	69,3±2,3	30,7±2,3
ХП (248)	8,9±1,8	53,2±3,2	37,9±3,1	47,6±3,2	52,4±3,2
Усього (n=649)	42,1±1,9	35,7±1,9	22,2±1,6	61,0±1,9	39,0±1,9
$\chi^2 = 184,1$; $p = 0,0001$				$\chi^2 = 30,5$; $p = 0,0001$	

Серед пацієнтів із ХП, як видно з табл. 3.4, блювання визначалося у більшості хворих (126; 91,1 %), у т. ч. багаторазове блювання у 94 (37,9 %) випадках, що встановило статистично значущий зв'язок між групами дослідження та наявністю диспептичних проявів ($\chi^2 = 184,1$; $p = 0,0001$).

Порушення випорожнення та відходження газів спостерігалися у кожного другого хірургічного хворого – 130 (52,4 %) ($\chi^2 = 30,5$; $p = 0,0001$).

Подальше об'єктивне обстеження дітей для виключення ХП передбачало виявлення симптомів подразнення очеревини та визначення “*defense musculare*”, який у дітей найчастіше буває у вигляді «тістоподібної» консистенції (табл. 3.5).

Визначення цих симптомів дуже важливо у диференційній діагностиці соматичної та хірургічної патології органів черевної порожнини. Виявлення зазначених ознак у пацієнтів із ХП цілком зрозуміло та відповідає діагностичним критеріям хірургічної патології, втім звертає на себе увагу висока частота визначення їх у пацієнтів з ФР, що, можливо, пов'язане з набряком мезотелію очеревини внаслідок її незрілої відповіді на функціональні порушення.

Таблиця 3.5

**Розподіл дітей досліджуваних груп за наявністю симптомів
“*defense musculare*” та подразнення очеревини, %**

Група	“ <i>Defense musculare</i> ”		Подразнення очеревини	
	Немає	Є	Немає	Є
ФР (n=401)	75,1±2,2	24,9±2,2	47,1±2,5	52,9±2,5
Органічна (n=248)	0,0	100	5,2±1,4	96,8±1,1
Усього (n=649)	46,4±2,0	53,6±2,0	39,0±1,9	71,2±1,9
p = 0,0001 (точний тест Фішера)			$\chi^2 = 139,7$; p = 0,0001	

Як свідчать дані табл. 3.5, при фізикальному обстеженні “*defense musculare*” був виявлений у 100 (24,9 %) пацієнтів, а симптоми подразнення очеревини визначалися майже у кожної другої дитини (212; 52,9 %) із ФР (див. табл. 3.5). На відміну від соматичної патології, у дітей із ХП ці симптоми встановлені майже в усіх хворих: “*defense musculare*” – у 248 (100,0 %), подразнення очеревини – у 240 (96,8 %) пацієнтів відповідно ($\chi^2 = 139,7$; $p = 0,0001$).

Висока частота “*defense musculare*”, імовірно, пов’язана із суб’єктивною оцінкою даного симптому, а також з великою настороженістю відносно «червоних прапорців» – ознак, які мають бути виключені при проведенні диференційної діагностики. Характеристика “*defense musculare*” з позначкою «сумнівний» була виявлена у 24,9 % історій хвороб.

Наступна ознака – загальна температурна реакція при АС в обстежених хворих відрізнялася в залежності від нозології. Так, майже у половини хворих із ФР (186; 46,4 %) температура тіла при надходженні до стаціонару відповідала фізіологічній, тільки у 7 (7,0 %) дітей відзначалася гіпертермія, у 187 (46,6 %) випадків – субфебрилітет (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Розподіл дітей досліджуваних груп за температурною реакцією, °С

Група	Загальна температура тіла					
	< 36,9		≤ 37,5		≥ 37,5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ФР (n=401)	186	46,4±2,5	187	46,6±2,5	28	7,0±1,3
Органічна (n=248)	0	0	78	31,5±2,9	170	68,5±2,9
Усього (n=649)	186	28,7±1,8	265	40,8±1,9	198	30,5±1,8
$\chi^2 = 314,1; p = 0,0001$						

Підвищення температури у дітей із ФР, вочевидь, пояснюється віковими морфофункціональними особливостями гіперреакції організму на будь-яку агресію внаслідок незрілості нервової системи і терморегуляції відповідно.

Як видно з табл. 3.6, при ХП підвищення температури спостерігалось у всіх пацієнтів, при цьому у третини дітей (78; 31,5 %) загальна температура була субфебрильною, а у більшості хворих (170; 68,5 %) визначалася гіпертермія, що свідчило про наявність запального процесу в організмі. Виходячи з даних, представлених в табл. 3.6, встановлено статистично значущу спряженість ($p = 0,0001$) між групами дослідження за показниками температурної реакції у обстежених дітей, що вказує на інформативність даної ознаки.

Для верифікації діагнозу використовували об'єктивні дані лабораторного дослідження. За допомогою загальної гемограми виключали наявність гострих запальних змін, анемії, алергічних реакцій тощо.

Як свідчать дані, наведені в табл. 3.7, статистично вірогідно за результатами проведеного лабораторного дослідження було виявлено, що у дітей із ХП при госпіталізації наявна тенденція до відносної анемії (Hb – 124,1 (15,7)) у зв'язку з можливою генералізацією запальної реакції, хоча рівень еритроцитів утримувався на нижній межі норми.

Таблиця 3.7

**Показники гемограми у дітей досліджуваних груп з
абдомінальним синдромом (M (SD))**

Показник	Соматична група, n=401	Хірургічна група, n=248	p	pu*
Гемоглобін, г/л	132,9 (12,2)	124,1 (15,7)	0,000	0,000
Еритроцити, Т/л	4,4 (0,3)	4,0 (0,5)	0,000	0,000
Лейкоцити, Г/л	10,2 (4,5)	13,1 (4,7)	0,000	0,000
Паличкоядерні, %	6,54 (4,6)	20,8 (11,6)	0,000	0,000
Сегментоядерні, %	53,6 (11,3)	57,0 (12,9)	0,004	0,001
Лімфоцити, %	29,7 (11,0)	16,3 (9,8)	0,000	0,000
Моноцити, %	7,9 (4,4)	4,8 (3,1)	0,000	0,000
Еозинофіли, %	2,0 (1,6)	0,9 (1,1)	0,000	0,000

Примітка. * – для визначення значущості показників використовували критерій Манна – Уїтні.

Основні відмінності між групами було встановлено за показниками лейкоцитарної формули. Середнє значення лейкоцитів (M (SD)) у пацієнтів з ФР (10,2 (4,5)) незначно перевищувало норму, однак виявилось достеменно нижчим, ніж у дітей із ХП (13,1 (4,7)). Як видно з представленої табл. 3.7, найбільш виражені відмінності визначено за відносним значенням паличкоядерних нейтрофілів, кількість яких значно превалювала у дітей із ХП (20,8 (11,6)), як віддзеркалення запального процесу в організмі. При цьому у дітей групи ФР порівняно вищими виявилися відносні значення лімфоцитів (29,7 (11,0)) і моноцитів (7,9 (4,4)).

Крім того, як свідчать дані табл. 3.7, на початку запалення у дітей з ХП виявлялася еозинопенія (0,9 (1,1)), можливо, за рахунок перерозподілу циркулюючих еозинофілів до вогнища запалення; лімфопенія (16,3 (9,8)) та моноцитопенія (4,8 (3,1)) як показники ранньої фази запалення. Зазначені показники лейкоцитарної формули представлені на рис. 3.2.

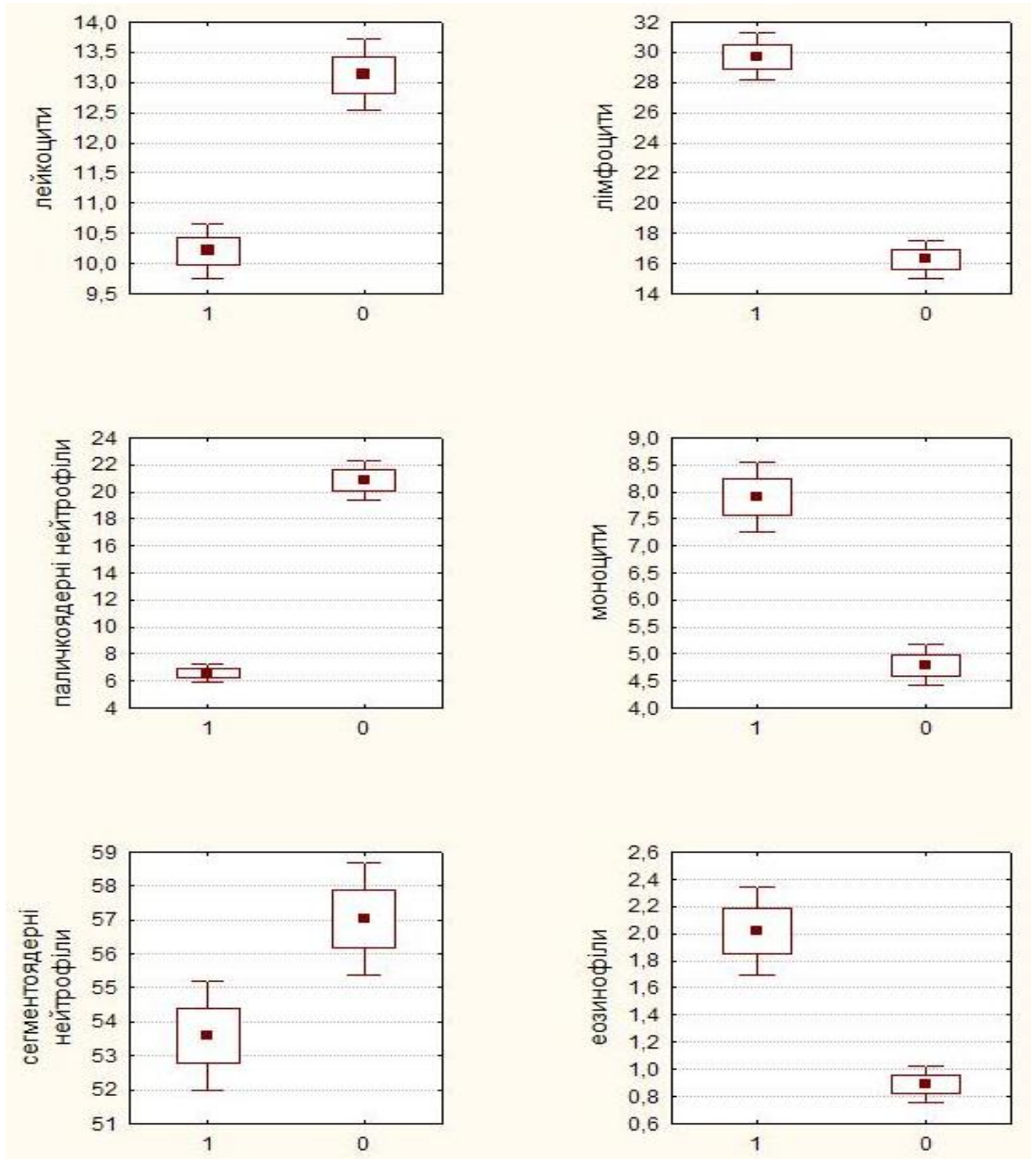


Рис. 3.2 Відмінності між клінічними групами за показниками лейкоцитарної формули: 1 – функціональні розлади; 0 – хірургічна патологія

На відмінність у хворих з ФР ці показники утримувалися у межах норми, що свідчить на користь функціональних розладів органів травної системи та на відсутність загальної запальної реакції та можливість використання цих лабораторних показників у диференційній діагностиці соматичної та хірургічної патології органів черевної порожнини в умовах швидкого обстеження.

Таким чином, проведений аналіз клініко-лабораторних ознак для визначення особливостей первинних проявів функціональної або хірургічної патології органів черевної порожнини у дітей з АС показав, що провідною скаргою в усіх хворих був суб'єктивний та провокований біль у животі, який змінювався в залежності від віку дитини й давності захворювання, але локалізація болю частіше вказувала на локалізацію осередку захворювання. Крім того, статистичний аналіз виявив зв'язок досліджуваних ознак (характеристика блювання, порушення випорожнення, температурна реакція, наявність "*defense muscular*" і подразнення очеревини, показники гемограми) із функціональними або органічними (хірургічними) порушеннями органів черевної порожнини, але первинні клінічні прояви АС були досить схожими та важко піддавалися диференціації в екстрених умовах при первинному огляді дитини, що не дозволяло уникнути діагностичних помилок і прийняти рішення про очікувану тактику й подальше обстеження при соматичній патології або розпочати раціональне лікування хірургічного захворювання. Тому ми вважали за доцільне оцінити інформативність та прогностичну цінність клінічних ознак у ранній та диференційній діагностиці дітей з АС. На наш погляд, діагностика АС потребує комплексного підходу, а для урахування всіх представлених ознак необхідне залучення математичного моделювання.

3.2 Прогнозування перебігу абдомінального синдрому у дітей із застосуванням методу математичного моделювання

Враховуючи розмаїтість клінічної картини абдомінального синдрому у дітей, необхідність швидкої первинної діагностики патологічного процесу у черевній порожнині, ми вважали за доцільне оцінити значущість клінічних

ознак у ранній та диференційній діагностиці функціональних розладів органів травлення та хірургічної патології за первинним оглядом дитини до отримання даних лабораторного й апаратного обстеження.

Як свідчать дані, представлені у підрозд. 3.1, найбільш значущими ознаками в диференційній діагностиці ФР і ХП виявились 7 клінічних ознак, які були обрані для проведення аналізу одноваріантної логістичної регресії: давність захворювання, локалізація абдомінального болю, інтенсивність абдомінального болю, температура, блювання, порушення випорожнення та відходження газів, подразнення очеревини. При аналізі медичної документації дітей з АС ми звернули увагу на те, що за наявності двох чи декількох функціональних розладів, тобто синтропних порушень органів травлення вказані клінічні ознаки мали свої особливості. Так, інтенсивність абдомінального болю була більш виразною, частіше відзначалася субфебрильна температурна реакція та ознаки подразнення очеревини.

Для виключення взаємного впливу одних клінічних ознак на інші був проведений кореляційний аналіз (табл. 3.8), за результатами якого встановлено відсутність кореляційної залежності між обраними показниками, крім слабого, але статистично значущого позитивного кореляційного зв'язку між інтенсивністю болю та температурою.

Таким чином, було доведено, що досліджувані клінічні ознаки мають самостійне значення та можуть бути використані для проведення аналізу бінарної мультиваріантної логістичної регресії.

Для всіх клінічних ознак, які за критерієм спряженості χ^2 пов'язані з діагнозом на рівні $p < 0,0001$, обчислювали відношення шансів (OR; 95 % ДІ), засноване на оцінці частоти досліджуваних ознак у двох диференційованих групах. У табл. 3.9 представлено співвідношення кількості дітей з певними категоріями 7 клінічних ознак (за 14 градаціями) у групі ФР і ХП, а також відношення шансів OR у 95 % ДІ для цих ознак.

Таблиця 3.8

Коефіцієнти рангової кореляції Спірмена основних клінічних ознак

Ознака	Давність захворювання	Локалізація АБ	Інтенсивність АБ	Температура	Блювання	Порушення відходження випорожнення та газів	Подразнення очеревини
Давність захворювання	1,00	0,13	0,37	0,36	0,27	0,28	0,19
Локалізація болю	0,13	1,00	0,40	0,22	-0,05	-0,01	0,10
Інтенсивність болю	0,37	0,40	1,00	0,59	0,34	0,20	0,37
Температура	0,36	0,22	0,59	1,00	0,31	0,21	0,31
Блювання	0,27	-0,05	0,34	0,31	1,00	0,33	0,11
Порушення відходження випорожнення та газів	0,28	-0,01	0,20	0,21	0,33	1,00	0,15
Подразнення очеревини	0,19	0,10	0,37	0,31	0,11	0,15	1,00

Як видно з табл. 3.9, серед пацієнтів з ФР в перші дві доби надійшли до стаціонару 93,3 %, а серед хворих на ХП було госпіталізовано 63,7 %. Так, якщо дитина зверталася з приводу АС в перші 2 доби захворювання, то шанс наявності ФР по відношенню до ХП статистично вірогідно підвищувався в 7,9 разів.

Відсутність чіткої локалізації абдомінального болю у 70,1 % дітей з ФР та у 24,2 % випадків при ХП у 7,3 разу підвищувало шанс наявності функціональних розладів. Водночас локалізація болю праворуч у 75,8 % дітей з ХП проти 29,9 % у пацієнтів з ФР свідчило на користь ХП (OR 7,3; ДІ 5,1÷10,5).

Що стосується інтенсивності болю у пацієнтів з АС, то при функціональних порушеннях у 94,8 % дітей АС найчастіше характеризувався помірною інтенсивністю, тимчасом як при ХП мав переважно виражений характер у 85,1 % хворих. Таким чином, як видно з табл. 3.9, відношення шансів (OR) за цією ознакою сягало 103,2.

Таблиця 3.9

**Відношення шансів за даними одноваріантної логістичної регресії
у диференційній діагностиці АС у дітей досліджуваних груп**

Фактор ризику	ФР (n=401)		ХП (n=248)		Відношення шансів OR (95 % ДІ)	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%		
Тривалість захворювання:					7,9 (4,9÷12,6)	89,7
– ≤ 2 діб	374	93,3	158	63,7		
– ≥ 3 діб	27	6,7	90	36,3		
Локалізація болю:					7,3 (5,1÷10,5)	134,2
– по всьому животу	281	70,1	60	24,2		
– праворуч	120	29,9	188	75,8		
Інтенсивність болю:					103,2 (58,8÷181,1)	472,5
– помірна	380	94,8	37	14,9		
– виражена	21	5,2	211	85,1		
Температура, °С:					29,0 (18,2÷46,4)	286,5
– < 38,0	373	93,0	78	31,5		
– ≥ 38,0	28	7,0	170	68,5		
Блювання:					4,3 (2,9÷6,3)	56,2
– немає/одноразове	351	87,5	154	62,1		
– багаторазове	50	12,5	94	37,9		
Порушення випорожнення та відходження газів:					2,5 (1,8÷3,5)	30,3
– немає	278	69,3	118	47,6		
– є	123	30,7	130	52,4		
Подразнення очеревини:					26,7 (12,9÷55,6)	171,5
– немає	189	47,1	8	3,2		
– є	212	52,9	240	96,8		
$p \leq 0,0001$						

Наступна ознака – температурна реакція, яка у 93,0 % дітей з ФР відповідала нормальним показанням або була субфебрильною у порівнянні з дітьми з ХП, у 68,5 % випадків яких превалювала фебрильна температура як неспецифічна відповідь організму на запалення. Так, за наявності нормальної або субфебрильної температури у дітей з АС частіше виникав шанс наявності функціональних розладів (OR 29,0; ДІ 18,2÷46,4).

Порушення моторно-евакуаторної функції ШКТ призводило до виникнення блювання та порушення випорожнення. Так, якщо у дітей іноді

виникало одноразове блювання, то рівень діагностування ФР підвищувався у 4,3 разу. У хірургічних хворих блювання частіше було багаторазовим (37,9 % при ХП проти 12,5 % при ФР). Порушення випорожнення та відходження газів у дітей з АС не мало високої діагностичної цінності (OR 2,5; ДІ 1,8÷3,5).

Наявна клінічна ознака – подразнення очеревини, яка у 96,8 % була у хворих з ХП, а при ФР виявлялася тільки у половини хворих (52,9 %). Тому відсутність подразнення очеревини підвищувало шанс наявності ФР в 26,7 разу.

Таким чином, проведений аналіз відношення шансів (OR) у диференційній діагностиці функціональних розладів та хірургічної патології у дітей дозволив визначити основні клінічні ознаки, за якими підвищувався рівень ефективності диференційної діагностики патологічного процесу у черевній порожнині (ФР або ХП) за первинним оглядом дитини до отримання даних лабораторного та апаратного обстеження. Як свідчать дані табл. 3.9, найбільш високі показники шансів діагностики ФР стосувалися давності захворювання до двох діб, відсутності чіткої локалізації абдомінального болю, помірної інтенсивності болю, нормальної або субфебрильної загальної температури, відсутності подразнення очеревини, а про ХП органів черевної порожнини свідчили наявність інтенсивного абдомінального болю та локалізація його праворуч, подразнення очеревини, підвищення загальної температури більш 38,0 °С.

Для підтвердження значущості окремих ознак і можливості прогнозування наслідків АС на наступному етапі було створено математичну модель на підставі мультиваріантної логістичної регресії, яка передбачала безліч клінічних ознак, що приймали два значення: «1» – фактори ризику ФР, а саме: давність захворювання ≤ 2 доби, температура $\leq 37,5$ °С, біль по всьому череві, помірна інтенсивність болю, відсутнє або одноразове блювання, відсутність порушення випорожнення та відходження газів, відсутність подразнення очеревини; «0» – відсутність факторів ризику ФР свідчило на користь ХП (давність захворювання ≥ 3 доби, температура $\geq 37,5$ °С, біль у череві праворуч, виразна інтенсивність болю, багаторазове блювання, наявність

порушення випорожнення та відходження газів, наявність симптомів подразнення очеревини) [159]. У результаті моделювання було відібрано ті клінічні ознаки, які робили найбільший внесок у диференційну діагностику та вміщували в собі навантаження тих ознак, які не увійшли до підсумкової моделі. У підсумкову модель увійшли 5 клінічних ознак, які досить повно забезпечували можливість диференційного діагнозу. У табл. 3.10 подано відібрані для математичної моделі ознаки з коефіцієнтами рівняння регресії та їхню статистичну оцінку.

Загальна оцінка моделі була статистично значуща на високому рівні ($\chi^2 = 641,8$; $p = 0,0001$).

Таблиця 3.10

**Коефіцієнти рівняння мультivarіантної логістичної регресії
та їхня статистична оцінка**

Показник	Коефіцієнт регресії		р	Відношення шансів OR (95 % ДІ)
Давність захворювання ≤ 2 доби	X ₁	1,2295	0,022	3,4 (1,2÷9,9)
Температура < 38 °С	X ₂	2,8927	0,0001	18,0 (7,8÷41,9)
Локалізація болю – по всьому череві	X ₃	2,3879	0,0001	10,9 (5,0÷23,7)
Інтенсивність болю – помірна	X ₄	3,6772	0,0001	39,5 (18,2÷86,0)
Подразнення очеревини – відсутнє	X ₅	3,3328	0,0001	28,0 (9,4÷83,5)
Константа		-6,5543	0,0001	

Як свідчать дані табл. 3.10, за результатами мультivarіантної логістичної регресії перелічені ознаки (тривалість захворювання до двох діб, нормальна або субфебрильна температура, відсутність чіткої локалізації, помірна інтенсивність болю, відсутність подразнення очеревини) вірогідно частіше відзначалися в дітей з наявністю ФР, ніж ХП.

Виходячи з наведених у табл. 3.10 коефіцієнтів рівняння мультivarіантної логістичної регресії з урахуванням впливу всіх ознак, тривалість захворювання не більше двох діб була фактором підвищення ймовірності функціональних порушень у 3,4 разу (ДІ 1,2÷9,9); нормальна або

субфебрильна температура підвищувала шанси діагностики ФР у 18 разів (ДІ $7,8 \div 41,9$); відсутність чіткої локалізації та помірна інтенсивність болю – в 10,9 разу (ДІ $5,0 \div 23,7$) і 39,5 рази (ДІ $18,2 \div 86,0$) відповідно; відсутність подразнення очеревини підвищувала ймовірність ФР у 28 разів (ДІ $9,4 \div 83,5$).

Відповідно до коефіцієнтів мультиваріантної логістичної регресії, найбільш значущим фактором за відношенням шансів виявилась інтенсивність абдомінального болю помірного характеру на момент надходження до стаціонару, що свідчило на користь функціонального порушення.

Отже, саме ця ознака має бути врахованою на етапі первинної діагностики. А детальне дослідження характеристик АС дозволяє оптимізувати діагностичний пошук.

У результаті кількісної оцінки факторів ризику (OR) одні змінні підсилювали свою значущість у диференційній діагностиці АС, інші знижували. Експонентні значення коефіцієнтів у рівнянні множинної логістичної регресії відображали незалежний характер їхнього впливу на прогнозований діагноз.

Таким чином, як видно з наведеної табл. 3.10, найбільш значущою ознакою (OR 39,5; ДІ $18,2 \div 86,0$) у диференційній діагностиці ФР та ХП, згідно з отриманою математичною моделлю, виявилась інтенсивність абдомінального болю як самостійного, так і провокованого, який характеризувався у дітей з ФР переважно помірним характером. При первинному зверненні пацієнта з АС саме інтенсивності абдомінального болю слід приділяти особливу увагу як при опитуванні пацієнта та його батьків, використанні спеціальних шкал, так і при фізикальному обстеженні.

Наступною ознакою за значущістю визначено подразнення очеревини (OR 28,0; ДІ $9,4 \div 83,5$). Відсутність симптомів подразнення очеревини підвищувала ймовірність ФР у дітей з АС у 28 разів.

Зазвичай дана ознака пов'язана з розвитком хірургічної патології, але з урахуванням того, що вона виявилася у 52,9 % дітей з ФР, докладно було вивчено її характеристики. Встановлено, що при функціональних розладах

симптоми подразнення очеревини найчастіше супроводжують синтропні порушення.

Отже, інтенсивність болю та наявність супровідних симптомів слід оцінювати комплексно та враховувати, що за умов синтропії клінічні прояви можуть бути більш виразними.

За рівнем значущості далі йде виразність температурної реакції (OR 18,0; ДІ 7,8÷41,9). Для переважної більшості пацієнтів з ФР температура при надходженні до стаціонару була нормальною, але у частини хворих мала субфебрильні значення, що не виключало цей діагноз.

Важливою диференційною ознакою у дітей з АС, відповідно до коефіцієнтів логістичної регресії (див. табл. 3.10), була також локалізація болю (OR 10,9; ДІ 5,0÷23,7). На користь функціонального розладу кишечника свідчила наявність нелокалізованого абдомінального болю по всьому череву.

З'ясування тривалості мало важливе значення в диференційній діагностиці АС. За отриманою моделлю, що раніше пацієнт або його батьки зверталися по медичну допомогу з приводу АС, а саме не пізніше двох діб з початку захворювання, то вищою була ймовірність діагностування ФР у пацієнта (OR 3,4; ДІ 1,2÷9,9).

У результаті математичного моделювання було отримано рівняння, яке зв'язувало набір клінічних ознак (предикторів) з ймовірністю ФР у дітей, що надійшли до хірургічного стаціонару з приводу АС:

$$Y = -6,5543 + 1,2295 \cdot X_1 + 2,8927 \cdot X_2 + 2,3879 \cdot X_3 + 3,6772 \cdot X_4 + 3,3328 \cdot X_5 \quad (1)$$

$$\text{Odds} = \exp(Y) \quad (2)$$

$$P = \text{odds} / (\text{odds} + 1) \quad (3)$$

Таким чином, розроблена на основі даних анамнезу та клінічного обстеження пацієнта математична модель дала можливість за допомогою використання коефіцієнтів, наведених у табл. 3.10, визначити значущість кожної клінічної ознаки та провести диференційну діагностику між

синтропними ФРОТ та ХП органів черевної порожнини на етапі первинної ланки медичної допомоги (лікарем первинного контакту). Використовуючи коефіцієнти рівняння регресії, для кожного хворого були розраховані ймовірності діагностування ФР або ХП.

Множачи значення п'яти ознак на відповідні коефіцієнти (див. табл. 3.10), розраховують значення функції Y .

У табл. 3.11 наведені приклади розрахунку належності пацієнтів до одного з діагнозів – ФР (СПК) або ХП (ГА).

Таблиця 3.11

Приклади розрахунку ймовірності діагнозу в залежності від поєднання предикторів

Пацієнт	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	Y	odds	P	Діагноз
Дитина 1	1	0	0	0	0	-5,32481	0,00487	0,005	ГА
Дитина 2	0	1	1	0	0	-1,27372	0,27979	0,22	
Дитина 3	1	1	0	0	1	0,90063	2,46116	0,71	СПК
Дитина 4	1	0	0	1	1	1,68512	5,39312	0,84	
Дитина 5	1	1	1	1	0	3,63294	37,8238	0,97	

Як видно з табл. 3.11, наближення показників розрахункової ймовірності (P) до одиниці свідчило на користь функціональних порушень.

Таблиця 3.12

Кількість спостережуваних і передбачених хворих за діагнозом

Верифікований клінічний діагноз	Діагноз, передбачений за моделлю		Усього
	СПК	ГА	
СПК	387 (96,5 %)	14	401
ГА	29	219 (88,3 %)	248

Як видно з представленої табл. 3.12, у 401 хворого з ФР відсоток вірної діагностики сягав 96,5 %, точність діагностики у 248 хворих з ХП становила 88,3 %.

Для більш ефективного використання отриманої математичної моделі був проведений ROC-аналіз для визначення оптимальної точки поділу P в

прогнозуванні ФР (СПК). На рис. 3.3 представлено точкову діаграму розсіювання ймовірностей діагностики ФР, з якої випливає, що розрахункова ймовірність $P > 0,61$ відповідає як максимальному значенню чутливості, так і специфічності. Отже, отримане значення розрахункової ймовірності $P > 0,61$ може використовуватися як попередній тест у диференційній діагностиці АС у дітей.

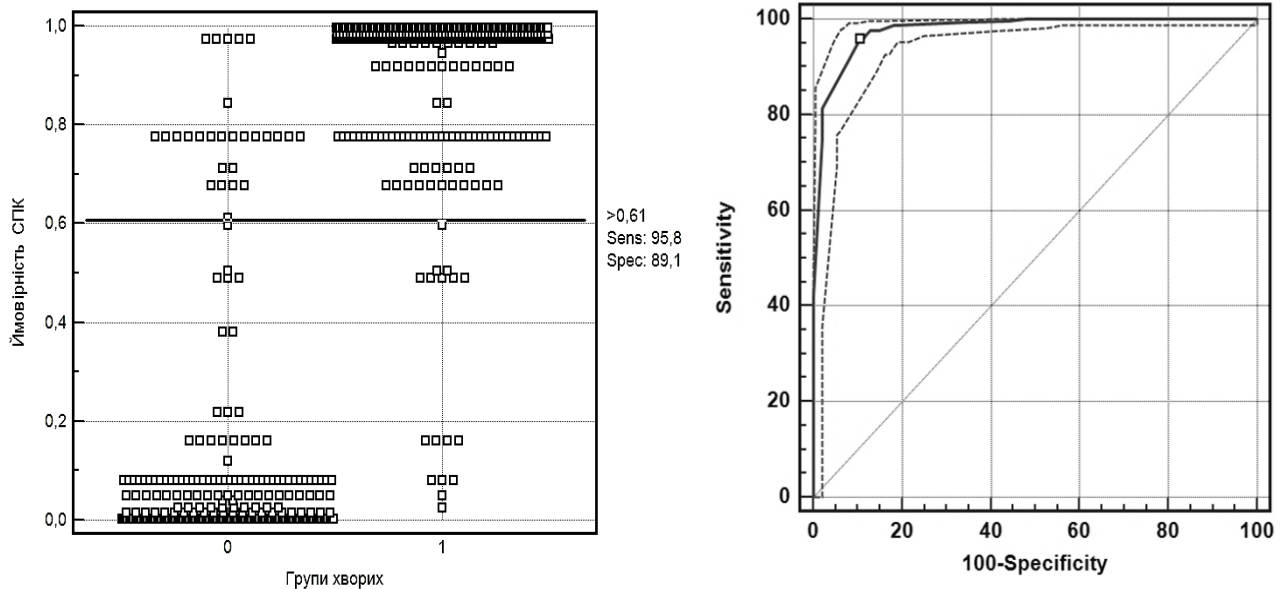


Рис. 3.3 Розподіл діапазонів оцінок розрахункової ймовірності всіх дітей з функціональними розладами (1) та хірургічною патологією (0)

Рис. 3.4 Характеристична крива ROC = 0,978 ($p = 0,0001$)

Таким чином, на основі отриманих нами даних в результаті проведення ROC-аналізу ймовірність ФР (СПК) при $P > 0,61$ становить 95,8 %.

Оскільки стан хворого не може бути визначений точно, створюються ймовірнісні оцінки діагностичних тестів. Основною характеристикою діагностичного тесту є чутливість і специфічність при кожному значенні розрахункової ймовірності, що відображає площа під характеристичною кривою (ROC) [59; 91]. Для визначення оптимальної точки поділу вибирається таке значення розрахункової ймовірності P , при якому досягається оптимальне значення й чутливості, й специфічності.

На рис. 3.4 представлена характеристична крива, побудована за значеннями P . Оптимальна точка поділу відповідає значенню $P > 0,61$. Якщо у хворого $P > 0,61$, тест вважається позитивним щодо діагностики ФР за клінічними ознаками. При цьому ймовірність ФР (СПК) становить 95,8 % (чутливість тесту). При негативному значенні тесту, тобто $P \leq 0,61$, ймовірність ХП становить 89,1 % (специфічність тесту).

Статистична оцінка площі під ROC-кривою досить висока ($p = 0,0001$), тому розроблений на основі мультиваріантної логістичної регресії диференційно-діагностичний тест може бути використаний для первинної діагностики пацієнтів з АС й вибору подальшої діагностичної та лікувальної тактики.

Додаткові характеристики тесту, а саме відношення правдоподібності (LR), що одночасно віддзеркалює як чутливість, так і специфічність та показує у скільки разів частіше тест буде позитивним у хворих зі станом, що діагностується, ніж при альтернативному стані, а також прогностична цінність позитивного (positive predictive value – PPV) та негативного (negative predictive value – NPV) результатів тесту виявилися ефективними: $LR_+ = 9,13$; $PPV = 93,0\%$; $NPV = 94,0\%$.

$$LR_+ = \frac{\text{чутливість}}{1 - \text{специфічність}} \quad (4)$$

Виходячи з цього, розроблений тест у 9,13 разу частіше був позитивним ($P > 0,61$) у дітей з ФР, ніж у дітей з ХП.

Для проведення автоматичного розрахунку значення функції Y та показнику P засобами програми Statistica 9.0 (StatSoft corp.) було розроблено відповідний програмний модуль (рис. 3.5), що дозволило прискорити діагностику на первинному етапі обстеження. Використовуючи запропоновану математичну модель, з-поміж 649 дітей з АС за клінічним діагнозом ФР та ХП були вірно класифіковані 93,4 % хворих.

Отже, використовуючи метод одноваріантної логістичної регресії, на першому етапі було проведено аналіз відношення шансів у диференційній діагностиці ФР та ХП у дітей, що дозволило визначити основні клінічні ознаки, за якими підвищується шанс первинної діагностики патологічного процесу у черевній порожнині.

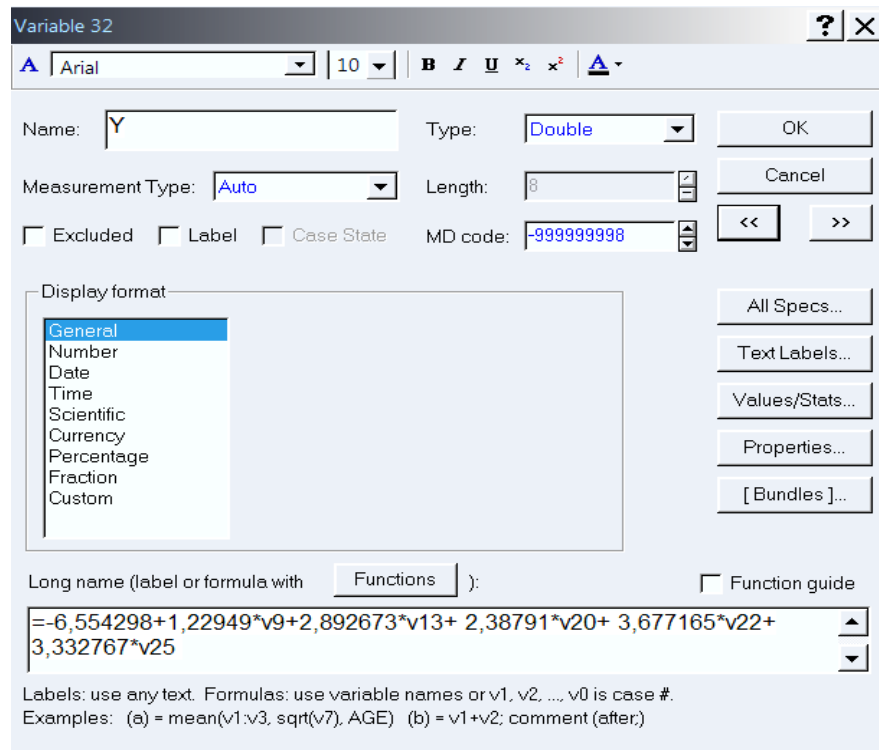


Рис. 3.5 Програмний модуль для автоматичного розрахунку ймовірності функціональних розладів або хірургічної патології у дітей з абдомінальним синдромом

Про ФР свідчать: давність захворювання до двох діб, відсутність чіткої локалізації абдомінального болю, помірної інтенсивності абдомінального болю, нормальної або субфебрильної загальної температури, а також відсутність подразнення очеревини, а про хірургічну патологію органів черевної порожнини (ХП) – наявність інтенсивного болю та локалізація його праворуч, подразнення очеревини, підвищення загальної температури більше 38,0 °С.

На другому етапі в результаті математичного моделювання вдалося отримати кількісну оцінку кожної клінічної ознаки та здійснити групування їх із визначенням розрахункової ймовірності (P). Також було отримано рівняння,

яке дало можливість за допомогою використання коефіцієнтів провести диференційну діагностику між функціональними порушеннями та хірургічною патологією кишечника, а саме СПК та ГА на етапі первинної ланки медичної допомоги.

Отже, застосування пропонованої методики мультиваріантної логістичної регресії з урахуванням інтегральної оцінки поєднання клінічних ознак значно прискорює діагностику, насамперед функціональної патології кишечника, дозволяє припустити наявність синтропії та допомагає скоріше прийняти рішення стосовно обсягу додаткового обстеження та лікувальної тактики лікарем первинного контакту.

3.3 Алгоритм диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей на етапі первинної медичної допомоги

Для оптимізації діагностичного пошуку за допомогою методу C&RT (Classification And Regression Tree – «Дерево класифікації і регресії») нами був розроблений наочний діагностичний алгоритм при абдомінальному синдромі у дітей [79].

У ході дослідження до загальної бази даних увійшли 24 ознаки, з яких за допомогою методу C&RT були виділені найбільш значущі критерії: характеристики АС (інтенсивність, локалізація, епізоди в анамнезі), метеоризм, діарея, лихоманка, порушення сну, міхурові симптоми, зміни в гемограмі. Як цільова змінна нами була обрана інтенсивність абдомінального болю на момент надходження до стаціонару, всі інші ознаки використовувалися як предиктори.

На рисунку додатку В представлено графічне зображення отриманого нами алгоритму у вигляді «дерева рішень». У вихідній позиції алгоритму знаходиться кореневий вузол (Вузол 0), що включає дані всіх пацієнтів ($n = 401$), які увійшли до бази даних. У кожному вузлі позначено процентне співвідношення і кількість спостережень у категоріях цільової змінної. Як видно з рисунку додатку В, у кореновому вузлі представленого алгоритму 79,1 % ($n = 317$) спостережень потрапили в категорію «Помірний біль» і 20,9 % ($n =$

84) спостережень належали до категорії «Виразний біль». Таким чином, оцінка інтенсивності болю на етапі первинної діагностики є першорядним критерієм, від якого залежить подальша структура алгоритму.

Безпосередньо під кореневим вузлом знаходиться мітка змінної «Епізоди абдомінального болю в анамнезі», яка, як предиктор, найбільш оптимально розділяє всіх пацієнтів за інтенсивністю больового синдрому.

Іншими словами, програма «дерева рішень» автоматично визначила, що показник інтенсивності болю в першу чергу потребує оцінки анамнестичних даних щодо раніше подібних епізодів абдомінального болю, що узгоджується з Римськими критеріями IV, відповідно до яких анамнестична тривалість болю повинна становити не менше 2 міс. до встановлення діагнозу. Однак у нашому дослідженні майже у двох третин дітей (64,1 %) даний епізод болю в животі був зареєстрований вперше, у 25,4 % характеризувався виразною інтенсивністю, що ускладнювало встановлення діагнозу ФР і потребувало більш поглибленого обстеження даної групи пацієнтів для виключення органічної патології.

Тим же часом у групі дітей з позитивним анамнезом у 89,6 % випадків переважав абдомінальний біль незначної та помірної інтенсивності, що свідчило на користь функціонального характеру АС.

Для детального розгляду ключових позицій загальна схема алгоритму була сегментована на окремі фрагменти (сегмент А і В), кожний з яких відображає хід послідовного прийняття рішень з кінцевим результатом. Початковим предиктором сегмента А (рис. 3.6) є локалізація болю.

У більшості хворих (42,1 %) біль у животі не мав чіткої локалізації, однак у 18,7 % пацієнтів – локалізувався у правій половині живота. Серед цих хворих кількість дітей з вираженим АС сягала 30,7 %, що потребувало виключення «тривожних» ознак, одним з яких є лихоманка. Саме ця ознака була обрана програмою як наступний аналізований предиктор. Підвищення температури встановлено у 6,2 % хворих, що вказувало на можливий запальний процес в організмі. Відсутність температурної реакції дозволяло припустити ФР.

За наявності ознаки «Лихоманка» на тлі АС вираженої інтенсивності програма рекомендувала аналіз ознаки «Зміни в гемограмі» для виділення термінальних вузлів. Запальні зміни в загальному аналізі крові були виявлені у 2,7 % пацієнтів. Слід зазначити, що показники в термінальних вузлах повністю однорідні, тобто належать до однієї і тієї ж категорії цільової змінної, що свідчить про їх інформативність.

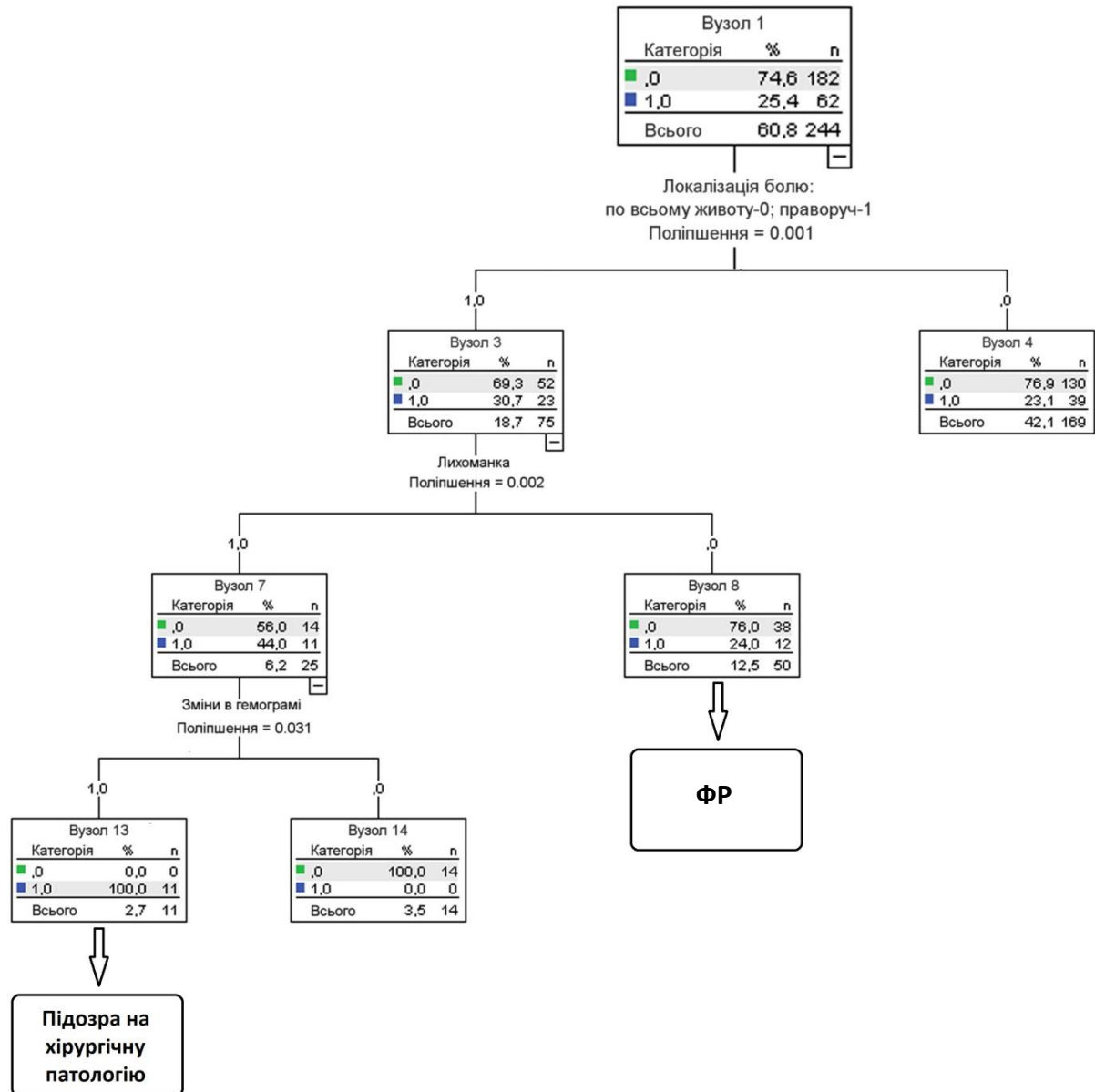


Рис. 3.6 Сегмент А діагностичного алгоритму

Так, у вузлі 13, що відображає дані про пацієнтів з виявленими зрушеннями в гемограмі, в усіх хворих (100 %) абдомінальний біль

характеризувався виразною інтенсивністю, що з більшою ймовірністю свідчило на користь можливої ХП у даної кількості хворих.

Сегмент В (рис. 3.7) відображає дані про пацієнтів з наявністю епізодів абдомінального болю в анамнезі. Вихідним показником в даному сегменті, запропонованим програмою, стала наявність метеоризму, який є одним з провідних проявів ФР, зокрема СПК. Диспептичні явища у вигляді поєднання метеоризму, який встановлений у 10,2 % хворих, і діареї диктують необхідність виключення інфекційної патології. За нашими даними, 3,2 % пацієнтів потребували консультації інфекціоніста і додаткового обстеження в умовах інфекційного стаціонару.

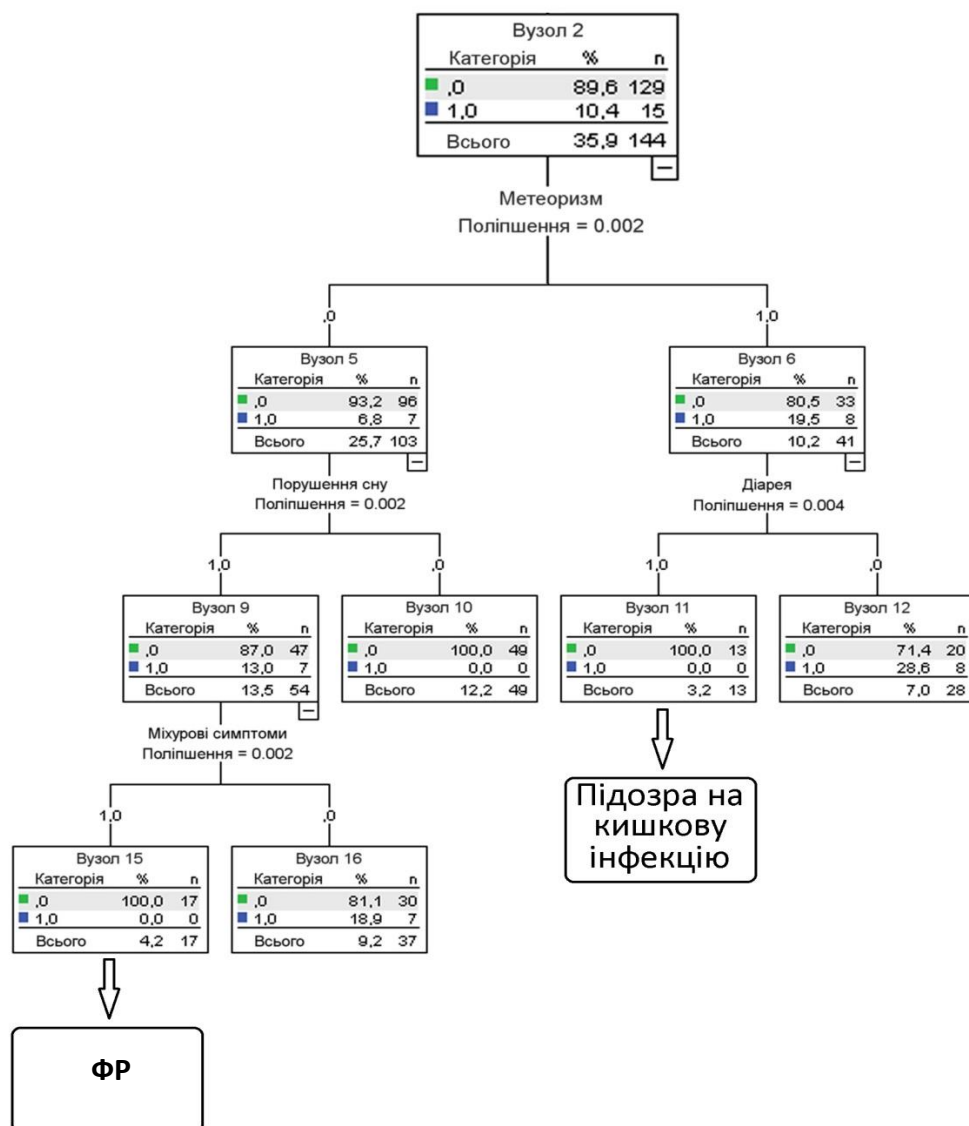


Рис. 3.7 Сегмент В діагностичного алгоритму

Як видно з рис. 3.6, у разі відсутності ознаки «Метеоризм» для подальшого аналізу як предиктор була обрана ознака «Порушення сну». Цю ознаку виявлено у 13,5 % хворих, у більшості з них (87 %) переважав біль у животі помірної інтенсивності. За рекомендаціями Римських критеріїв IV, порушення сну внаслідок абдомінального болю потребує виключення органічної патології.

Водночас, згідно з даними деяких авторів, нічний абдомінальний біль може визначатися у дітей з функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ), зокрема дисфункцією сфінктера Одді [14; 37; 60; 88; 96; 115]. У 4,2 % пацієнтів спостерігалось поєднання нічних пробуджень, зумовлених абдомінальним болем з позитивними міхуровими симптомами при об'єктивному огляді, що свідчило на користь біліарної дисфункції сфінктера Одді. У нашому дослідженні наявність ФРБТ виявлено у 53,6 % дітей, що було підтверджено результатами УЗД органів черевної порожнини з визначенням евакуаторної функції жовчного міхура і тонусу сфінктера Одді.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що алгоритм «ефективної сегментації», отриманий в результаті математичного аналізу безлічі ознак, дозволив відібрати і розподілити за рівнем значущості 9 найбільш важливих діагностичних предикторів (критеріїв) при АС. Ці ознаки збігалися з даними, отриманими при будіванні математичної моделі методом логістичної регресії, тобто підтверджували їхню діагностичну значущість.

Використання запропонованих критеріїв дає можливість врахувати і виключити розвиток можливих патологічних станів, що супроводжуються АС, і оптимізувати діагностику ФР на початковому етапі медичної допомоги.

Висновки до розділу:

1. Ретроспективний аналіз історій хвороб 649 дітей з абдомінальним синдромом виявив превалювання соматичних хворих в 1,6 раза, в яких причиною виникнення цього синдрому виявились функціональні розлади органів травлення, при цьому синтропну патологію було діагностовано у 68,6 % хворих.

2. Проведений аналіз спряженості між клінічними ознаками абдомінального синдрому та відповідною нозологією (ФР або ХП) виявив, що про ФР свідчать: давність захворювання до двох діб ($\chi^2 = 193,1$; $p = 0,0001$), відсутність чіткої локалізації абдомінального болю ($\chi^2 = 129,4$; $p = 0,0001$), помірна інтенсивність абдомінального болю ($\chi^2 = 425,4$; $p = 0,0001$), нормальна або субфебрильна температура ($\chi^2 = 314,1$; $p = 0,0001$), відсутнє або одноразове блювання ($\chi^2 = 184,1$; $p = 0,0001$), відсутність порушення випорожнення, відходження газів ($\chi^2 = 30,5$; $p = 0,0001$) та подразнення очеревини ($\chi^2 = 139,7$; $p = 0,0001$).

3. Отримані дані, за результатами проведення одноваріантної логістичної регресії із використанням відношення шансів (OR), дозволили визначити основні клінічні ознаки у диференційній діагностиці функціональної та органічної патології у дітей з абдомінальним синдромом. За умов синтропії диференційна діагностика ускладнюється через більшу виразність клінічних ознак та схожість із хірургічною патологією. Найбільш високі показники шансів діагностики функціональних розладів органів травлення виявилися при давності захворювання до двох діб (OR 7,9; ДІ 4,9÷12,6); наявності помірної інтенсивності абдомінального болю (OR 103,2; ДІ 58,8÷181,1) без чіткої локалізації (OR 7,3; ДІ 5,1÷10,5); нормальної або субфебрильної температурної реакції (OR 29,0; ДІ 18,2÷46,4); відсутності подразнення очеревини (OR 26,7; ДІ 12,9÷55,6).

4. Створена за допомогою бінарної мультिवаріантної логістичної регресії математична модель із визначенням кількісної оцінки кожної клінічної ознаки та їх поєднання дозволило з використанням відповідних коефіцієнтів доступно та вірогідно (95,8 % – чутливість тесту; 89,1 % – специфічність тесту) провести диференційну діагностику між функціональними порушеннями та хірургічною патологією кишечника на етапі первинної ланки медичної допомоги.

5. Застосування запропонованої методики з інтегральною оцінкою клінічних ознак значно прискорює діагностику, насамперед функціональної

патології кишечника, та дозволяє швидше прийняти рішення стосовно обсягу додаткового обстеження та лікувальної тактики лікарем первинного контакту.

б. Створений за методом дерев класифікації (ефективної сегментації) алгоритм дозволяє в стислі терміни провести диференційну діагностику АС у дітей за 9 клінічними ознаками: інтенсивність, локалізація, епізоди абдомінального болю в анамнезі, метеоризм, діарея, лихоманка, порушення сну, міхурові симптоми, зміни в гемограмі, – що важливо для надання своєчасної медичної допомоги та подальшого ведення цих хворих. Слід зазначити, що розроблений алгоритм являє собою наочну схему, яку зручно використовувати в повсякденній клінічній практиці лікаря.

Отримані результати знайшли відображення у таких роботах:

– Оптимизация ранней диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с применением метода эффективной сегментации / Т. В. Стоева, О. В. Джагиашвили, М. Г. Мельниченко, М. В. Федин. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. № 3. С. 387–395.

– Dzhagiashvili O. V., Stoieva T. V., Dragomiretska O. I. Determination of the clinical and prognostic significance of abdominal syndrome in children with syntropic functional gastrointestinal disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. № 8 (10). P. 443–450.

– Дифференциальная диагностика острого абдоминального синдрома у детей / Т. В. Стоева, О. В. Джагиашвили, М. Г. Мельниченко, В. В. Антонюк, Л. Б. Элий. *Актуальные вопросы детской хирургии: материалы VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Гомель, 25–26 мая 2017 г.)*. Гомель, 2017. С. 144–146.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ

У розділі представлено результати обстеження дітей з ФРОТ. Подано особливості структури синтропних функціональних розладів з урахуванням віку дітей. Визначено характеристики провідних клінічних ознак в умовах синтропії. Проаналізовано інформативність лабораторних та візуалізуючих методів діагностики при синтропних ФРОТ.

4.1 Вікові особливості структури синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей

Після проведення диференційної діагностики та визначення інформативності провідних клінічних ознак АС у дітей нами було встановлено особливості перебігу ФРОТ (n=401) та їх характеристик за умов синтропії (n=275). Відповідно до отриманих даних, у 278 ((69,3±2,3) %) хворих був діагностований клінічний варіант СПК з переважанням абдомінального дискомфорту та метеоризму, у 90 ((22,4±2,1) %) дітей – варіант СПК з переважанням запору, у решти пацієнтів – 33 ((8,2±1,4) %) – з переважанням діареї.

Для проведення подальшого аналізу всі діти з функціональними розладами органів травлення були поділені на три вікові групи: I група – діти віком до 6 років – 62 ((15,5±1,8) %) хворих, II – від 6 до 12 – 159 ((39,6±2,4) %) дітей, III – від 12 до 18 років – 180 ((44,9±2,5) %) пацієнтів (рис. 4.1).

Як видно з рис. 4.1, розподіл дітей за віком дозволив визначити деякі особливості. Так, найменша кількість хворих була встановлена в молодшій віковій групі – (15,5±1,8) %. Згідно з анамнестичними даними, причиною больового абдомінального синдрому в молодшій віковій групі, можливо, був аліментарний фактор на тлі загальної морфофункціональної незрілості органів травлення. Значне збільшення хворих у другій віковій групі (6–12 років)

відображає суттєві зміни в характері та якості харчування, різноманітні психофізичні навантаження у школі та ін. Слід зазначити, що старша вікова група (12–18 років) становила майже половину від обстежених дітей – $(44,9 \pm 2,5)$ %. Чисельність цієї групи зумовлена, з одного боку, впливом ендогенних факторів (гетерохронія, диспропорція росту, гормональні зміни), а з другого – зростаючою дією екзогенних факторів (психосоматичний фактор, погрішності харчування, зменшення батьківського контролю, шкідливі звички).

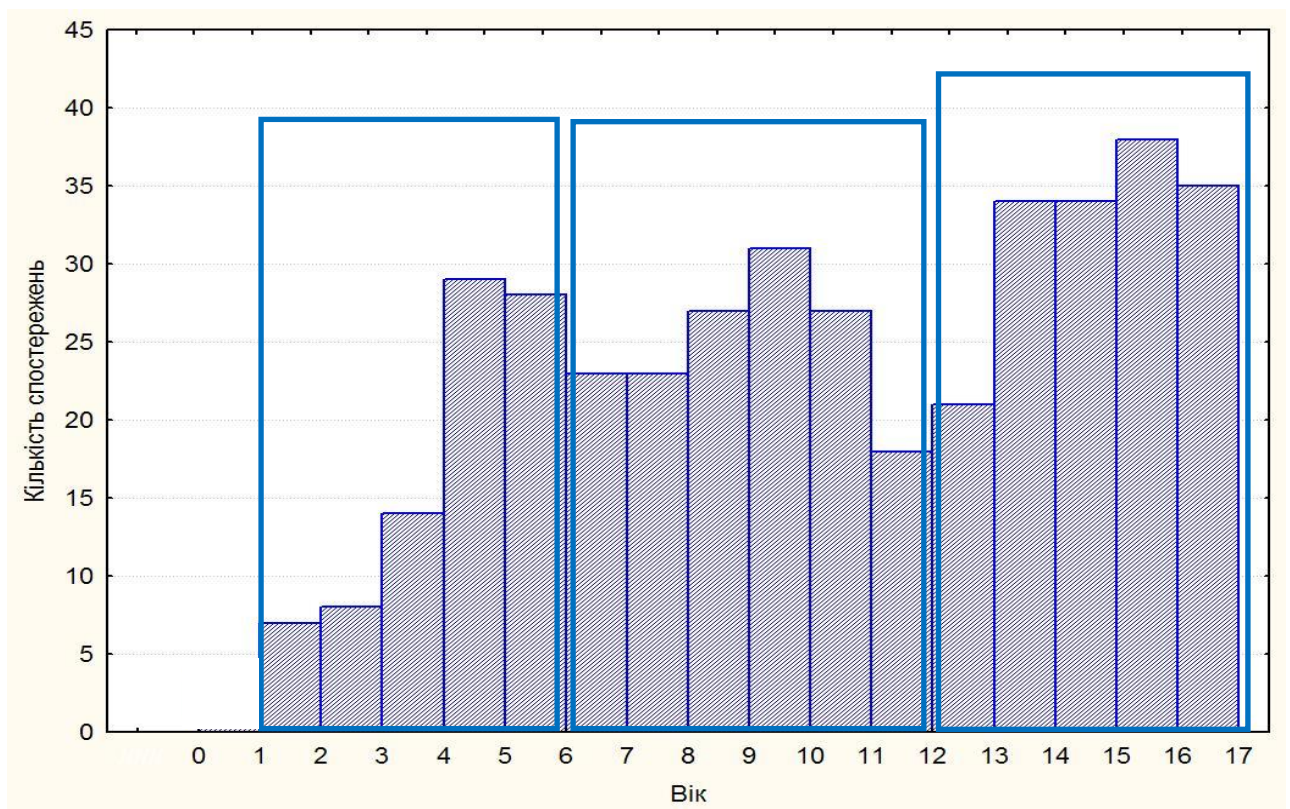


Рис. 4.1 Кількість госпіталізованих дітей з функціональними розладами органів травлення в залежності від віку (зонально відмічені вікові категорії хворих)

Після проведення клініко-лабораторного та інструментального обстеження у більшості пацієнтів з ФРОТ (275; 68,6 %), крім СПК, була виявлена синтропна патологія органів травлення [27; 106]. У решти дітей (126; 31,4 %) синтропних порушень не виявлено (табл. 4.1).

Як видно з наведених у табл. 4.1 даних, синтропні ФРОТ встановлено у більшості хворих у всіх вікових групах (59,7; 69,2; 71,1 %), але з переважанням

дітей із синтропією в старшій віковій групі (128; 71,1 %), що пов'язано з впливом аліментарного, психологічного, соціального навантаження у підлітків.

Таблиця 4.1

**Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення
за віковими групами**

Вікові групи	Функціональні розлади органів травлення			
	Синтропні ФРОТ		Ізольовані ФРОТ	
	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	37	59,7±6,2	25	40,3±6,2
II (n=159)	110	69,2±3,7	49	30,8±3,7
III (n=180)	128	71,1±3,4	52	28,9±3,4
Усього	275	68,6	126	31,4

За структурою синтропна патологія в обстежених дітей була представлена поєднанням СПК (K58.0) із ФРБТ (K82.8) у 199 (72,4 %) обстежених, функціональними розладами підшлункової залози (панкреатопатія – K86.9) – у 127 (46,2 %), функціональною диспепсією (K30) – у 123 (44,7 %) хворих, гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР) (K21.9) – у 55 (20,0 %) дітей, синдромом циклічного блювання (R11) – у 27 (9,8 %) пацієнтів (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Структура синтропної патології у дітей з функціональними розладами
органів травлення, %**

Синтропна патологія	Вікові групи			p I–II	p I–III	p II–III
	I (n=62)	II (n=159)	III (n=180)			
СПК + ФРБТ	33,9±6,0	39,6±3,9	63,9±3,6	>0,05	<0,05	<0,05
СПК + панкреатопатія	17,7±4,8	32,1±3,7	36,1±3,6	<0,05	<0,05	>0,05
СПК + функціональна диспепсія	11,3±4,0	24,5±3,4	42,8±3,7	<0,05	<0,05	<0,05
СПК + ГЕР	8,1±3,5	8,8±2,2	20,0±3,0	>0,05	<0,05	<0,05
СПК + синдром циклічного блювання	14,5±4,5	6,9±2,0	3,9±1,4	>0,05	<0,05	>0,05

Як свідчать дані табл. 4.2, ФРБТ у дітей молодшої вікової групи спостерігались майже у кожній третій дитині з СПК (33,9 %), тимчасом як у

дітей старшого віку вони реєструвались вже у 2/3 пацієнтів (63,9 %), що за відношенням шансів (OR) становило 3,5 (ДІ 1,9÷6,3). Збільшення кількості цих дітей, можливо, пов'язане з дисбалансом адаптивних можливостей жовчного міхура і зниженням його моторної та секреторної функції на фоні порушень у характері та режимі харчування. У 125 (45,5 %) хворих ФРБТ асоціювались з аномаліями жовчного міхура (перегин), що призводило до порушення пасажу жовчі та змін його скоротливої функції (гіпо- або гіперкінезії).

Аномалії жовчного міхура (перегин) дещо частіше виявлялися у дітей I та II вікових груп (37,1; 31,4 %) в порівнянні з дітьми старшого віку (28,9 %), що пов'язано з диспропорцією росту – відносно збільшеним розміром внутрішніх органів по відношенню до довжини тіла, характерною для цього вікового періоду.

Наступною за частотою виявлення синтропною патологією у дітей з СПК встановлено функціональні порушення підшлункової залози (панкреатопатію) у 46,2 % усіх обстежених, що характеризувались відносною недостатністю її екзокринної функції. За отриманими даними ці порушення вірогідно частіше виявлялись у дітей II та III вікових груп порівняно з I – 32,1 % (OR 2,2; ДІ 1,1÷4,6) та 36,1 % (OR 2,6; ДІ 1,3÷5,4) відповідно.

Функціональну диспепсію визначено у 123 (44,7 %) пацієнтів. Відомо, що функціональна диспепсія має спільні патогенетичні механізми з СПК, які проявляються, насамперед, порушенням рухової функції ШКТ і вісцеральною гіперчутливістю. Як видно з даних наведеної табл. 4.2, діагностування функціональної диспепсії було характерно переважно для дітей старшого віку, в яких вона встановлена у 42,8 %. У пацієнтів молодшого віку функціональна диспепсія визначена тільки у 11,3 % дітей. За відношенням шансів діагностування цього розладу спостерігалось майже у 6 разів частіше серед дітей III вікової групи (OR 5,9; ДІ 2,5÷13,6) та в 2,2 разу частіше в пацієнтів II, ніж у дітей I вікової групи.

Майже у половини дітей з функціональною диспепсією (55; 44,7 %) ендоскопічно був діагностований гастроезофагеальний рефлюкс. При цьому

визначено вірогідне превалювання хворих з гастроезофагеальним рефлюксом в III віковій групі: утричі більше за дітей I вікової групи (OR 2,9; ДІ 1,1÷7,6) та у 2,6 разу більше за дітей II вікової групи (ДІ 1,1÷7,6). Вочевидь, це пов'язане з порушенням нервової регуляції травного тракту, чому сприяють психофізичні напруження, стомлення та стрес, аліментарний фактор, що призводить до зміни тону та моторики верхніх відділів травного тракту, а також виникнення вісцеральної гіперчутливості.

У решти дітей з СПК за клініко-анамнестичними даними встановлено синдром циклічного блювання (27; 9,8 %). Як видно з табл. 4.2, цей розлад удвічі частіше визначався в дітей молодшого віку порівняно з II групою та статистично вірогідно у 4,2 разу – із старшою (OR 4,2; ДІ 1,5÷11,8) віковою групою. Отримані результати збігаються з даними інших дослідників, що пов'язано з незрілістю нервового апарату травного тракту [168; 191; 192; 230].

У ході дослідження було вивчено давність захворювання до звернення у стаціонар (табл. 4.3). Відповідно до Римських критеріїв IV перегляду, скарги на болі в животі повинні спостерігатися не менше 2 міс. до встановлення діагнозу.

При цьому в нашому дослідженні майже у двох третин дітей ((64,1±2,4) %) біль у животі був зареєстрований вперше і для більшості хворих за тривалістю не перевищував 3 діб, що ускладнювало встановлення діагнозу ФРОТ і потребувало більш поглибленого обстеження даної групи пацієнтів для виключення органічної патології.

Таблиця 4.3

**Давність абдомінального синдрому при функціональних розладах
у дітей різних вікових груп**

Вікова група	Тривалість абдомінального синдрому					
	1 доба		2 доби		3 доби	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	51	82,3±4,8	9	14,5±4,5	2	3,2±2,2
II (n=159)	130	81,8±3,1	21	13,2±2,7	8	5,0±1,7
III (n=180)	138	76,7±3,2	25	13,9±2,6	17	9,4±2,2
Усього (n=401)	319	79,6±2,0	55	13,7±1,7	27	6,7±1,2

Як свідчать дані табл. 4.3, термін госпіталізації дещо відрізнявся в залежності від віку хворих. Так, більше 82,0 % дітей I вікової групи були госпіталізовані в першу добу захворювання, на третю добу було госпіталізовано тільки 3 % хворих. Таке співвідношення зумовлене гіперреакцією організму у молодшому віці на будь-яку агресію. Серед дітей III вікової групи на третю добу захворювання було госпіталізовано утричі більше ($(9,4 \pm 2,2) \%$).

Загалом, практично ($(79,6 \pm 2,0) \%$) дітей усіх вікових груп було госпіталізовано в першу добу за наявності АС. На другу добу госпіталізовано кожну сьому дитину ($(13,7 \pm 1,7) \%$), а на третю – удвічі менше ($(6,7 \pm 1,2) \%$).

Проведений нами аналіз сезонності захворювання показав збільшення госпіталізації у весняні та осінні місяці, що, на наш погляд, пов'язано з дисбалансом вегетативної нервової системи, зміною раціону харчування, дією інфекційних агентів, що призводить до зниження реактивності організму (рис. 4.2).

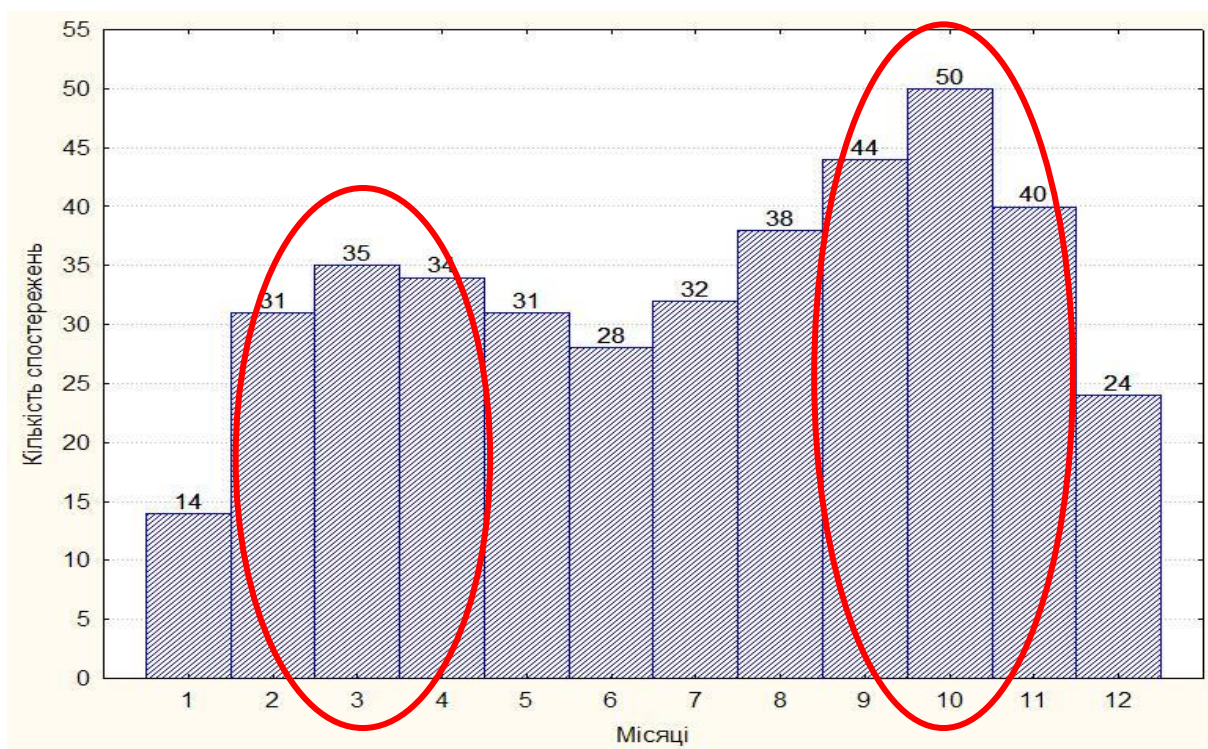


Рис. 4.2 Кількість госпіталізованих дітей з функціональними розладами органів травлення в залежності від сезону (зонально представлено місяці з найбільшою кількістю хворих)

Згідно з отриманими даними, більшу кількість хворих молодшої групи госпіталізовано у стаціонар з ФРОТ у травні (7; 11,3 %), що, на нашу думку, крім впливу зазначених причин, пояснюється аліментарним фактором харчування (сезонна зміна раціону).

Для дітей шкільного віку найбільша частота ФРОТ відзначена восени – у II віковій групі у вересні (23; 14,5 %), у III – у жовтні (23; 12,8 %), що збігалось з початком навчального року, впливом психосоматичного фактора, зниженням реактивності організму та, як наслідок, підвищенням ризику інфекційних захворювань.

4.2 Особливості клінічного перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей різного віку

З огляду на те, що абдомінальний біль був головною скаргою в усіх госпіталізованих дітей (див. підрозділ 4.1), визначенню його характеристик приділяли особливу увагу [28; 82; 90]. Нашим дослідженням було встановлено, що у (70,1±2,3) % пацієнтів біль у животі не мав чіткої локалізації, проте у третини ((29,9±2,3) %) дітей визначався у правій половині живота (табл. 4.4), що потребувало більш поглибленого обстеження цієї групи хворих з метою виключення хірургічної патології, насамперед ГА.

Таблиця 4.4

Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення в залежності від локалізації абдомінального болю

Вікова група	Локалізація абдомінального болю			
	По всьому животу		Праворуч	
	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	42	67,7±5,9	20	32,3±5,9
II (n=159)	110	69,2±3,7	49	30,8±3,7
III (n=180)	129	71,7±3,4	51	28,3±3,4
Усього (n=401)	281	70,1±2,3	120	29,9±2,3

Так, як видно з табл. 4.4, у 2/3 дітей усіх вікових груп (67,7; 69,2; 71,7 %), самостійний та провокований абдомінальний біль визначався по всьому животу

без чіткої локалізації. Тільки у кожній третій дитині біль локалізувався у правій здухвинній ділянці. Таке співвідношення локалізації болю спостерігалось серед усіх вікових груп (32,3; 30,8; 28,3 %).

Таким чином, як свідчать дані табл. 4.4, у середньому головна клінічна ознака – самостійний та провокований біль по всьому животу без чіткої локалізації – серед обстежених дітей спостерігалась утричі частіше (70,1 %), ніж у правій здухвинній ділянці (29,9 %).

Наступною характеристикою абдомінального болю, яку з'ясували у дітей з ФРОТ, була його інтенсивність (табл. 4.5). У дітей молодшої групи біль був переважно незначним або помірної інтенсивності (43,5; 51,6 %) і тільки у 4,8 % визначався виражений абдомінальний біль. У старших дітей співвідношення інтенсивності болю змінювалося за рахунок помірної інтенсивності.

Таблиця 4.5

**Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення
за інтенсивністю абдомінального болю**

Вікова група	Інтенсивність абдомінального болю					
	Незначний		Помірний		Інтенсивний	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	27	43,5±6,3*	32	51,6±6,3	3	4,8±2,7
II (n=159)	54	34,0±3,8	97	61,0±3,9	8	5,0±1,7
III (n=180)	48	26,7±3,3	122	67,8±3,5*	10	5,6±1,7
Усього (n=401)	129	32,2±2,3	251	62,6±2,4	21	5,2±1,1

Примітка. * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між I та III віковими групами.

Так, у дітей II вікової групи помірний біль виявлявся майже удвічі частіше (97; 61,0 %), ніж незначний біль (54; 34,0 %), тимчасом як у старшій віковій групі помірний біль вже визначався у 2,5 рази частіше, ніж незначний (26,7 проти 67,8 %).

При порівнянні показників інтенсивності абдомінального болю між молодшою та старшою віковими групами виявились вірогідні відмінності: незначний біль вірогідно переважав у молодшій віковій групі ($\chi^2 = 6,2$;

$p = 0,01$), тимчасом як помірний біль вірогідно частіше визначався у дітей старшого віку ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$).

Отже, як свідчать дані табл. 4.5, що старшими були діти за віком, то більшим за інтенсивністю був абдомінальний біль. Виразна інтенсивність болю також зростала в залежності від віку: у молодших дітей інтенсивний біль був у 4,8 % випадків, у дітей старшої вікової групи – у 5,6 %.

Згідно з отриманими даними, наведеними у табл. 4.5, у більшості хворих ((62,6±2,4) %) абдомінальний біль, як самостійний так і провокований, характеризувався переважно помірною інтенсивністю, що свідчило на користь ФРОТ і тільки у (5,2±1,1) % пацієнтів був виражений біль у животі, при цьому за наявності виразного абдомінального болю у пацієнтів було діагностовано синтропні ФРБТ. Таке співвідношення зберігалось практично в усіх вікових групах, однак майже у половини дітей молодшого віку ((43,5±6,3) %) абдомінальний біль визначався як незначний, що можливо пов'язано з особливостями його сприйняття та труднощами з'ясування скарг в даному віковому періоді.

Наступна ознака, яку аналізували у пацієнтів із ФРОТ, була наявність диспептичних явищ у вигляді блювання та порушення випорожнення і відходження газів.

Таблиця 4.6

**Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення
за наявності блювання**

Вікова група	Немає		Одноразове блювання		Повторне блювання	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	34	54,8±6,3	19	30,6±5,9	9	14,5±4,5
II (n=159)	92	57,9±3,9	44	27,7±3,5	23	14,5±2,8
III (n=180)	125	69,4±3,4*	37	20,6±3,0	18	10,0±2,2
Усього (n=401)	251	62,6±2,4	100	24,9±2,2	50	12,5±1,7

Примітка. * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між I та III віковими групами.

Як свідчать дані, представлені у табл. 4.6, супутні диспептичні явища з боку верхніх відділів травного тракту на фоні болю були найбільш виражені у дітей дошкільного і молодшого шкільного віку. Так, у пацієнтів молодшої вікової групи одноразове блювання визначалось у кожній третій дитини ($30,6 \pm 5,9$ %), тимчасом як у хворих старшого віку – тільки у кожній п'ятій ($(20,6 \pm 3,0)$ %). Повторне блювання також превалювало у дітей I та II вікових груп та визначалось у кожній сьомій дитини ($(14,5 \pm 4,5)$ %), у пацієнтів III вікової групи – у кожній десятій дитини ($(10,0 \pm 2,2)$ %).

За отриманими даними, блювання було відсутнє практично у половини хворих ($(54,8 \pm 6,3)$ %) I вікової групи, а у пацієнтів III вікової групи – більш ніж у 2/3 дітей ($(69,4 \pm 3,4)$ %). При цьому проведеним аналізом встановлено вірогідну різницю за відсутністю блювання між пацієнтами молодшої та старшої вікових груп ($\chi^2 = 4,4$; $p = 0,04$).

Слід відмітити, що у 9 пацієнтів молодшого віку із визначеним повторним блюванням за клініко-анамнестичними даними був діагностований синдром циклічного блювання. У 23 (14,5 %) дітей II та 18 (10,0 %) дітей III вікової групи диспептичні прояви з боку верхніх відділів травного тракту асоціювались із наявністю, за даними УЗД, ФРБТ, а саме з гіперфункцією жовчного міхура та спазмом сфінктера Одді, що призводило до повторного блювання.

Порушення випорожнення серед обстежених спостерігалось у 123 (30,7 %) пацієнтів, що становило третину від всіх дітей з ФРОТ. Проте, як видно з наведених в табл. 4.7 даних, виявились суттєві відмінності між характером порушень кишкової моторики та віком пацієнтів.

Так, у дітей молодшої групи визначено превалювання діареї, що реєструвалась майже у кожного п'ятого хворого ($(19,4 \pm 5,0)$ %), тимчасом як у дітей старшого віку схильність до послаблення випорожнення визначено тільки у $(4,4 \pm 1,5)$ % обстежених, що встановило вірогідну різницю за наявністю діареї між цими групами ($\chi^2 = 11,6$; $p = 0,0002$). Схильність до запору, навпаки, переважала у дітей II вікової групи та була відмічена у третини пацієнтів

((29,6±3,6) %), що, можливо, пов'язано зі зміною в якості та режимі харчування, стресовим впливом. При цьому встановлена статистично вірогідний зв'язок між наявністю запору та віком хворих ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,005$). За відсутністю порушень випорожнення в досліджуваних групах також визначено вірогідні відмінності за віком: найменша кількість хворих виявилась у II віковій групі ((62,3±3,8) %), а у III віковій групі ці симптоми були відсутні у більшості хворих – (75,6±3,2) % ($\chi^2 = 7,0$; $p = 0,008$).

Таблиця 4.7

**Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення
за порушенням випорожнення**

Вікова група	Порушення випорожнення					
	Немає		Запор		Діарея	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	43	69,4±5,9	7	11,3±4,0	12	19,4±5,0***
II (n=159)	99	62,3±3,8	47	29,6±3,6**	13	8,2±2,2
III (n=180)	136	75,6±3,2*	36	20,0±3,0	8	4,4±1,5
Усього (n=401)	278	69,3±2,3	90	22,4±2,1	33	8,2±1,4

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) між III та II віковими групами.
2. ** – між II та I віковими групами.
3. *** – між I та III віковими групами.

Крім того, важливо зазначити, що у 86 (21,4 %) дітей із виявленими моторними порушеннями з боку ШКТ та за їхньої відсутності при об'єктивному обстеженні виявлено здуття живота, що було проявом метеоризму.

Подальше об'єктивне обстеження дітей з ФРОТ за наявності абдомінального болю передбачало виявлення симптомів подразнення очеревини та визначення “*defense musculare*”. Виявлення цих симптомів дуже важливе у диференційній діагностиці соматичної та хірургічної патології органів черевної порожнини (табл. 4.8). У дітей “*defense musculare*” найчастіше

буває у вигляді «тістоподібної» консистенції за умов морфофункціональної незрілості передньої черевної стінки.

Таблиця 4.8

**Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення
за наявністю симптомів “*defense musculare*” та подразнення очеревини**

Вікова група	“ <i>defense musculare</i> ”		Подразнення очеревини		Поєднання ознак	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	17	27,4±5,7	30	48,4±6,3	13	21,0±5,2
II (n=159)	44	27,7±3,5	87	54,7±3,9	33	21,0±3,2
III (n=180)	39	21,7±3,1	95	52,8±3,7	34	18,9±2,9
Усього	100	24,9±2,2	212	52,9±2,5	80	20,0±2,0

Як видно з даних табл. 4.8, при фізикальному огляді “*defense musculare*” був встановлений майже у кожній третій дитини молодшої та середньої вікових груп (27,4; 27,7 %), тимчасом як у пацієнтів старшого віку цей симптом був визначений у кожного п’ятого хворого (21,7 %).

Симптоми подразнення очеревини були виявлені у половини дітей всіх вікових груп (48,4; 54,7; 52,8 %), що, можливо, пов’язане з наявністю метеоризму, перерозтягнутими петлями кишок, підвищенням внутрішньокишкового тиску та, як наслідок, набряком очеревини за рахунок вікових особливостей, а також реакцією пацієнта на ці симптоми.

У 20,0 % обстежених дітей було визначено поєднання так званих тривожних ознак – “*defense musculare*” та подразнення очеревини (див. табл. 4.8), при цьому відмічено незначне переважання хворих молодшого віку із виявленими ознаками (21,0 проти 18,9 %), що потребувало виключення ХП у цих хворих, насамперед ГА. Проте поєднання зазначених симптомів у обстежених пацієнтів не супроводжувалось локальним абдомінальним болем, якій не мав чіткої локалізації, також не було виявлено запальних змін з боку загальної гемограми, що підтверджувало відсутність хірургічних захворювань органів черевної порожнини та свідчило тільки про функціональні розлади травного тракту.

Загальна температурна реакція при надходженні в стаціонар в обстежених хворих у залежності від віку дитини була різною. Підвищення температури тіла в основному визначено у дітей I вікової групи, а саме у 56,5 % пацієнтів встановлено підвищення температури до субфебрильних цифр, у 8,1 % – гіпертермію (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення
за температурною реакцією, °С**

Вікова група	Загальна температура тіла					
	≤ 36,9		≤ 37,5		≥ 37,5	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=62)	22	35,5±6,1	35	56,5±6,3*	5	8,1±3,5
II (n=159)	69	43,4±3,9	78	49,1±4,0	12	7,5±2,1
III (n=180)	95	52,8±3,7*	74	41,1±3,7	11	6,1±1,8
Усього (n=401)	186	46,4±2,4	187	46,6±2,5	28	7,0±1,3

Примітка. * – відмінності вірогідні між I та III віковими групами.

Проведеним аналізом встановлена вірогідна різниця між показниками нормальної та субфебрильної температури в обстежених дітей у залежності від віку. Так, як видно з представлених в табл. 4.9 даних, половина хворих старшої вікової групи ((52,8±3,7) %) мали нормальну температуру тіла на відміну від хворих молодшої вікової групи, в яких нормальні показники відмічено у третини пацієнтів – (35,5±6,1) % ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,02$). За показниками субфебрильної температури також визначено вірогідні відмінності між I та III віковими групами: пацієнтів молодшого віку із субфебрильною температурою виявлено вірогідно більше ((56,5±6,3) %), ніж дітей старшого віку – (41,1±3,7) % ($\chi^2 = 4,4$; $p = 0,04$).

У цілому, за отриманими даними майже у половини хворих (46,4 %), температура тіла при надходженні до стаціонару була нормальною, у 46,6 % дітей мала субфебрильні значення і тільки у 7,0 % дітей відзначалася гіпертермія.

Передусім, температурна реакція може свідчити про наявність запального процесу в організмі, що потребує виключення хірургічних та інфекційних захворювань. Проте в жодному випадку така патологія не підтвердилась.

Вочевидь, підвищення температури в молодшій віковій групі пояснюється віковими морфофункціональними особливостями гіперреакції організму на будь-яку агресію внаслідок незрілості нервової системи і терморегуляції відповідно.

Відносно терміну перебування дітей у стаціонарі було встановлено, що тривалість госпіталізації була вищою у дітей молодшої вікової групи (4,7 ліжко-днів), що, можливо, пов'язане з більш виразними клінічними ознаками через загальну морфофункціональну незрілість організму, необхідністю додаткового поглибленого обстеження хворих для визначення вродженої патології травного тракту. За отриманими даними, діти інших вікових груп перебували у стаціонарі до двох днів з подальшим переведенням на амбулаторний нагляд.

У цілому, як показали результати проведеного аналізу клінічних ознак у дітей з ФРОТ, у I віковій групі виявлені симптоми залежали від анатомо-морфофункціональних особливостей, а саме: у 2/3 хворих (67,7 %) переважав абдомінальний біль по всьому животу, переважно був помірним і тільки у 4,8 % – інтенсивний; одноразове блювання відмічено у кожній третій дитині (30,6 %), а повторне – тільки у кожній сьомій (14,5 %); порушення випорожнення траплялося у кожного третього хворого, з них діарея – у 19,4 %, а запор – тільки у 11,3 %; поєднання «тривожних ознак» (*“defense musculare”* та подразнення очеревини) визначалося у кожній п'ятій дитині (21,0 %); підвищення загальної температури було у 2/3 дітей (субфебрилітет – 56,6 %; гіпертермія – 8,1 %). Вищевикладені ознаки у цієї групи дітей зумовлені дискоординацією моторно-евакуаторної функції ШКТ та свідчили про функціональні порушення травної системи.

У II віковій групі також біль у животі чіткої локалізації не мав у 69,2 % дітей, був помірної інтенсивності у 2/3 хворих (61 %); одноразове блювання

виявлялося рідше, ніж у I групі (27,7 %), а повторне також у кожної сьомої дитини (14,5 %); на відміну від I групи, запор виявлено у кожного третього хворого (29,6 %), а діарею – тільки у 8,2 %; поєднання «тривожних ознак» теж було у кожної п'ятої дитини (21,0 %), як і в I віковій групі; підвищення загальної температури тіла визначено у 56,5 % ($\leq 37,5$ °C – 49,1 %, $\geq 37,5$ °C – 7,5 %). Вказані ознаки віддзеркалювали наявність функціональних розладів травного тракту та не свідчили про органічну патологію, а можливо, були пов'язані зі зміною в якості та режимі харчування, зростаючим психофізичним навантаженням.

У хворих III вікової групи помірний біль у животі визначався вірогідно частіше за I вікову групу (67,8 %) та був локалізований по всьому животу; блювання було присутнє тільки у кожного третього хворого (20,6 % – одноразове; 10,0 % – повторне); порушення випорожнення тряплялося тільки у кожної четвертої дитини з превалюванням запору у 20,0 %, діарея була тільки у 4,4 %; поєднання «тривожних ознак» також визначено рідше, ніж в I та II вікових групах, і було у 18,9 % пацієнтів; підвищення температури тіла виявлялося менш ніж у половині хворих – 47,2 % у порівнянні з I та II віковими групами.

Таким чином, як показали результати дослідження, прояви ФРОТ у обстежених дітей мали вікові особливості, але взагалі провідною ознакою функціональних порушень травного тракту був самостійний та провокований абдомінальний біль без чіткої локалізації (70,1 %), помірної інтенсивності (62,6 %); супровідними ознаками були одноразове блювання (24,9 %), порушення випорожнення (30,6 %), наявність «тривожних ознак» (20,0 %). Що стосується загальної температури тіла, то підвищення її тільки у половини хворих не свідчило про наявність запалення, а віддзеркалювало реакцію всього організму на стрес – захворювання, яке частіше не потребує спеціальної корекції [29].

4.3 Особливості лабораторно-інструментального обстеження дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення

За результатами проведеного лабораторного обстеження було визначено деякі відмінності у показниках загальної гемограми в обстежених дітей.

За результатами проведеного однофакторного дисперсійного аналізу з використанням критерію Фішера встановлено вірогідну різницю між деякими показниками гемограми та віком хворих.

Таблиця 4.10

Показники загальної гемограми в обстежених дітей (М (SD))*

Показник гемограми	Вікова група			F**	p
	I (n=62)	II (n=159)	III (n=180)		
Гемоглобін, г/л	125,4 (10,8)	131,5 (9,9)	136,8 (12,9)	24,91	0,000
Еритроцити, Т/л	4,3 (0,3)	4,4 (0,3)	4,4 (0,3)	8,35	0,000
Гематокрит	38,0 (4,8)	38,9 (3,3)	40,1 (3,5)	8,61	0,000
Лейкоцити, Г/л	11,7 (4,2)	10,3 (5,3)	9,7 (3,6)	4,98	0,007
Паличкоядерні, %	6,8 (4,7)	6,7 (4,6)	6,4 (4,7)	0,10	0,906
Сегментоядерні, %	53,2 (9,9)	54,4 (12,4)	53,2 (11,1)	0,27	0,766
Лімфоцити, %	28,09 (12,3)	29,50 (11,1)	30,45 (10,5)	0,58	0,559
Моноцити, %	7,47 (3,65)	7,76 (4,36)	8,16 (4,80)	0,35	0,707
Еозинофіли, %	2,0 (1,5)	1,8 (0,9)	2,2 (1,9)	0,47	0,624

Примітки:

- * – середнє значення (стандартне відхилення).
- ** – критерій Фішера.

Так, як свідчать наведені у табл. 4.10 дані, у пацієнтів молодшої вікової групи показники червоної крові виявились дещо нижчими (гемоглобін – 125,4; еритроцити – 4,3), але у межах норми, ніж у старших групах (гемоглобін – 131,5; 136,8; еритроцити – 4,4). При цьому загальний рівень лейкоцитів за середнім значенням у дітей молодшого віку визначився вищим (11,7 Г/л), ніж у пацієнтів старших груп (10,3; 9,7).

У цілому, з представлених в табл. 4.10 даних видно, що за середніми показниками гемограми (М) у обстежуваних дітей усіх вікових груп майже всі значення знаходились в межах норми. Однак середні значення показників білої

крові, а саме лейкоцитів (10,2 (4,5)) та паличкоядерних нейтрофілів (6,5 (4,6)) незначно перевищували норму.

Підвищення лейкоцитів та незначне збільшення паличкоядерних нейтрофілів (6,8; 6,7; 6,4), насамперед, пов'язано із загальною реакцією організму на виникнення агресії (розлади травного тракту).

За результатами проведеного копрологічного дослідження калу патологічні зміни в копрограмі встановлено у 310 (77,3 %) усіх обстежених пацієнтів. Серед патологічних змін переважали ознаки недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози ((57,1±2,8) %) у вигляді стеатореї першого типу за рахунок вмісту нейтрального жиру. Крім того, у (54,2±2,8) % пацієнтів виявлено наявність помірної кількості жирних кислот, перетравленої клітковини ((41,3±2,8) %), м'язових волокон ((27,1±2,5) %). Отримані дані свідчили про зміну моторної та ферментативної активності кишечника і опосередковано – про порушення функціональної активності та чисельності представників різних популяцій резидентної мікробіоти, ферменти яких, як відомо, деградують субстрати набагато ефективніше, ніж ферменти фізіологічні.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили під час госпіталізації всім дітям з АС, що допомагало виявити синтропну патологію при ФРОТ, а також визначити показання до додаткового обстеження та консультації гастроентеролога.

При проведенні УЗД особливу увагу приділяли візуалізації гепатобіліарної системи, оцінювали стан печінки – розміри, форму, контури, стан паренхіми; стан жовчних проток і жовчного міхура, проводили визначення евакуаторної функції жовчного міхура; також оцінювали стан підшлункової залози та її проток, стан кишечника та мезентеріальних лімфатичних вузлів.

При ультразвуковому дослідженні печінки у дітей з повторним блюванням або з синдромом циклічного блювання визначалася специфічна зерниста структура паренхіми з підвищеною ехогенністю як правої, так і лівої

частки. Розміри печінки частіше відповідали віковим, тільки за наявності виразного інтоксикаційного синдрому – збільшувалися (рис. 4.3).

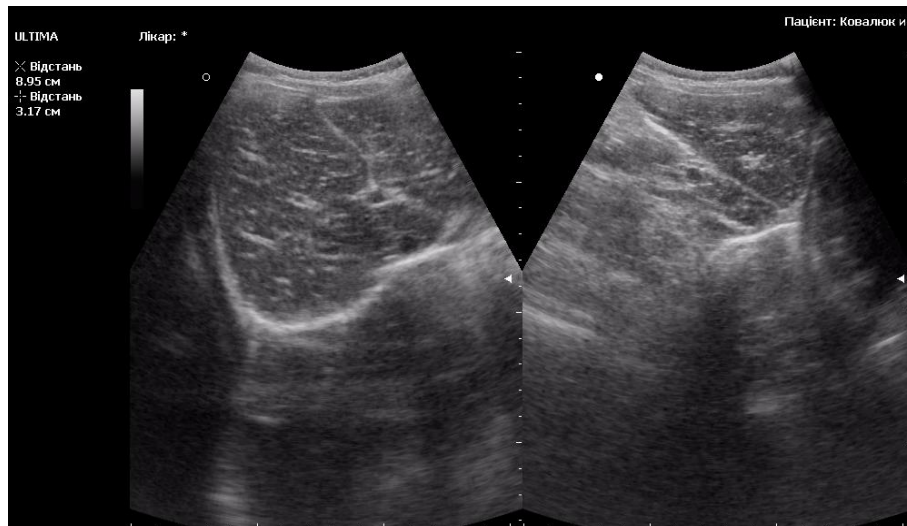


Рис. 4.3 УЗД-грама органів черевної порожнини дівчинки О., 6 років. Неоднорідна зерниста структура печінки. Синдропний функціональний розлад – синдром циклічного блювання

Ультразвукова деформація жовчного міхура в обстежених дітей (114; 23,4 %) була представлена наявністю перегинів, втягнення стінок, які частіше локалізувалися у тілі або шийці (рис. 4.4). За формою жовчний міхур визначався як овоїдний, грушоподібний.



Рис. 4.4 УЗД-грама органів черевної порожнини хлопчика В., 9 років. Жовчний міхур з перегином в шийці. Синдропний функціональний розлад – дисфункція жовчного міхура за гіпокінетичним типом

Такі аномалії визначалися як анатомічні особливості диспропорції росту, але, як відомо, диспропорції призводять до виникнення дисфункції органів, що і було виявлено у вигляді дискінезій жовчного міхура та його проток.

Визначення евакуаторної функції жовчного міхура та тону сфінктера Одді (за результатами протоколів УЗД біліарної системи) демонструвало переважання гіпокінетичного варіанта дисфункції жовчного міхура (84,8 %), а гіперкінетичні форми виявилися лише у 15,2 %. При цьому зниження тону сфінктера Одді діагностовано у 36,9 %, підвищений тонус – у 19,6 %, збережений тонус – у 43,5 % обстежених (рис. 4.5, 4.6).

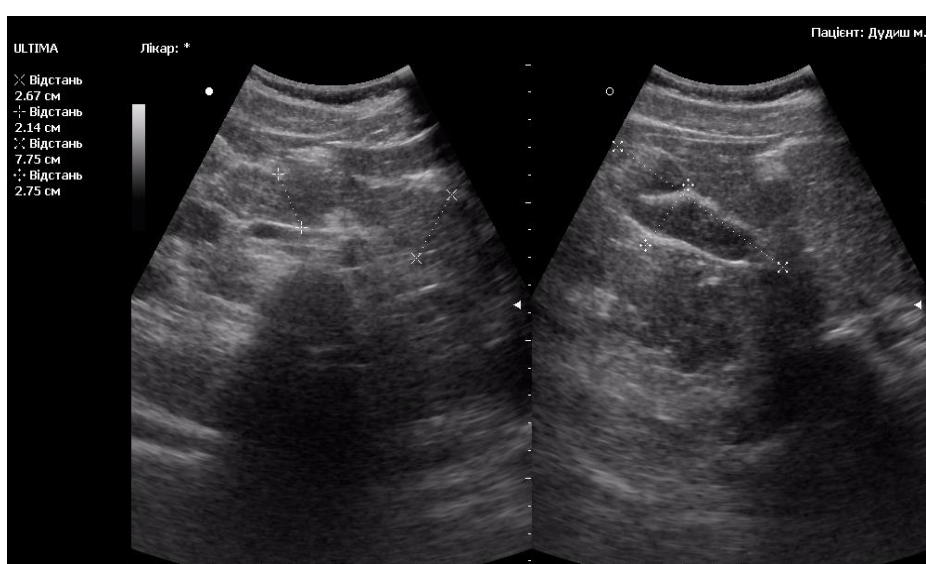


Рис. 4.5 УЗД-грама органів черевної порожнини дівчинки М., 16 років. Збільшений жовчний міхур з перегином в тілі та потовщеною стінкою, ознаки гіпомоторної дисфункції жовчного міхура

З усіх органів, розташованих у черевній порожнині, підшлункова залоза виявляється найменш доступною для дослідження, тому УЗД вважається одним з досить результативних і доступних. Завдяки йому можна оглянути орган у різних проекціях і візуалізувати його.

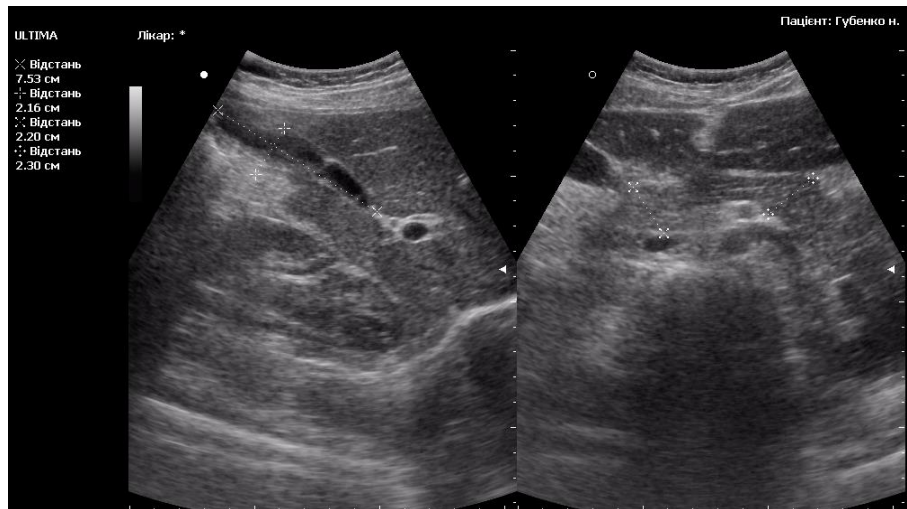


Рис. 4.6 УЗД-грама органів черевної порожнини хлопчика В., 14 років. Спазмований жовчний міхур з перегином в тілі. Ознаки гіпермоторної дисфункції жовчного міхура

При УЗД органів черевної порожнини у дітей з синтропними розладами з боку підшлункової залози у всіх випадках визначалася неоднорідність ехоструктури тканини підшлункової залози, нечіткість контурів, у деяких випадках – незначне збільшення її розмірів (рис. 4.7) внаслідок набряку тканин органних структур.



Рис. 4.7 УЗД-грама органів черевної порожнини хлопчика М., 3 років. Нечіткість контурів підшлункової залози, неоднорідна ехоструктура – панкреатопатія

Таким чином, ультразвукове дослідження допомагало візуалізувати інтраабдомінальні зміни органів черевної порожнини, що підтверджувало синтропний характер ФРОТ у дітей.

Наявність помірного або виразного абдомінального болю у поєднанні із диспепсичними проявами з боку верхніх відділів ШКТ у частини обстежених дітей потребувало проведення езофагогастродуоденоскопії, за результатами якої у 34 (8,5 %) пацієнтів встановлено гастроезофагеальний рефлюкс без ознак езофагіту.

Висновки до розділу:

1. Синтропні функціональні розлади органів травлення встановлено у більшості хворих у всіх вікових групах (59,7; 69,2; 71,1 %), з незначним переважанням дітей з синтропією у старшій віковій групі (128; 71,1 %), що пов'язано із впливом аліментарного, психологічного, соціального навантаження у підлітків.

2. Визначено особливості структури синтропних функціональних розладів органів травлення, провідним розладом в якій виявлено синдром подразненого кишечника, що у дітей старшої вікової групи поєднувався із функціональними розладами біліарного тракту – у 72,4 % (95 % ДІ 67,0÷77,8) та функціональною диспепсією – у 44,7 % (95 % ДІ 38,7÷50,7) ($p=0,02$); у дітей середньої вікової групи – із функціональними розладами підшлункової залози – у 46,2 % (95 % ДІ 40,2÷52,2), а в молодшій групі – із синдромом циклічного блювання – у 9,8 % (95 % ДІ 6,2÷13,4; $p=0,0001$).

3. Виявлено вікові особливості абдомінального синдрому при функціональних розладах органів травлення у дітей: за інтенсивністю незначний абдомінальний біль вірогідно переважав у дітей молодшої вікової групи ($p = 0,01$), тимчасом як помірний вірогідно частіше визначався у дітей старшої вікової групи ($p = 0,02$). Супутні диспептичні явища з боку верхніх відділів травного тракту на фоні болю були найбільш виражені у дітей I вікової

групи ($p = 0,04$). Порухення випорожнення вірогідно частіше реєструвалось у II віковій групі ($p = 0,008$), при цьому у хворих старшого віку визначено схильність до запору, а у дітей I вікової групи – до діареї (0,0002).

4. Виявлено, що в усіх групах удвічі частіше траплялося подразнення очеревини ((52,9±2,5) %), ніж “*defense muscular*” ((24,9±2,2) %; $p=0,0001$), що можна пояснити перерозтягнутими петлями кишок, наявністю метеоризму, підвищенням внутрішньокишкового тиску, реакцією очеревини і реакцією пацієнта на ці симптоми. Відсутність “*defense musculare*” у більшості обстежених хворих ((75,1±2,2) %) свідчило на користь функціонального характеру порушень з боку травного тракту у даної групи пацієнтів.

Отримані результати знайшли відображення в таких роботах:

– Особливості абдомінального синдрому при порушеннях церебро-інтестинальної взаємодії у дітей / О. В. Джагіашвілі, Т. В. Стоєва, Н. Ю. Чумак, Н. Б. Мацюк, С. Г. Стуканова. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 4. С. 40–45.

– Стоєва М. І., Джагіашвілі О. В. Синтропні функціональні порушення травної системи у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених* (Одеса, 22–24 квітня 2015 р.). Одеса, 2015. С. 278.

– Рання діагностика функціональних порушень травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, Л. П. Бас., С. Г. Стуканова. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (Харків, 18 березня 2016 р.). Харків, 2016. С. 160.

– Джагіашвілі О. В., Чумак Н. Ю., Стуканова С. Г. Вікові особливості больового абдомінального синдрому у дітей при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту. *Актуальні питання сучасної медицини: матеріали*

міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених (Харків, 14–15 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 51.

– Джагіашвілі О. В., Прохорова С. В., Стуканова С. Г. Абдомінальний больовий синдром при функціональних порушеннях органів травлення у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених (Одеса, 21–22 квітня 2016 р.)*. Одеса, 2016. С. 134.

– Стоева Т. В., Джагіашвілі О. В., Ларионов А. П. Анализ синтропии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей. *Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Материнство и детство – достижения, проблемы и перспективы: материалы VIII Конгресса педиатров стран СНГ и международной научно-практической конференции (Бишкек, 22–23 сентября 2016 г.)*. Бишкек, 2016. С. 76–77.

РОЗДІЛ 5

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ СИНТРОПНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ У ДІТЕЙ

З огляду на існуючі дані щодо важливості сполучнотканинної дисплазії при захворюваннях травної системи та значущості кишкового мікробіому у розвитку різних дисфункцій ШКТ, що висвітлено у рекомендаціях Римського консенсусу IV, у даному розділі проведено аналіз фенотипічних проявів ДСТ, які були виявлені у третини обстежених хворих (n=127), а також детальне вивчення патогенетичних основ колагенопатії та дослідження мікробіоти за умов синтропних ФРОТ.

5.1 Фенотипічні особливості перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з дисплазією сполучної тканини

Оцінку окремих фенотипічних ознак проводили за допомогою критеріїв діагностики ступеня тяжкості ДСТ Аббакумової Л. М. і співавт. (2010) [31]. Ступінь виразності ДСТ у кожного хворого оцінювали за сумою балів. Усі діти з синтропними ФРОТ за ступенем виразності проявів ДСТ були розподілені на три категорії: якщо сума балів не перевищувала 12, це відповідало легкому ступеню тяжкості ДСТ, сума балів не більше 23 відповідала помірному ступеню тяжкості, 24 бали та більше – виразному (рис. 5.1).

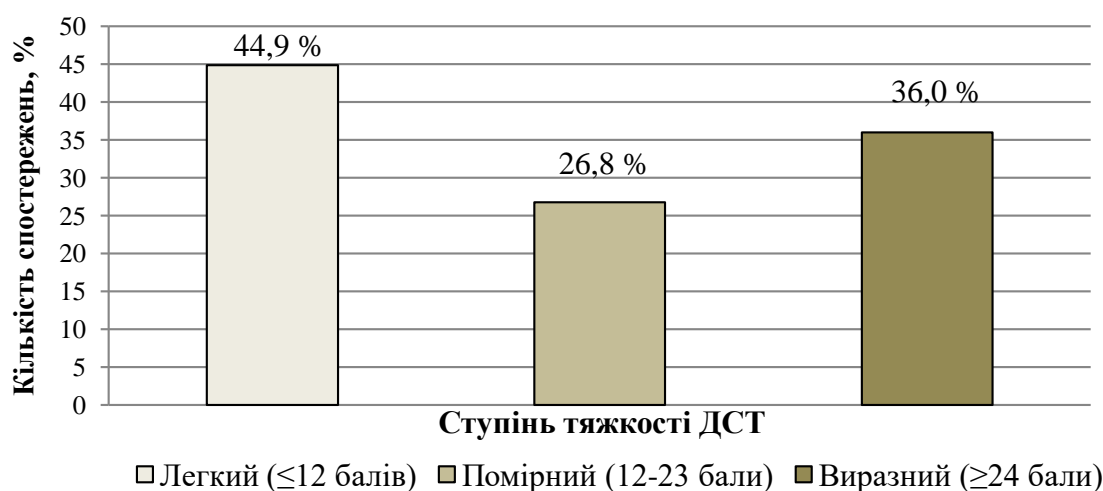


Рис. 5.1 Розподіл дітей з фенотипічними проявами сполучнотканинної дисплазії за ступенем тяжкості

Як видно з рис. 5.1, проведений аналіз фенотипічних ознак ДСТ встановив у 57 (44,9 %) хворих легкий ступінь виразності сполучнотканинної дисплазії, що розглядалося як варіант норми. У 70 (55,1 %) пацієнтів було визначено клінічно значущі прояви, що відповідало помірному та виразному ступеню тяжкості системного залучення сполучної тканини.

У ході дослідження всі пацієнти з клінічно значущими ознаками дисплазії сполучної тканини (більше 12 балів) були поділені на три вікові групи аналогічно розподілу дітей у попередньому розд. 4, що дозволило виявити певні вікові особливості, наведені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення та дисплазією сполучної тканини за гендерно-віковим складом

Вікова група	Хлопчики		Дівчатка		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (1–5 років)	6	8,6±3,4	9	12,9±4,0	15	21,4±4,9
II (6–11 років)	11	15,7±4,3	13	18,6±4,7	24	34,3±5,7
III (12–17 років)	15	21,4±4,9	16	22,9±5,0	31	44,3±5,9*
Усього	32	45,7±6,0	38	54,3±6,0	70	100

Примітка. * – вірогідність вікових відмінностей у дітей I та III вікових груп на рівні $p < 0,05$.

Як видно з представлених у табл. 5.1 даних, суттєвих гендерних відмінностей серед обстежених дітей не відзначено, однак дівчаток було дещо більше – 54,3 %, ніж хлопчиків – 45,7 % ($p > 0,05$).

За отриманими даними, найменшу кількість хворих з ознаками ДСТ зареєстровано в молодшій віковій групі – (21,4±4,9) %, що пояснюється переважною відсутністю маніфестних проявів ДСТ у ранньому віці. В усіх наступних вікових періодах відзначено збільшення кількості хворих з ознаками ДСТ. Так, у другій віковій групі виявлено (34,3±5,7) % таких дітей, що становило понад третину від обстежених пацієнтів. У старшій віковій групі визначено максимальну кількість дітей – (44,3±5,9) %, яка удвічі перевищила

молодшу групу ($p = 0,007$), тобто практично у кожного другого пацієнта старшого шкільного віку з ФРОТ були наявні клінічно значущі ознаки ДСТ.

Надалі нами проведено оцінку ступеня виразності ДСТ за сукупністю фенотипічних проявів з використанням зазначених діагностичних критеріїв у обстежених пацієнтів у залежності від віку, що встановило такі відмінності між досліджуваними віковими групами (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення
в залежності від віку та ступеня виразності дисплазії сполучної тканини**

Ступінь виразності дисплазії сполучної тканини	Вікові групи			p I-II	p I-III	p II-III
	I (n=15), %	II (n=24), %	III (n=31), %			
Помірний (12–23 бали)	73,3±11,4	45,8±10,2	38,7±8,8	>0,05	<0,05	>0,05
Виражений (≥ 24 бали)	26,7±11,4	54,2±10,2	61,3±8,8	>0,05	<0,05	>0,05

Проведеним аналізом встановлено, що у дітей I вікової групи переважали помірні прояви ДСТ, що виявлялися у (73,3±11,4) % пацієнтів. Виразні прояви дисплазії були наявні тільки у чверті пацієнтів цієї групи – (26,7±11,4) %. У II віковій групі хворих з виразними проявами ДСТ виявилось вже значно більше – (54,2±10,2) %, тобто ці ознаки визначалися у кожній другій дитині. У III віковій групі виражений ступінь сполучнотканинної дисплазії визначено більш ніж у половини хворих (61,3±8,8) %, що встановило статистично значущий зв'язок між тяжкістю диспластичних проявів та віком хворих ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$).

Вищевикладене пояснюється прогредієнтністю перебігу ДСТ, що проявляється незначною кількістю та виразністю фенотипічних ознак при народженні, але з роками, в період зростання організму, можливе виявлення нових та посилення вже наявних проявів.

У ході обстеження пацієнтів встановлено частоту окремих фенотипічних ознак ДСТ та визначено їхню клінічну цінність (f), що розраховувалась як

відношення кількості пацієнтів-носіїв ознаки до загальної кількості обстежених дітей (табл. 5.3) [93].

Таблиця 5.3

Частота фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини у дітей з функціональними розладами органів травлення

Фенотипічна ознака	Кількість виявлень		f
	Абс.	%	
1	2	3	4
Гіпермобільність суглобів	62	88,6	0,89
Астенічна статура	58	82,9	0,83
Блідість шкіри	57	81,4	0,81
Зубощелепні аномалії	41	58,6	0,59
Плоскостопість	38	54,3	0,54
Легке виникнення гематом	37	52,9	0,53
Виражений венозний малюнок шкіри	36	51,4	0,51
Блакитні склери	34	48,5	0,49
Гіпереластичність шкіри	33	47,1	0,47
Готичне піднебіння	30	42,9	0,43
Сколіоз	29	41,4	0,41
Легке втиснення груднини	29	41,4	0,41
Слабкість м'язів живота	25	35,7	0,36
Пігментні плями	22	31,4	0,34
Патологія зору	19	27,1	0,27
Кіфоз	19	27,1	0,27
Прирослі вушні мочки	18	25,7	0,26
Натоптень	18	25,7	0,26
Відстовбурчені вушні раковини	17	24,3	0,24
Наявність рубчиків на шкірі	16	22,9	0,23
Асиметрія носової перетинки	15	21,4	0,21
Епікант	15	21,4	0,21
Шкіра, як «замша»	14	20,0	0,2
Плоска грудна клітка	14	20,0	0,2
Гіпертелоризм	13	18,6	0,19
Поперечна посмугованість стоп	13	18,6	0,19
Ніжна шкіра	12	17,1	0,17
Зморшкуватість шкіри	11	15,7	0,16
Широке перенісся	11	15,7	0,16
Розширені капіляри шкіри, телеангіектазії	10	14,3	0,14
Сандалеподібна щілина стопи	10	14,3	0,14
Лійкоподібна деформація грудної клітки	10	14,3	0,14
Сідлоподібний ніс	9	12,9	0,13

Закінчення табл. 5.3

1	2	3	4
Кили	8	11,4	0,11
Неповна синдактилія I та II пальців стопи	5	7,14	0,07
Діастаз прямих м'язів живота	5	7,14	0,07
<i>Hallux valgus</i>	4	5,7	0,06
Порожниста стопа	3	4,3	0,04
Килеподібна грудна клітка	1	1,4	0,01
Клінодактилія мізинців	0	0	0

Як видно з наведеної табл. 5.3, найбільш значущими фенотипічними ознаками ДСТ у дітей з ФРОТ, для яких найбільше значення f дорівнювало $> 0,8$, виявились прояви з боку опорно-рухового апарату та шкіри, а саме: гіпермобільність суглобів ($f = 0,89$), астенична статура ($f = 0,83$), блідість шкіри ($f = 0,81$). Додатковими фенотипічними ознаками ДСТ, для яких значення f коливалось у межах $0,45-0,6$ визначені такі прояви: аномалії зубного ряду та прикусу, плоскостопість, легке виникнення гематом, виражений венозний малюнок шкіри, блакитні склери, підвищена розтяжність шкіри. Фенотипічні ознаки ДСТ, для яких показник f сктановив $< 0,5$, доцільно вважати вторинними та у зв'язку з їхнього рідкістю рутинне визначення цих ознак не є обов'язковим.

Для визначення особливостей фенотипічних проявів сполучнотканинної дисплазії при синтропних ФРОТ усі пацієнти були поділені на дві клінічні групи в залежності від наявності синтропної патології органів травлення: першу групу ($n=31$) утворили пацієнти з ізольованими ФРОТ, а саме СПК, другу групу ($n=39$) – діти з синтропними ФРОТ [30; 205]. Синтропію було представлено нижченаведеними комбінаціями.

При подальшому обстеженні були виявлені відмінності в поширеності окремих фенотипічних ознак та тяжкості проявів ДСТ серед дітей з ізольованими та синтропними ФРОТ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Розподіл дітей досліджуваних груп за наявністю фенотипічних проявів сполучнотканинної дисплазії

Фенотипічна ознака	Синтропні ФРОТ (n=39)		Ізольовані ФРОТ (n=31)		p (χ^2)
	Абс.	%	Абс.	%	
Гіпермобільність суглобів	37	94,9±3,5	25	80,7±7,1	0,063
Астенічна статура	36	92,3±4,3	22	71,0±8,2	0,018
Блідість шкіри	33	84,6±5,8	24	77,4±7,5	0,442
Зубощелепні аномалії	25	64,1±7,7	15	51,6±9,0	0,187
Плоскостопість	24	61,5±7,8	14	45,2±8,9	0,172
Легке виникнення гематом	22	56,4±7,9	15	48,4±9,0	0,504
Виражений венозний малюнок шкіри	24	61,5±7,8	12	38,7±8,8	0,058
Блакитні склери	19	48,7±8,0	15	48,4±9,0	0,978
Гіпереластичність шкіри	23	59,0±7,9	10	32,3±8,4	0,026
Готичне піднебіння	16	41,0±7,9	14	45,2±8,9	0,728
Сколіоз	21	53,9±8,0	8	25,8±7,9	0,018
Легке втиснення груднини	18	46,2±8,0	11	35,5±8,6	0,368
Слабкість м'язів живота	18	46,2±8,0	7	22,6±7,5	0,041

Як видно з наведених у табл. 5.4 даних, основними фенотипічними ознаками ДСТ, які траплялися у більшості хворих в групах як із синтропними, так і з ізольованими ФРОТ, виявились гіпермобільність суглобів – (94,9±3,5) % та (80,7±7,1) % відповідно, астенічна статура (синтропні – (92,3±4,3) %; ізольовані – (71,0±8,2) %), блідість шкіри – (84,6±5,8) % та (77,4±7,5) % відповідно. У групі із синтропними ФРОТ додатковими фенотипічними проявами ДСТ визначено 9 ознак, поданих у табл. 5.4, які були наявні у межах 46,2–64,1 % спостережень, а саме сколіоз, легке втиснення груднини, слабкість м'язів живота, виражений венозний малюнок шкіри, блакитні склери, підвищена розтяжність шкіри, зубощелепні аномалії, плоскостопість, легке виникнення гематом. У групі з ізольованими ФРОТ додатковими проявами ДСТ визначено зубощелепні аномалії – (51,6±9,0) %, блакитні склери, легке виникнення гематом – (48,4±9,0) %, плоскостопість і готичне піднебіння – (45,2±8,9) %, що були встановлені практично у кожного другого хворого.

Після визначення поширеності фенотипічних проявів ДСТ у досліджуваних групах нами була проведена оцінка ступеня тяжкості сполучнотканинної дисплазії у дітей з ФРОТ з урахуванням наявності синтропії (рис. 5.2).

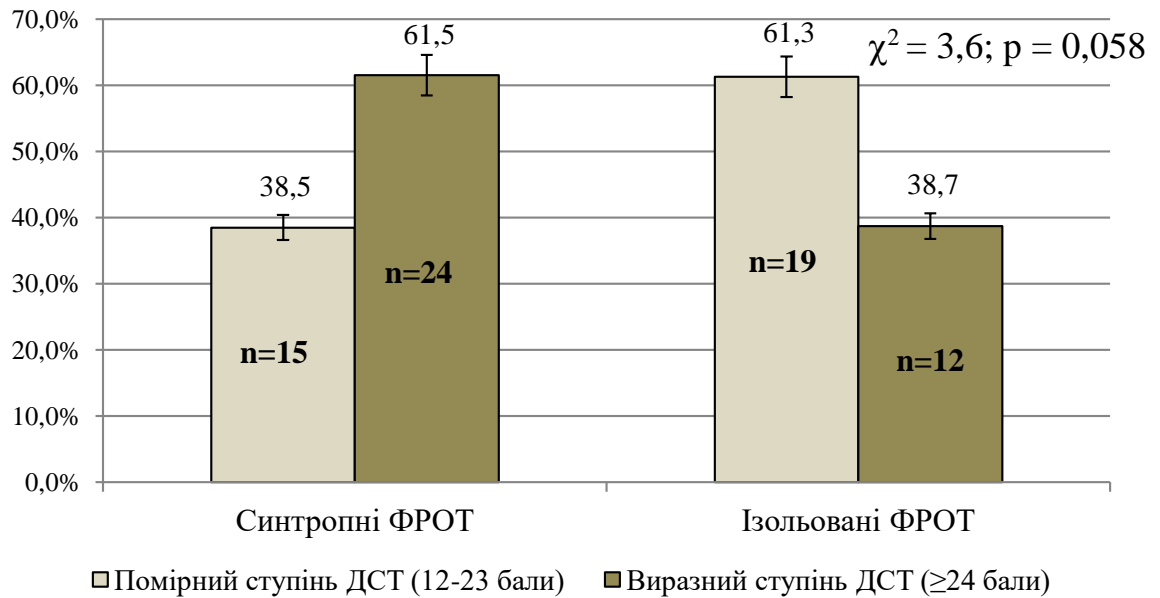


Рис. 5.2 Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення за ступенем тяжкості сполучнотканинної дисплазії

Таким чином, проведеним аналізом встановлено, що більшість фенотипічних проявів системного залучення сполучної тканини частіше визначалась у групі синтропних ФРОТ. Так, астенична статура була виявлена майже в усіх хворих із синтропною патологією ((92,3±4,3) %), що визначило асоціацію між цією фенотипічною ознакою та синтропією ($\chi^2 = 5,5; p = 0,018$). У групі синтропних ФРОТ у порівнянні з ізольованими дещо частіше виявлялись такі ознаки з боку опорно-рухового апарату: гіпермобільність суглобів (94,9 проти 80,7 %), плоскостопість (61,5 проти 45,2 %), легке втиснення груднини (46,2 проти 35,5 %). При цьому сколіоз – (53,9±8,0) %, слабкість м'язів живота – (46,2±8,0) %, та зміни з боку шкіри (гіпереластичність (59,0±7,9) %) статистично вірогідно асоціювались із синтропією в обстежених дітей: ($\chi^2 = 5,6; p = 0,018$), ($\chi^2 = 4,2; p = 0,041$) та ($\chi^2 = 5,0; p = 0,026$) відповідно.

Як відомо, існує тісний взаємозв'язок між ступенем виразності диспластичних проявів з боку шкіри та опорно-рухового апарату і змінами сполучнотканинного каркаса внутрішніх органів. Що більше виражені зовнішні фенотипічні прояви ДСТ, то вища ймовірність виявлення ДСТ внутрішніх органів, більш виражений вплив на виникнення синтропних порушень.

Арсентьев В. Г. (2012) наголошує, що наявність ДСТ у дітей викликає синтропні порушення, коли поєднання та взаємозв'язок двох або більше патологічних станів у одного пацієнта є конституційною основою таких порушень [2].

Детальне вивчення особливостей перебігу ФРОТ у дітей з ДСТ виявило наявність низки супутньої патології, в тому числі за віком (табл. 5.5) [54].

Як свідчать дані табл. 5.5, найчастіше супутньою патологією при ФРОТ у дітей з ДСТ були ознаки синдрому вегетативної дисфункції (СВД), які зареєстровано у 23 (32,9 %) пацієнтів. Як відомо, СВД формується у значної кількості пацієнтів з ДСТ одним з найперших проявів і є обов'язковим компонентом диспластичного фенотипу [32].

Як видно з представлених в табл. 5.5 даних, СВД частіше діагностувався у дітей шкільного віку та був визначений у третини хворих II (33,3 %) і майже у кожного другого хворого (45,2 %) III вікової групи (38,7 %), тимчасом як у дітей I вікової групи СВД було визначено тільки у 6,7 %.

Відомо, що розвиток СВД у підлітків зумовлений, перш за все, гормональною перебудовою, що проявляється фізіологічною катехоламінергічною та симпатикотонічною гіперактивністю і призводить до фізичного дисбалансу, який при тривалому впливі будь-якого стресового чинника веде до появи різноманітних моторно-вегетативно-трофічних порушень серця і судин [32].

Рекурентні захворювання дихальної системи (ринофарингіт, гострий стенозуючий ларинготрахеїт, бронхіт, пневмонія) діагностувались майже у кожної четвертої дитини (17; 24,3 %), у кожної шостої – діагностовано хронічний тонзиліт (12; 17,1 %). Алергічна патологія визначалась майже у

кожної п'ятої дитини, а саме: алергічний риніт (АР) – у 13 (18,6 %) хворих, бронхіальна астма (БА) та атопічний дерматит (АД) – у 8 (11,4 %) дітей.

Таблиця 5.5

Спектр супутньої патології функціональних розладів органів травлення у дітей з дисплазією сполучної тканини в залежності від віку

Супутня патологія	Вікова група			Разом	
	I (n=15)	II (n=24)	III (n=31)	Абс.	%
	<u>Абс.</u> %	<u>Абс.</u> %	<u>Абс.</u> %		
Синдром вегетативної дисфункції	1 6,7±6,5	8 33,3±9,6	14 45,2±8,9*	23	32,9
Рекурентні захворювання дихальної системи	7 46,7±12,9*	6 25,0±8,8	4 12,9±6,0	17	24,3
Хронічний тонзиліт	-	5 20,8±8,3	7 22,6±7,56	15	21,4
Алергічний риніт	2 13,3±8,8	5 20,8±8,3	6 19,4±7,1	13	18,6
Малі аномалії розвитку серця	2 13,3±8,8	4 16,7±7,6	6 19,4±7,1	12	17,1
Бронхіальна астма	1 6,7±6,4	4 16,7±7,65	3 9,7±5,3	8	11,4
Атопічний дерматит	5 33,3±12,2*	2 8,3±5,6	1 3,2±3,1	8	11,4
Дисметаболична нефропатія	1 6,7±6,5	2 8,3±5,6	4 12,9±6,0	7	10,0
Нестабільність шийного відділу хребта	-	1 4,2±4,1	2 6,5±4,4	3	4,3
Дисменорея, аномалія розвитку сечостатевої системи – подвоєння матки	-	-	1 3,2±3,1	1	1,4

Примітка. * – відмінності вірогідні між I та III віковими групами ($p < 0,05$).

Рекурентні захворювання дихальної системи діагностувались вже помітно рідше (25,0 %), ніж у пацієнтів молодшого віку, що відображало процес становлення імунної системи, однак у кожної п'ятої дитини було визначено респіраторні алергічні прояви (АР, БА), а також хронічний тонзиліт (20,8 %).

Рекурентні захворювання респіраторної системи в молодшій віковій групі реєструвались вірогідно частіше порівняно з дітьми старшої вікової групи ($p =$

0,001), що вказувало на незрілість імунної відповіді на інфекційні чинники в молодшому віці. За спектром алергічної патології також визначено відмінності. Респіраторні алергічні прояви, а саме БА, превалювали у дітей II вікової групи та реєструвались у кожної п'ятої дитини (20,8 %) на відміну від молодшої та старшої вікових груп, де БА була визначена тільки у 6,7 та 9,7 % пацієнтів відповідно. Алергічний риніт переважав у дітей III вікової групи, де він діагностувався у кожного п'ятого хворого (19,4 %), у пацієнтів I та II вікових груп – у кожної сьомої-шостої дитини (13,3; 16,7 %). Шкірні алергічні прояви, а саме АД, було встановлено у третини дітей I вікової групи (33,3 %), тимчасом як в II віковій групі АД був виявлений тільки у 8,3 % пацієнтів, а в III – у 3,2 % дітей, що визначило вірогідну різницю між молодшою та старшою віковими групами ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,004$).

Вочевидь, це пояснюється змінами функціонального стану імунної системи при ДСТ, що характеризується, з одного боку, активацією імунних механізмів, зокрема підвищенням в крові рівня імуноглобуліну E, що призводить до розвитку алергічних захворювань, а з другого – їхньою недостатністю з порушенням здатності адекватно звільняти організм від чужорідних агентів та, як наслідок, до розвитку рецидивних інфекційно-запальних захворювань бронхолегеневої системи [28].

З боку сечовидільної системи у кожної 10-ї дитини (7; 10,0 %) встановлено дисметаболічну нефропатію (ДМН), а саме оксалатну (5 хворих) та уратну нефропатію, що була визначена у 2 пацієнтів. Треба відмітити, що прояви ДМН траплялися частіше у дітей III вікової групи, в яких вона була діагностована у кожного 8-го хворого (12,9 %).

Окрім зазначеної патології нами було зареєстровано вісцеральні ознаки сполучнотканинної дисплазії у обстежених хворих, як-от: малі аномалії розвитку серця (МАРС) – аномальна хорда лівого шлуночка, пролапс мітрального клапана – у 12 (17,1 %) дітей, нестабільність шийного відділу хребта – у 4,3 % хворих, вроджена аномалія розвитку сечостатевої системи – подвоєння матки, дисменорея – в однієї пацієнтки (1,4 %).

Серед МАРС переважав пролапс мітрального клапана, який було визначено у 8 (11,4 %) пацієнтів, аномальну хорду лівого шлуночка було встановлено у 4 (5,7 %) дітей. Частота виявлення МАРС зростала в залежності від віку: у дітей молодшої вікової групи вони реєструвались у кожного сьомого хворого ((13,3±8,8) %), в II віковій групі – визначались у кожної шостої ((16,7±7,6) %) дитини, а в старшій – вже майже у кожного четвертого пацієнта ((22,6±7,5) %).

Таким чином, як показали результати дослідження, у дітей з ФРОТ найчастіше супутньою патологією за наявності ДСТ у I віковій групі встановлено рекурентні захворювання респіраторної системи (46,7 %) та шкірні алергічні прояви (АД – 33,3 %), що віддзеркалює особливості імунної відповіді, характерної для дошкільного віку. В II та III вікових групах провідним супутнім захворюванням визначено СВД – 33,3 та 45,2 % відповідно.

Крім того, нами був проведений аналіз супутньої патології в залежності від наявності синтропних ФРОТ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Розподіл дітей за наявністю супутньої патології в досліджуваних групах

Супутня патологія	Синтропні ФРОТ (n=39)		Ізольовані ФРОТ (n=31)		p (χ^2)
	Абс.	%	Абс.	%	
Синдром вегетативної дисфункції	17	43,6±7,9	6	19,4±7,1	0,032
Рекурентні захворювання дихальної системи	10	25,6±7,0	7	22,6±7,5	0,766
Хронічний тонзиліт	7	18,0±6,2	5	16,1±6,6	0,84
Алергічний риніт	9	23,1±6,8	4	12,9±6,0	0,276
Малі аномалії розвитку серця	8	20,5±6,5	4	12,9±6,0	0,401
Бронхіальна астма	5	12,8±5,4	3	9,7±5,3	0,681
Атопічний дерматит	6	15,4±5,8	2	6,5±4,4	0,243
Дисметаболічна нефропатія	6	15,4±5,8	1	3,2±3,1	0,092
Нестабільність шийного відділу хребта	3	7,7±4,3	-	-	-
Дисменорея, аномалія розвитку сечостатевої системи – подвоєння матки	1	2,6±2,5	-	-	-

Як показали отримані дані (див. табл. 5.6), у групі синтропних ФРОТ супутня патологія спостерігалась частіше за ізольовані ФРОТ. Так, найбільш виразні відмінності між групами дослідження встановлено за наявності СВД, який був визначений майже у половини хворих з синтропією (43,6 %), тимчасом як у дітей з ізольованими ФРОТ прояви вегетативної дисфункції визначались тільки у 19,4 %, що становило вірогідну різницю між групами ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,03$). Рекурентні захворювання траплялися майже однаково часто в обох групах (25,6 та 22,6 % відповідно). Алергічні стани (БА, АР, АД) визначалися найчастіше при синтропній патології, а саме АР майже удвічі частіше (23,1 проти 12,9 %); БА – у 1,5 рази (12,8 проти 9,7 %), АД – удвічі частіше (15,4 проти 6,5 %).

Хронічний тонзиліт діагностовано майже однаково часто в обох групах у кожної шостої дитини: 18,0 та 16,1 % відповідно. Дисметаболічну нефропатію було діагностовано переважно в групі синтропних ФРОТ – 15,4 %, а в групі ізольованих розладів визначено тільки в одного пацієнта.

Що стосується вісцеральних ознак ДСТ, то вони також превалювали у пацієнтів з синтропією. Так, МАРС було виявлено у кожного п'ятого пацієнта групи синтропних ФРОТ, у хворих з ізольованими розладами – у 12,9 %. Крім того, у 3 дітей групи синтропних ФРОТ було діагностовано нестабільність шийного відділу хребта, а в однієї хворої – аномалію розвитку сечостатевої системи – подвоєння матки, дисменорею.

Таким чином, проведеним аналізом встановлено, що у дітей з функціональними розладами органів травлення спостерігається значна поширеність фенотипічних проявів сполучнотканинної дисплазії, а також наявність супутньої патології серцево-судинної системи, органів дихання, алергічних станів та сечовидільної системи, при цьому синтропні функціональні розлади характеризуються більш високою частотою фенотипічних ознак ДСТ, перш за все з боку опорно-рухового апарату, а саме: наявністю астенічної статури ($p = 0,018$), сколіозу ($p = 0,018$), слабкості м'язів живота ($p = 0,041$), і змін з боку шкіри – підвищена розтяжність ($p = 0,026$), а

також превалюванням вираженого ступеня тяжкості ДСТ, що був визначений у 61,5 % хворих ($p = 0,058$) та вірогідним переважанням проявів вегетативної дисфункції ($p = 0,032$).

5.2 Генетичні передумови порушень фібрилогенезу у дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення

Для підтвердження ролі ДСТ, зокрема поліморфізму гена колагену, в розвитку синтропних функціональних розладів органів травлення [53; 107; 108], всім пацієнтам з фенотипічними ознаками ДСТ ($n=70$; див. підрозділ 5.1) було проведено молекулярно-генетичне обстеження із визначенням носійства поліморфізму гена *COL3A1* *rs1800255* *2209G>A* у клітинах букального епітелію. Концентрацію і чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі Nanophotometr (Implen). Поліморфізм *COL3A1* *rs1800255* *2209G>A* оцінювали методом ПЛР-ПДРФ (вид полімеразної ланцюгової реакції – поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів).

Однонуклеотидний поліморфізм *rs1800255* гена *COL3A1* являє собою заміну гуаніну (*G*) на аденін (*A*) у 2209 положенні (*2209G>A*), що призводить до зміни амінокислотної послідовності та заміни треоніну на аланін у положенні 698 білка колагену 3-го типу. Докладно методику виконання молекулярно-генетичного дослідження викладено у пункті 2.2.2.

На рис. 5.3 представлено результати електрофорезу в горизонтальному 2 % агарозному гелі домінантного алеля *2209G*. Доріжка, позначена літерою *M*, відповідає маркеру молекулярної ваги ДНК *pUC19: Msp1*, що дозволяє визначити молекулярну масу фрагментів, які було ампліфіковано. На доріжці 1 представлено домінантний алель *2209G* – контроль. Якщо зразок містить досліджуваний алель гена, то утворюються фрагменти ДНК масою 172 і 22 п. н. (на електрофорезі непомітний), які візуалізуються у відповідному місці гелю. Наявність *2209A* алеля призводить до втрати сайту рестрикції для *Alu1*, присутнього в *2209G* алелі, тому *A*-алель детектується як один фрагмент завдовжки 192 п. н.

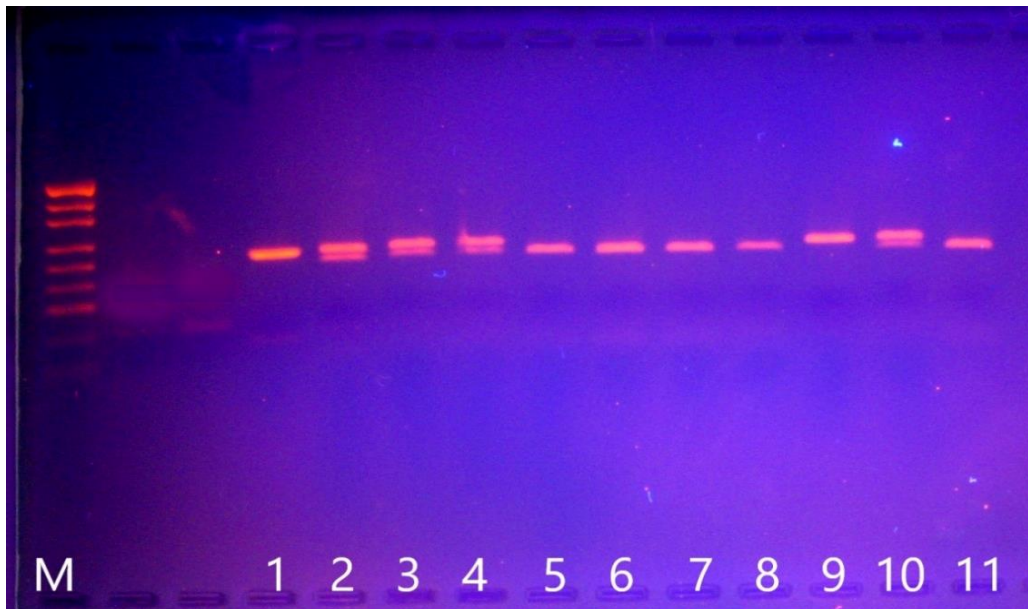


Рис. 5.3 Фрагмент електрофореграми продуктів ампліфікації виділеної ДНК з використанням ген-специфічних праймерів *COL3A1 rs1800255 2209 G>A*

Як видно з рис. 5.3, у зразках на доріжках № 5, 6, 7, 8, 11 представлено фрагмент із масою 172 полінуклеотидів – домінантний алель 2209G, що відповідає генотипу G/G, на доріжці 9 – фрагмент з молекулярною масою 192 полінуклеотидів – рецесивний 2209A алель, відповідно генотип хворого A/A, доріжки № 2, 3, 4, 10 представляють 2 фрагменти завдовжки 192 та 172 полінуклеотидів – гетерозиготний генотип пацієнта (G/A).

З метою визначення значущості поліморфізму *COL3A1 rs1800255 2209G>A* в розвитку синтропної патології ми провели статистичний аналіз частоти алелів і генотипів досліджуваного гена у 70 пацієнтів з ФРОТ, у 31 з яких були ізольовані розлади, а у 39 – синтропні. Відповідно кількість алелів збільшувалась удвічі, тому у групі ізольованих ФРОТ визначено 62 алелі, а в групі синтропних – 78 алелів досліджуваного поліморфізму гена колагену (рис. 5.4). Як свідчать дані, представлені на рис. 5.4, алель 2209G траплявся частіше. Так, у групі синтропних та ізольованих ФРОТ його визначено у 53,9 та 75,8 % відповідно. Алель 2209A в групі синтропних розладів був визначений у 46,2 % випадків, а в групі ізольованих ФРОТ він був встановлений удвічі менше та виявлявся тільки у 24,2 %.

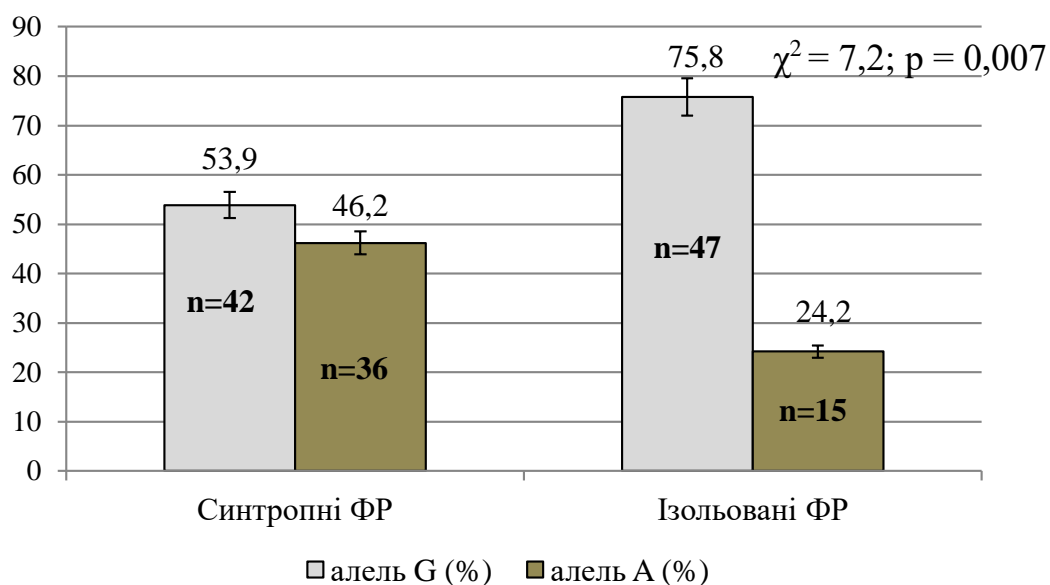


Рис. 5.4 Частота алелів поліморфізму *rs1800255 COL3A1* у досліджуваних групах

Отже, у групі синтропних ФРОТ поліморфні алелі визначені майже в однаковому співвідношенні, але з незначним переважанням алеля 2209G (53,9 %). У групі ізольованих ФРОТ алель 2209G встановлено у більшості хворих – 75,8 % випадків, тимчасом як алель 2209A виявлено тільки у кожній четвертій дитини – 24,2 %. За розподілом поліморфних алелів у досліджуваних групах визначено різницю між синтропними та ізольованими ФРОТ. Таким чином, алель 2209A в групі синтропних розладів спостерігався з частотою 0,462, а у групі ізольованих частота алеля 2209A становила 0,242 ($\chi^2 = 7,2; p = 0,007$), що дозволяє вважати мінорний алель 2209A поліморфізму гена *COL3A1 rs1800255* предиктором для розвитку синтропних порушень органів травлення.

Надалі нами був проведений аналіз розподілу алелів досліджуваного поліморфізму гена *COL3A1* в залежності від статі дитини (табл. 5.7).

Як видно з наведених у табл. 5.7 даних, визначено деякі гендерні відмінності за розподілом поліморфних алелів досліджуваного гена. Так, алель 2209A частіше визначався у дівчаток (43,4 проти 28,1 %), тимчасом як алель

2209G превалував у хлопчиків (56,6 проти 71,9 %), відмінності невіргодні ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,061$).

Таблиця 5.7

**Розподіл поліморфних алелів *COL3A1 rs1800255 2209G>A*
за статтю обстежених дітей**

Варіант алеля	Дівчатка (n=38)		Хлопчики (n=32)		p	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%		
<i>A</i>	33	43,4±5,7	18	28,1±5,6	0,061	2,9
<i>G</i>	43	56,6±5,7	46	71,9±5,6		

Аналіз розподілу генотипів поліморфізму *rs1800255 COL3A1* в обстежених дітей з ФРОТ встановив превалування гетерозиготного варіанта генотипу (*G/A*), що виявлено у кожної другої дитини – 37 ((52,9±6,3) %) пацієнтів, гетерозиготний варіант генотипу *G/G* визначено майже у кожної третьої дитини з ФРОТ – 26 ((37,1±6,2) %) випадків, мутантний (мінорний) варіант (*A/A*) виявлено у 7 ((10,0±3,9) %) хворих.

Порівняння результатів розподілу генотипів у досліджуваних групах дозволило визначити статистично значущі відмінності (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Порівняльна характеристика хворих досліджуваних груп за носійством
поліморфізму *COL3A1 rs1800255***

Варіант поліморфізму <i>COL3A1 rs1800255</i>	Синтропні ФРОТ (n=39)		Ізольовані ФРОТ (n=31)		p	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%		
<i>G/G</i>	8	20,5±6,5	18	58,1±8,9	0,001	10,4
<i>G/A</i>	26	66,7±7,6	11	35,5±8,6	0,009	6,7
<i>A/A</i>	5	12,8±5,4	2	6,5±4,4	0,378	0,8

Як свідчать дані табл. 5.8, у групі синтропних ФРОТ встановлено превалування гетерозиготного варіанта генотипу (*G/A*), який був визначений у 2/3 пацієнтів (66,7 %), *G/G* варіант генотипу виявлено майже у чверті дітей (20,5 %), а мінорний варіант (*A/A*) тільки у 12,8 % хворих. У групі ізольованих ФРОТ переважав гомозиготний генотип *G/G*, який виявлено більш ніж у

половини пацієнтів (58,1 %), тимчасом як гетерозиготний варіант генотипу визначено тільки у третини дітей (35,5 %). Мінорний варіант також спостерігався тільки у 6,5 % випадків.

Проведеним аналізом встановлено вірогідний зв'язок між гетерозиготним генотипом *G/A* та наявністю синтропії у обстежених дітей ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,009$), тобто гетерозиготний генотип *G/A* може прогнозувати розвиток синтропної патології у дітей з ФРОТ.

У дітей із ізольованими ФРОТ визначено статистично вірогідне превалювання гомозиготного *G/G* генотипу ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,001$), що прогностично не зумовлює виникнення синтропних порушень у цих дітей. За наявністю мінорного варіанта генотипу *rs1800255 COL3A1* вірогідних відмінностей не виявлено ($p = 0,378$), але в групі синтропних ФРОТ він визначався майже удвічі частіше, ніж у пацієнтів з ізольованими розладами (12,8 проти 6,5 %).

З метою визначення асоціації гетерозиготного генотипу із ризиком розвитку синтропних станів у дітей з функціональними розладами органів травлення у ході дослідження нами проведено розрахунок відношення шансів та 95 % ДІ (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Відношення шансів успадкування генотипів поліморфізму гена
COL3A1 rs1800255 у досліджуваних групах**

Варіант поліморфізму <i>COL3A1 rs1800255</i>	Синтропні ФРОТ (n=39)		Ізольовані ФРОТ (n=31)		Відношення шансів (OR) та 95 % ДІ
	абс.	%	абс.	%	
<i>G/G</i>	8	20,5±6,5	18	58,1±8,9	5,4 (1,9÷15,1)
<i>G/A</i>	26	66,7±7,6	11	35,5±8,6	3,6 (1,4÷9,4)
<i>A/A</i>	5	12,8±5,4	2	6,5±4,4	2,1 (0,4÷11,6)

Результати, подані в табл. 5.9, підтверджують значення гетерозиготного генотипу в розвитку синтропії. Так, за наявності *G/A* генотипу поліморфізму *COL3A1 rs1800255* ризик синтропних розладів підвищується в 3,6 разу (95 % ДІ

1,4÷9,4). При цьому визначення *G/G* генотипу підвищує шанс діагностики ізольованих ФРОТ у 5,4 разу.

Крім того, нами було досліджено зв'язок ступеня тяжкості ДСТ із варіантом генотипу *COL3A1 rs1800255* (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Розподіл дітей за ступенем виразності сполучнотканинної дисплазії
та варіантом генотипу *COL3A1 rs1800255***

Варіант генотипу	Ступінь виразності дисплазії сполучної тканини				p	χ^2
	Помірний (12–23 бали)		Виражений (≥ 24 бали)			
	Абс.	%	Абс.	%		
<i>G/G</i> (n=26)	19	55,9±8,5	7	19,4±6,6	0,002	9,9
<i>G/A</i> (n=37)	13	38,2±8,3	24	66,7±7,9	0,017	5,7
<i>A/A</i> (n=7)	2	5,9±4,0	5	13,9±5,8	0,264	0,5

Проведеним аналізом встановлено, що гомозиготний генотип *G/G* асоціювався переважно із помірним ступенем тяжкості ДСТ у обстежених дітей ($\chi^2 = 9,9$; $p = 0,002$), тимчасом як гетерозиготний варіант (*G/A*) превалював у пацієнтів із вираженими проявами сполучнотканинної дисплазії ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,017$). Мінорний варіант генотипу визначено у кожній сьомій дитині (13,9 %) із вираженим ступенем ДСТ, а у пацієнтів з помірними проявами – тільки у 5,9 % випадків.

З метою оцінки вірогідності діагностичного тесту, а саме визначення поліморфізму гена *COL3A1 rs1800255* у дітей з ФРОТ, нами було проведено розрахунок показників чутливості, специфічності, а також розраховано прогностичну цінність позитивного (positive predictive value – PPV) та негативного (negative predictive value – NPV) результатів (рис. 5.11).

Таблиця 5.11

Результати діагностування синтропних функціональних розладів

Визначений генотип	Діагностовані функціональні розлади		Усього
	Синтропні	Ізольовані	
<i>G/A</i>	26	11	37
<i>G/G, A/A</i>	13	20	33
Разом	39	31	70

Проведеним аналізом встановлено, що чутливість тесту сягала 66,7 % (ДІ 51,0–79,4), специфічність – 64,5 % (ДІ 46,9–78,9), *PPV* становив 70,3 %, *NPV* – 60,6 %, тобто для виявлення синтропної патології при ФРОТ у дітей встановлення гетерозиготного генотипу *G/A* чутливість тесту становить 66,7 %, а специфічність тесту при визначення гомозиготних генотипів *G/G* та *A/A* за наявності ізольованих ФРОТ відповідає 64,5 %.

Виходячи з отриманих даних, чутливість ідентифікації синтропної патології у дітей з ФРОТ за наявності гетерозиготного генотипу дорівнює 66,7 %.

Показник *PPV* вказує на те, що при виявленні гетерозиготного генотипу *G/A* ФРОТ у 70 % випадків мають синтропний характер, а у 30 % – ізольований. При цьому показник *NPV* показує, що при визначенні гомозиготних генотипів *G/G* та *A/A* ФРОТ у 61 % спостережень мають ізольований, а у 39 % – синтропний характер.

Отже, отримані результати дозволили визначити розповсюдженість і спектр синтропної патології при функціональних розладах органів травлення у дітей на тлі диспластичних порушень, якій притаманні певні вікові, фенотипічні та генетичні особливості.

5.3 Стан мікробіоти кишечника та особливості енетротипу *Prevotella* у дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення

Відповідно до сучасних уявлень щодо ключової ролі кишкової мікробіоти у впливі на стан здоров'я дитини, її значення у розвитку патології органів травлення, особливостей її складу та енетротипів, нами було проведено дослідження із визначенням загальних характеристик мікробіоценозу кишечника при ФРОТ у дітей [180; 213].

У дослідження ввійшли 57 дітей з ФРОТ, яким було проведено бактеріологічні дослідження калу, із них синтропні порушення визначено у 31 (54,4 %) пацієнта, ізольовані ФРОТ – у 26 (45,6 %) випадках. Хлопчиків було 32 (56,1 %), дівчаток – 25 (43,9 %).

У групі дітей з синтропними ФРОТ частіше траплялися поєднання СПК та ФРБТ – 18 (58,1 %) пацієнтів, панкреатопатія діагностована у 9 (29,0 %), ФД визначена у 4 (12,9 %) дітей.

За результатами проведеного мікробіологічного дослідження калу у обстежених дітей, кількісні та якісні зміни флори встановлені у (80,7±5,2) % пацієнтів, які в групі ізольованих і синтропних ФРОТ визначалися майже однаково і проявлялися таким:

- зниженням рівня біфідобактерій у 11 (42,3 %) обстежених групи ізольованих ФРОТ та у 15 (48,4 %) пацієнтів групи синтропних ФРОТ;
- дефіцитом лактобактерій – у 8 (30,8 %) та 10 (32,3 %) пацієнтів;
- зниженням нормальної кишкової палички – у 3 (11,5 %) та 5 (16,1 %) випадках відповідно;
- наявністю кишкової палички зі зміненими біологічними властивостями – у 9 (34,6 %) та 13 (41,9 %) хворих відповідно.

Тобто наявність синтропної патології при ФРОТ у обстежених дітей не призводила до суттєвих змін облигатної мікрофлори порівняно з ізольованими розладами.

У більшості хворих з ФРОТ (38; 66,7 %) з копропроб виділені різні види умовно-патогенних мікроорганізмів (рис. 5.5).

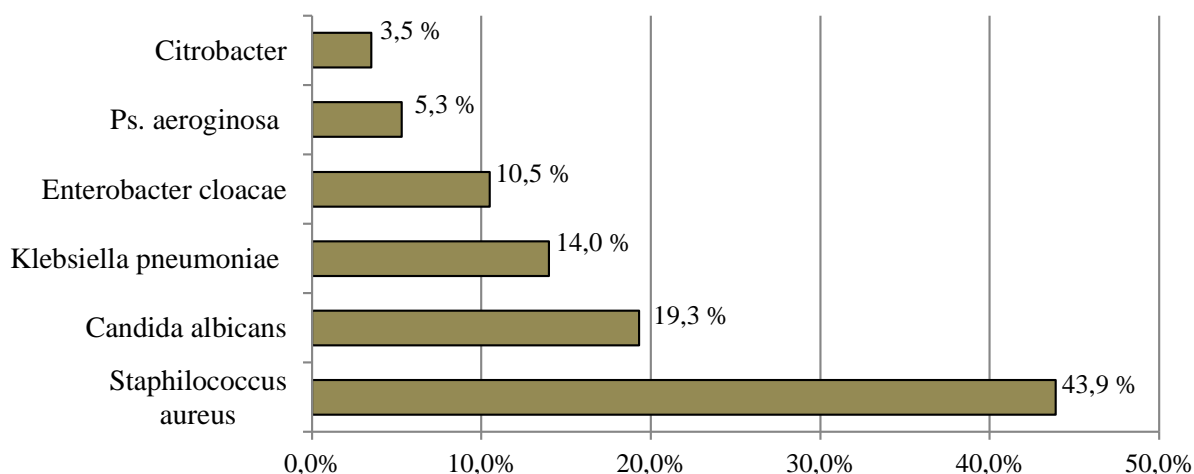


Рис. 5.5 Спектр і частота виявлення умовно-патогенної флори у дітей з функціональними розладами органів травлення

В монокультурі представники умовно-патогенної флори зустрічалися у кожної третьої дитини (18; 31,6 %).

Серед умовних патогенів у обстежених дітей найбільш поширеними виявились *St. aureus*, що було визначено у 25 (43,9 %) хворих, тобто виявлявся майже у кожної другої дитини як у групі ізольованих, так і синтропних ФРОТ. Гриби роду *Candida albicans* та інші дріжджі встановлено у 11 (19,3 %) пацієнтів. На третьому місці за кількістю зафіксовано *Klebsiella pneumoniae* – 8 (14 %), потім *Enterobacter cloacae* – 6 (11,2 %), надалі *Pseudomonas aeruginosa* – 3 (5,3 %) і *Citrobacter* – 2 (3,5 %) випадки. Решта мікроорганізмів реєструвались в окремих випадках.

Важливо зазначити, що характер мікробіоценозу у дітей молодшого віку та старших пацієнтів мав свої особливості. Зміни у складі представників облигатної флори у дітей молодшого (n=12) та старшого віку (n=45) з ФРОТ реєструвались приблизно на однаковому рівні. Частота визначення *E. coli* зі слабкою ферментативною активністю і патогенних ентеробактерій (*E. cloacae*) у молодших дітей була майже удвічі вищою (58,3 проти 33,3 % та 16,7 проти 8,9 % відповідно; $p > 0,05$) порівняно з дітьми старшого віку. Виявлення *St. aureus* у дітей молодшої групи реєструвалося також удвічі частіше порівняно з дітьми старшої вікової групи (35,6 %), і становило 75,0 % ($p < 0,05$), що свідчить про більш глибокі зміни у кишковому біоценозі саме у дітей молодшого віку. Спектр реєстрованих умовно-патогенних мікроорганізмів зменшувався з віком. Проте колонізація кишечника дріжджоподібними грибами роду *Candida* серед дітей старшої групи виявилася більшою майже утричі за показники в дітей молодшої групи (8,3 %) та становила 22,2 % ($p > 0,05$).

Надалі нами було проведено порівняння результатів мікробіологічного дослідження калу за видовим складом умовно-патогенної флори у дітей досліджуваних груп з ФРОТ (табл. 5.12).

Серед умовно-патогенних мікроорганізмів у пацієнтів з ізольованими ФРОТ пріоритет був за патогенним *Staphylococcus aureus* – 11 (42,3 %) випадків, на другому місці у кожної п'ятої дитини визначено *Candida albicans* –

у 5 (19,2 %), третє місце поділили *Kl. pneumonia* та *Enterobacter cloacae* – 3 (11,5 %), у решти виявлено *Ps. aeruginosa* – 1 (3,8 %) випадок.

Таблиця 5.12

Результати мікробіологічного дослідження при функціональних розладах у дітей

Умовні патогени	Група дослідження			
	Ізольовані ФРОТ (n=26)		Синтропні ФРОТ (n=31)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Staphilococcus aureus</i>	11	42,3±9,7	14	45,2±8,9
<i>Candida albicans</i>	5	19,2±7,7	6	19,4±7,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	11,5±6,3	5	16,1±6,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	11,5±6,3	3	9,7±5,3
<i>Citrobacter</i>	0	0	4	12,9±6,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,8±3,7	2	6,5±4,4

Як видно з табл. 5.12, при синтропних ФРОТ структура умовно-патогенної флори була аналогічною: *Staphilococcus aureus* – 14 (45,2 %) випадків, на другому місці *Candida albicans* – 6 (19,4 %), потім *Kl. pneumoniae* – 5 (16,1 %), за винятком *Ps. aeruginosa*, що визначався у 2 (6,5 %) хворих, та ідентифікації у 4 (12,9 %) випадках *Citrobacter*.

Таким чином, за результатами дослідження мікробіоценозу кишечника патологічні зрушення виявилися найбільш характерними для дітей молодшого віку, що віддзеркалює процеси становлення мікроекологічного статусу кишкового біоценозу. Серед представників умовно-патогенних мікроорганізмів у дітей з ФРОТ найчастіше визначаються *St. aureus* та гриби роду *Candida*. У цілому, як показали отримані дані, при порівнянні видового складу біоценозу кишечника між групами ФРОТ – ізольованими та синтропними – суттєвих відмінностей не визначено.

Спираючись на сучасні дані літератури щодо ролі окремих представників кишкової мікробіоти в розвитку тих чи інших патологічних станів, зокрема доведене в дослідженні Zhu L. et al. [219] значне зниження чисельності представників бактерії роду *Prevotella*, насамперед *Prevotella copri*, у пацієнтів

з запорами, нами було проведено визначення чисельності *P. copri* у зразках фекалій досліджуваних пацієнтів (n=57) із ФРОТ [92; 109].

Для визначення референтних показників відносної кількості представників роду *Prevotella* було проведено дослідження кишкової мікробіоти у практично здорових дітей (n=21), які проходили профілактичний огляд у дитячій міській поліклініці, не отримували упродовж місяця антибіотикотерапію, не мали в анамнезі захворювань травної системи та за гендерно-віковими показниками не відрізнялися від групи дітей з ФРОТ.

Встановлення відносної кількості бактерій роду *Prevotella* та *P. copri* проводили за методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (ПЛР-РЧ).

Під час виконання ПЛР-РЧ спостерігали інтенсивність сигналів флуоресценції. Вибірковість ПЛР забезпечували праймерами, що обмежували ділянку вихідної молекули ДНК, яку ампліфікували в ході ПЛР. Отримані дані використовували для визначення наявності фрагментів ДНК в досліджуваному зразку (якісний аналіз) та для розрахунку значення порогового циклу C_t – величини, що дозволяла оцінити вихідну кількість копій ДНК та порівняти зразки між собою (кількісний аналіз). Після завершення стадії ПЛР визначали температуру плавлення досліджуваних зразків. Детально зазначена методика викладена у пункті 2.2.3.

На рис. 5.6 представлено результати ампліфікації продуктів ПЛР-РЧ (ампліконів) із визначенням температури плавлення досліджуваних зразків фекалій пацієнтів з ФРОТ.

Вертикальна вісь наведеного графіка відображає відносну величину похідної флуоресценції, горизонтальна вісь – температуру плавлення зразка (°C) для визначення відносної кількості кишкової бактерії роду *Prevotella* та її окремого виду – *P. Copri*. Температура плавлення для загальної кількості бактерій роду *Prevotella* дорівнює 84 °C, а для *P. copri* – 78,5–79,0 °C.

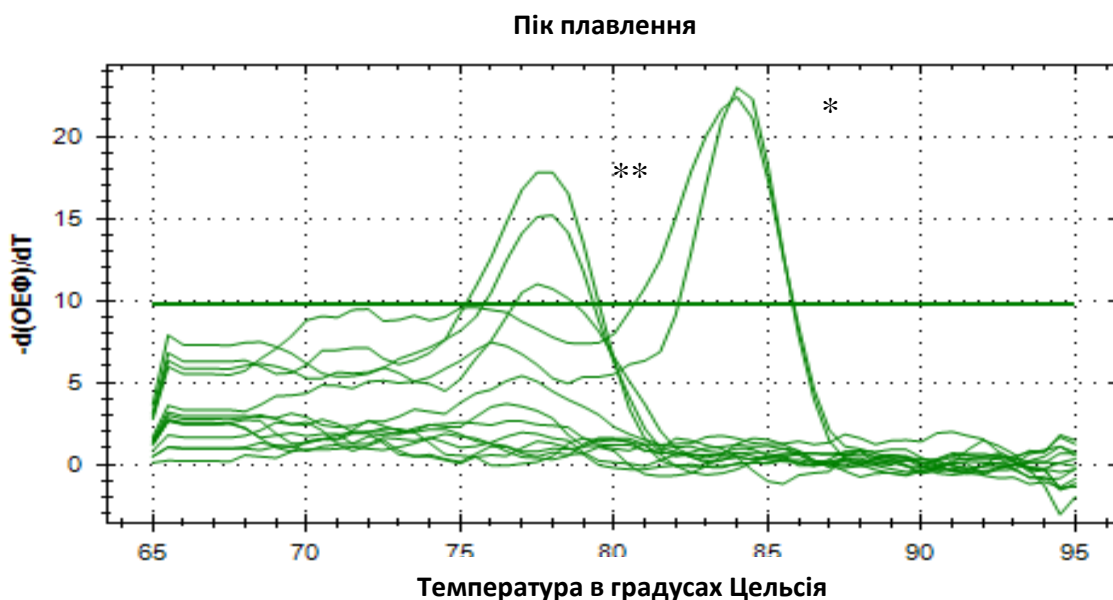


Рис. 5.6 Визначення продуктів ампліфікації *Prevotella* у дітей з функціональними розладами органів травлення

Позначення: * – *Prevotella*; ** – *Prevotella copri*

Як видно з представленого графіка (див. рис. 5.6), питома вага *P. copri* є досить високою і становить більшість від інших видів роду *Prevotella*. Відносну кількість *Prevotella* та *P. copri* розраховували за висотою або площею піка плавлення.

За результатами проведеного дослідження відносної кількості *P. copri*, визначено її референтні значення, що коливались у межах від 150 до 300 у. о.

У групі ФРОТ представники *P. copri* у супернатанті фекалій ідентифіковано у 35 (61,4 %) пацієнтів, а в референтній – у переважній більшості зразків (90,5 %), що виявило вірогідний зв'язок між виділенням *P. copri* та наявністю функціональних порушень ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,03$). Загальний рівень *P. copri* у групі ФРОТ зі статистичною вірогідністю ($p < 0,05$) удвічі нижчим – $(106,9 \pm 8,4)$ у. о., ніж у референтній – $(250,4 \pm 7,3)$ у. о. Показники відносної кількості *P. copri* у дітей досліджуваних груп наведено в табл. 5.13.

За показниками відносної кількості *P. copri* в обстежених пацієнтів з ФРОТ і дітей контрольної групи виявлено такі відмінності: серед пацієнтів з ізольованими ФРОТ у 19,2 % хворих *P. copri* взагалі не визначалась, у 7,7 %

пацієнтів її відносна кількість не перевищила 100 у. о., у чверті хворих (26,7 %) середнє значення становило близько 150 у. о., у решти пацієнтів зареєстровано більш високі значення за відносною кількістю *P. copri*, а саме у 19,2 % дітей – 150–200 у. о., у 11,5 % – від 200 до 300 у. о. Середній показник відносної кількості *P. copri* в групі ізольованих ФРОТ становив (124,3±10,5) у. о. (див. табл. 5.13).

Як видно з наведеної табл. 5.13, у групі синтропних ФРОТ більш ніж у половини дітей (17; 54,8 %) представників *P. copri* взагалі не вдалося ідентифікувати, мінімальні значення за кількістю встановлено у 19,4 % хворих, а середні показники – у 22,6 % пацієнтів. Показник відносної кількості більше 150 у. о. визначено тільки у 3,2 % випадків, а середнє значення становило (80,7±11,2) у. о. Між показниками середніх значень відносної кількості *P. copri* в групі ізольованих і синтропних ФРОТ встановлено вірогідну різницю ($p < 0,05$).

Таблиця 5.13

**Кількісні характеристики кишкової бактерії *Prevotella copri*
в досліджуваних групах**

Відносна кількість <i>Prevotella copri</i> (у. о.)	Ізольовані ФР, I група (n=26)	Синтропні ФР, II група (n=31)	Референтна III група (n=21)	p I-II	p I-III	p II-III
	%	%	%			
Не визначена	19,2±7,7	54,8±8,9	9,5±6,4	<0,05	>0,05	<0,05
До 100	23,1±8,3	19,4±7,1	-	>0,05	-	-
100–150	26,9±8,7	22,6±7,5	-	>0,05	-	-
150–200	19,2±7,7	3,2±3,1	14,3±7,6	>0,05	>0,05	>0,05
200–300	11,5±6,3	-	76,2±9,3	-	<0,05	-

Слід зазначити, що у пацієнтів з синтропією відсутність *P. copri* та її мінімальні показники, що визначено у 3/4 дітей (74,2 %), асоціювались із варіантом СПК з переважанням запору та наявністю ФРБТ у 16 (69,6 %) хворих, у кожного п'ятого – з панкреатопатією (21,7 %), у 2 (8,7 %) – з функціональною диспепсією. Ймовірно, отримані дані віддзеркалюють більш глибокі зміни в

кишковій мікробіоті при синтропних ФРОТ, що може бути пов'язаним, з одного боку, з моторними порушеннями товстого кишечника, а з другого – із розладами жовчовиділення при ФРБТ.

За показниками відносної кількості *P. copri* у дітей досліджуваних груп з ФРОТ нами було проведено аналіз відношення шансів, результати якого наведено в табл. 5.14.

Таблиця 5.14

Відношення шансів за показниками відносної кількості *Prevotella copri* у дітей досліджуваних груп

Відносна кількість <i>Prevotella copri</i>	Ізольовані ФРОТ (n=26)		Синтропні ФРОТ (n=31)		Відношення шансів (OR) та 95 % ДІ
	Абс.	%	Абс.	%	
До 100	11	42,3±9,7	23	74,2±7,9	3,9 (1,3–12,0)
100–200	12	46,2±9,8	8	25,8±7,9	2,5 (0,8–7,5)

Як видно з поданих в табл. 5.14 даних, шанси наявності синтропної патології у дітей з ФРОТ підвищуються майже в 4 рази (OR 3,9; ДІ 1,3–12,0) за відсутності *P. copri* або з її мінімальною відотною кількістю. Водночас визначення її відносних показників у межах 100–200 більш характерно для ізольованих ФРОТ.

З метою визначення діагностичної цінності методу встановлення відносної кількості *P. copri* у дітей з ФРОТ, нами було з'ясовано його операційні характеристики. При цьому, нами були використані отримані в ході дослідження референтні показники відносної кількості *P. copri*.

Проведеним аналізом встановлено, що чутливість тесту сягала 74,2 %, специфічність – 90,5 %, PPV – 85,2 %, NPV – 70,4 %, тобто за отриманими даними чутливість ідентифікації *P. copri* на рівні <100 у. о. при синтропній патології у дітей з ФРОТ дорівнює 74,2 %. При цьому значення PPV підтверджує, що при цих показниках *P. copri* у 85,2 % випадків діагностуються синтропні ФРОТ, а у 14,8 % патології органів травлення не визначається. Показник NPV показує, що при встановленні більш високих показників

відносної кількості *P. copri*, а саме ≥ 100 у. о., у 70 % спостережень діти не мають ФРОТ, а у 30 % реєструються синтропні розлади. Таким чином, розроблений діагностичний тест має досить високі операційні характеристики, тому може використовуватись для визначення особливостей кишкової мікробіоти у дітей з ФРОТ.

Таким чином, дослідження кишкової мікробіоти у дітей з ФРОТ дозволило визначити певні вікові особливості складу її облігатної та транзиторної флори, а саме: більш виразні зміни у дітей молодшого віку, превалювання дріжджоподібних мікроорганізмів у дітей старшого віку. Водночас за результатами бактеріологічного дослідження при порівнянні видового складу біоценозу кишечника між ізольованими та синтропними ФРОТ суттєвих відмінностей не визначено, що спонукало до більш поглибленого вивчення стану кишкової мікробіоти, а саме визначення ролі у розвитку ФРОТ її окремих представників. Отримані дані за результатами ідентифікації *P. copri* методом ПЛР-РЧ свідчать про більш глибокі зміни в кишковій мікробіоті при синтропних ФРОТ у дітей, що, ймовірно, зумовлено моторними порушеннями при синдромі подразненого кишечника та розладами жовчовиділення при ФРБТ.

Висновки до розділу:

1. Встановлено, що ознаки дисплазії сполучної тканини були наявні у 31,7 % дітей із функціональними розладами органів травлення, при цьому найменшу кількість хворих з клінічно значущими ознаками дисплазії сполучної тканини зареєстровано у I віковій групі – $(21,4 \pm 4,9)$ %, у II віковій групі встановлено $(34,3 \pm 5,7)$ % дітей, у старшій визначено максимальну кількість дітей – $(44,3 \pm 5,9)$ %, яка удвічі перевищила молодшу ($p = 0,007$).

2. Тяжкість проявів дисплазії сполучної тканини відрізнялась у залежності від віку: у дітей I вікової групи переважали помірні прояви, у пацієнтів III вікової групи – тяжкі ($p = 0,03$).

3. Найбільш значущими фенотипічними ознаками сполучнотканинної дисплазії у дітей з функціональними розладами виявились прояви з боку опорно-рухового апарату та шкіри, а саме гіпермобільність суглобів ($f = 0,89$), астенична статура ($f = 0,83$), блідість шкіри ($f = 0,81$). При синтропії статистично вірогідно переважали слабкість м'язів живота ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,014$), сколіоз ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,012$) та гіпереластичність шкіри ($\chi^2 = 8,1$; $p = 0,002$).

4. За результатами дослідження поліморфізму гена колагену 3-го типу *COL3A1 rs1800255* встановлено, що при синтропних функціональних розладах найчастіше виявляється гетерозиготний генотип *G/A*, за наявності якого ризик синтропних розладів підвищувався у 3,6 разу (OR 3,6; 95 % ДІ 1,4–9,4). Крім того, гетерозиготний варіант генотипу (*G/A*) превалював у пацієнтів із вираженими проявами сполучнотканинної дисплазії ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,017$).

5. Дослідження кишкового мікробіоценозу у дітей з функціональними розладами встановило кількісні та якісні зміни флори у $(80,7 \pm 5,3)$ % дітей. Загальна тенденція за спектром умовно-патогенної флори при функціональних розладах характеризувалася превалюванням *St. aureus* і *Candida albicans*, а наявність синтропії суттєво не впливала на співвідношення умовно-патогенних мікроорганізмів.

6. Визначено, що функціональні розлади органів травлення асоціюються з мінімальною кількістю, або відсутністю *P. copri* ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,03$), при цьому ризик синтропії підвищується майже у 4 рази за зазначеними показниками *P. copri* (OR 3,9; ДІ 1,3–12,0). Отримані дані свідчать про більш глибокі зміни в кишковому мікробіомі при синтропних функціональних розладах травної системи у дітей, що, ймовірно, зумовлено моторними порушеннями при синдромі подразненого кишечника, розладами жовчовиділення при функціональних розладах біліарного тракту, а також широким застосуванням антибіотиків.

Отримані результати знайшли відображення у таких роботах:

- Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, В. А. Гудзь, О. Ю. Ємельянова. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 3. С. 379–383.
- Роль кишкового мікробіому у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, Т. І. Рижикова, Л. Б. Браткова, Т. О. Бондаренко. *Сучасна педіатрія*. 2018. № 3. С. 43–47.
- Peculiarities of syntropic functional disorders of the digestive system against the ground of connective tissue dysplasia / T. V. Stoieva, O. V. Dzhagiashvili, O. P. Larionov, M. V. Fedin. *German Science Herald*. 2018. № 1. P. 9–13.
- Коморбідна патологія при функціональних розладах органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. В. Федін, С. Г. Стуканова, Л. П. Бас. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб: матеріали науково-практичної конференції (Одеса, 2–3 червня 2016 р.)*. Одеса, 2016. С. 59–61.
- Kvashnina A. A., Dzhagiashvili O. V., Chumak R. R. Results of the study of intestine biocenosis in children. *Medespera 2016: materials of the 6th Intern. Medical Congr. for Students and Young Doctors (Chişinău, May 12–14, 2016)*. Chişinău, 2016. P. 81–82.
- Роль сполучнотканинної дисплазії у розвитку функціональних розладів органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, О. М. Ніколайчук, С. Г. Стуканова. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 14–15 березня 2017 р.)*. Харків, 2017. С. 205–206.
- Intestinal microbiota disturbances in children with functional gastrointestinal disorders and its correction / O. Jagiashvili, T. Stoieva, E. Titkova, V. Synenko *Nutrition and Growth: materials of the 4-th International Conference (Amsterdam, March 2–4, 2017)*. Amsterdam, 2017. P. 139.

– Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Федін М. В., Гудзь В. А. Генетичні маркери дисплазії сполучної тканини при коморбідних захворюваннях органів травлення у дітей. *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта*: матеріали науково-практичної конференції (Одеса, 26 квітня 2017 р.). Одеса, 2017. С. 73–75.

– Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В. Взаимосвязь полиморфизма COL3A1 и синтропных функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Актуальные проблемы педиатрии*: материалы XX конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 16–18 февраля 2018 г.). Москва, 2018. С. 319.

– Стоєва Т. В. Особливості кишкового ентеротипу у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, М. В. Федін, О. П. Никитенко. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 22–23 березня 2018 р.). Харків, 2018. С. 231–232.

– Джагіашвілі О. В., Степанова Н. В. Фенотипічні особливості функціональних гастроінтестинальних розладів за наявності поліморфізму COL3A1 у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Одеса, 19–20 квітня 2018 р.). Одеса, 2018. С. 140.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на широку палітру наукових досліджень, присвячених функціональним розладам органів травлення у дітей, не можна вважати всі питання цілком розв'язаними. Функціональні розлади органів травлення розглядаються сьогодні як мультифакторіальні захворювання (Camilleri M. et al., 2013). Більше 20 років тому була створена експертна група з вивчення цієї проблеми, що систематизує накопичені дані та розробляє алгоритми діагностики та лікування пацієнтів з ФРОТ. Результатом її діяльності стало створення перших консенсусних рекомендацій, які дістали назву «Римські критерії». За цей час було проведено чотири перегляди Римських критеріїв, у яких дефініція ФРОТ, принципи їх класифікації та лікувально-діагностичної тактики зазнавали змін з урахуванням нових даних як фундаментальної, так і клінічної медицини.

Однією з важливих особливостей перебігу захворювань органів травлення у дітей, зокрема ФРОТ, у сучасних умовах є поєднаний характер ураження, коли відбувається перехрещення кількох функціональних розладів, що набув офіційного визнання в Римських критеріях IV за терміном “overlap syndrome” та у вітчизняній літературі позначається як синтропія (Белоусов Ю. В., 2012; Акопян А. Н., 2014; Минушкин О. Н., 2015). Основним патогенетичним механізмом ФРОТ сьогодні вважається порушення церебро-інтестинальної взаємодії. Крім того, виділяють генетичні, імунологічні, гуморальні, дієтичні, психосоматичні фактори, вісцеральну гіперчутливість, порушення моторики (Drossman D. A., 2016). Втім, лишаються нез'ясованими патогенетичні ланки розвитку синтропних станів та вплив цих механізмів на функціонування церебро-інтестинального взаємозв'язку.

Сьогодні існують дані щодо ролі сполучнотканинної дисплазії у розвитку патології органів травлення, морфофункціональні порушення якої можуть

призводити до виникнення синтропних уражень (Іванова І. І., 2012; Лялюкова Е. А., 2013; Гнатейко О. З., 2016).

Діагноз функціональних розладів стає можливим після виключення органічної патології (Drossman D. A., 2016; Longstreth et al., 2008; Grover M. et al., 2013), втім, сучасні доступні діагностичні методи позбавлені можливості виявити глибинні патогенетичні основи цих порушень, що потребує використання широкого спектра клініко-лабораторних досліджень.

Згідно з сучасними уявленнями, важлива роль у розвитку функціональних порушень травної системи відводиться кишковій мікробіоті, що є ключовим компонентом мікробіому та являє собою сформовану сукупність мікроорганізмів у вигляді збалансованої мікроекологічної системи, де симбіотна мікрофлора знаходиться у динамічній рівновазі. Саме мікробні асоціації, які створюють певну екологічну нішу, належать до найважливіших факторів, що впливають на здоров'я людини [3; 5; 9]. У результаті сучасних біомедичних досліджень кишкового мікробіому було виділено три основних енетротипи людини, на формування яких не впливають етнічна належність, стать та вік. Перший енетротип характеризується переважанням роду *Bacteroides*, енетротип-2 – *Prevotella* та енетротип-3 – *Ruminococcus*. Відповідно до цього кожна людина належить до одного з енетротипів, які визначають особливості її метаболізму і подальше здоров'я. Енетротип остаточно формується приблизно до 5–7 років. Порушення енетротипу кишкового мікробіому неминуче позначається на стані макроорганізму та пов'язане з розвитком тих чи інших захворювань, зокрема атеросклерозу, цукрового діабету, ожиріння, ревматоїдного артриту, функціональних та запальних захворювань кишечника, розладів аутистичного спектра та ін. [3; 4; 6].

Проте кількість досліджень, присвячених енетротипам, все ще дуже обмежена, а їхнє точне визначення і стабільність у подовжніх дослідженнях залишаються невирішеними.

Основними відмінностями дитячого організму є морфофункціональна незрілість, що зумовлює особливості клінічного перебігу патології органів

травлення, зокрема функціональних розладів, що створює значні труднощі в діагностиці та спричинює подібні клінічні прояви при різних захворюваннях, при цьому АС часто є провідною ознакою ФРОТ у дітей.

Таким чином, залишається ціла низка невирішених питань стосовно особливостей перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей різного віку. Вищевикладене стало підставою для проведення даного дослідження та визначило його мету й основні завдання щодо вивчення патогенетичних основ синтропних порушень органів травлення, а також їхнього впливу на перебіг та прогноз синтропії.

Відповідно до завдань дослідження робота була проведена у два етапи. Ретроспективний етап проводився для визначення особливостей абдомінального синдрому та прогнозування перебігу синтропних ФРОТ. Математичній обробці підлягала медична документація 649 дітей з АС. На проспективному етапі визначалися особливості клінічного перебігу синтропних ФРОТ з урахуванням вікового аспекту, а також патогенетичні ланки їхнього розвитку, а саме сполучнотканинні порушення та особливості кишкової мікробіоти. Враховуючи біотичні принципи Гельсінської декларації, перевагу надавали використанню неінвазивних методів обстеження. Молекулярно-генетичні методи з позиції сучасних досліджень є доказовими та надають можливість підтвердити виявлені фенотипічні зміни. Аналіз усіх результатів проводився із залученням сучасних методів медичної статистики.

За результатами ретроспективного аналізу проаналізовано клінічні прояви ФРОТ у дітей та виділено їхню провідну клінічну ознаку, а саме АС.

У третини дітей – 248 (38,2 %) осіб (95 % ДІ 34,4÷42,0), які були госпіталізовані з приводу АС, після обстеження діагностовано ХП та проведено хірургічне лікування з приводу ГА.

У більшості хворих – 401 (61,8 %) дітей (95 % ДІ 58,0÷65,6) після виключення ХП та проведеного подальшого обстеження були діагностовані ФРОТ, з яких синтропію встановлено у 68,6 % пацієнтів. Медична

документація (форма 003/о) усіх цих дітей підлягала подальшій обробці й аналізу. Як провідний розлад у цих хворих було встановлено СПК.

З огляду на рекомендації Римського консенсусу щодо діагностики ФР, важливим діагностичним критерієм є тривалість ознак больового АС та періодичність їх виникнення. Проте анамнестичні дані відносно попередніх епізодів абдомінального болю у обстежених нами дітей були відсутні. Тому ми оцінювали тривалість абдомінального болю під час поточної ситуації.

За тривалістю захворювання встановлена статистично значуща спряженість між групами дослідження ($\chi^2 = 193,1$; $p = 0,0001$). Серед дітей групи ХП у першу добу за допомогою звернулися тільки чверть пацієнтів – 62 (25,0 %) дитини, а на другу та третю добу – в півтора рази більше, тимчасом як більшість дітей з ФР (319; 79,6 %) було госпіталізовано в першу добу захворювання. Таким чином, при зверненні в першу добу зі скаргами на абдомінальний біль у дітей частіше мають виявлятися функціональні порушення ШКТ або органів травлення, а тривалість захворювання більше доби свідчить на користь можливих органічних змін – ХП. Тому всі діти з АС первинно консультовані та зверталися до відділення екстреної хірургічної допомоги.

Як показало вивчення відповідності специфічних й неспецифічних клінічних ознак перебігу АС у дітей, провідною скаргою був суб'єктивний та провокований біль у животі (649; 100 %). Згідно із завданнями дослідження, особливу увагу приділяли характеристикам абдомінального болю (рис. 6.1).

Як видно з рис. 6.1, за клінічними ознаками у 281 (70,1 %) пацієнтів із ФР абдомінальний біль не мав чіткої локалізації та у 251 (62,6 %) випадку характеризувався переважно помірною інтенсивністю; у третини хворих із ФР визначалися диспептичні прояви – одноразове або повторне блювання у 150 (37,4 %) дітей, порушення випорожнення та відходження газів у 123 (30,7 %) випадках; симптоми подразнення очеревини визначалися майже у кожній другій дитині (212; 52,9 %) із ФР; загальна температурна реакція у хворих із ФР (187; 46,6 %) була нормальною або субфебрильною.

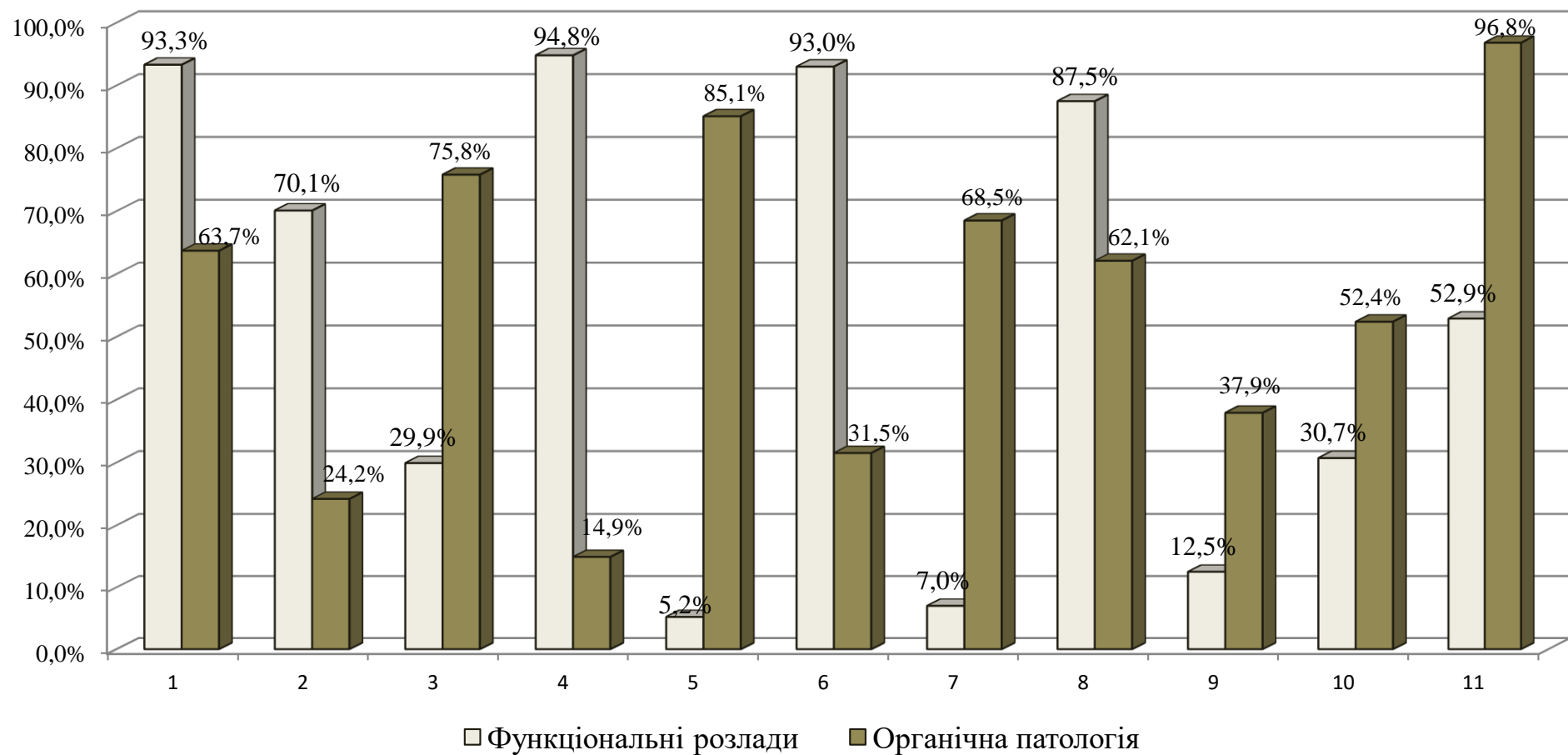


Рис. 6.1 Розподіл дітей досліджуваних груп за клінічними ознаками, % ($p \leq 0,0001$): 1 – тривалість захворювання ≤ 2 діб; 2 – суб’єктивний та провокований біль по всьому животу; 3 – біль праворуч; 4 – помірна інтенсивність болю; 5 – виразна інтенсивність болю; 6 – температура тіла $< 37,5$ °C; 7 – температура тіла $\geq 37,5$ °C; 8 – блювання немає/одноразове; 9 – блювання багаторазове; 10 – випорожнення порушене; 11 – подразнення очеревини

У пацієнтів із ХП локалізація болю праворуч визначена у 188 (75,8 %); на момент надходження до стаціонару превалював виражений біль у животі (211; 85,1 %); блювання визначалося у більшості пацієнтів (126; 91,1 %); порушення випорожнення та відходження газів спостерігалися у кожного другого хірургічного хворого – 130 (52,4 %); подразнення очеревини – у 240 (96,8 %) дітей; у більшості хворих (170; 68,5 %) визначалася гіпертермія.

Проведення загальної гемограми у всіх дітей з АС виявляло відсутність запальних явищ в організмі при функціональних розладах органів травлення, а їхнє визначення при хірургічній патології допомагало прийняти правильне рішення щодо тактики додаткового обстеження або хірургічного лікування.

Таким чином, проведений аналіз клініко-лабораторних ознак для визначення особливостей первинних проявів соматичної або хірургічної патології у дітей з АС показав, що провідною скаргою в усіх хворих був суб'єктивний та провокований біль у животі, який змінювався в залежності від віку дитини й давності захворювання, але локалізація болю частіше вказувала на характер захворювання. Крім того, статистичний аналіз виявив зв'язок досліджуваних ознак (характеристика блювання, порушення випорожнення, температурна реакція, наявність "*defense muscular*" і подразнення очеревини, показники гемограми) із функціональними або органічними (хірургічними) порушеннями органів черевної порожнини.

Враховуючи розмаїтість клінічної картини АС у дітей, необхідність швидкої первинної діагностики патологічного процесу у черевній порожнині, ми вважали за доцільне оцінити значущість клінічних ознак у ранній та диференційній діагностиці функціональних розладів органів травлення та хірургічної патології за допомогою логістичної регресії.

Проведений аналіз дозволив визначити найбільш значущих 7 клінічних ознак в диференційній діагностиці ФР та ХП, які були обрані для проведення аналізу одноваріантної логістичної регресії: давність захворювання, локалізація абдомінального болю, його інтенсивність, температура, блювання, порушення випорожнення та відходження газів, подразнення очеревини (рис. 6.2). Для всіх

клінічних ознак, які за критерієм спряженості χ^2 пов'язані з діагнозом на рівні $p < 0,0001$, обчислювали відношення шансів (OR; 95 % ДІ), засноване на оцінці частоти досліджуваних ознак у двох диференційованих групах.

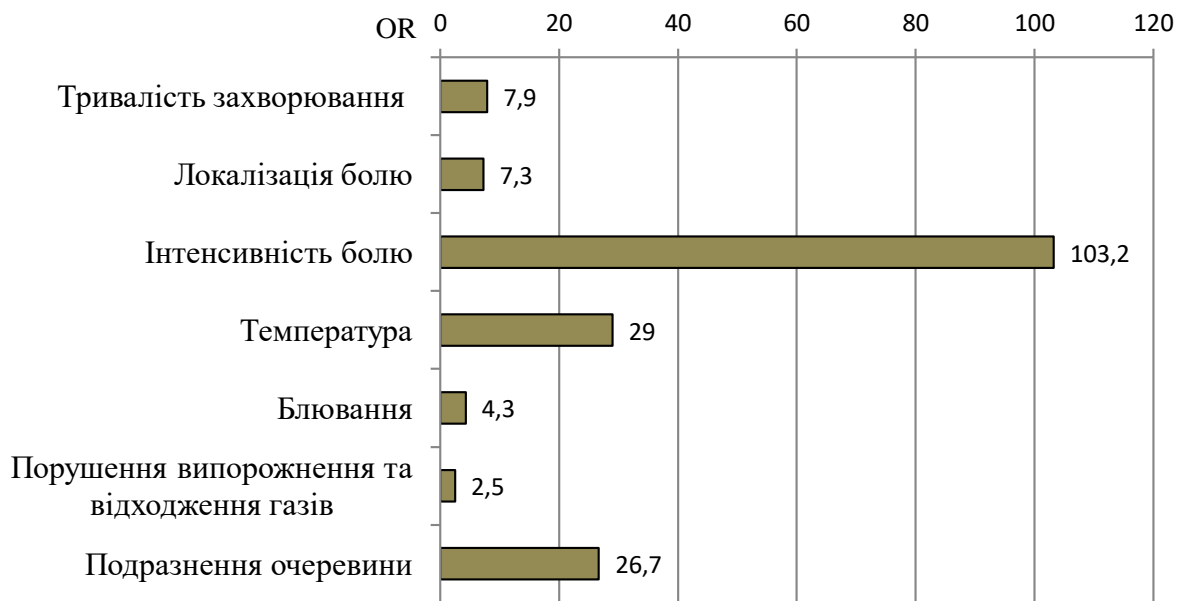


Рис. 6.2 Відношення шансів за даними одноваріантної логістичної регресії у диференційній діагностиці абдомінального синдрому у дітей досліджуваних груп

Таким чином, найбільш високі показники шансів діагностики СПК стосувалися давності захворювання до двох діб (OR 7,9), відсутності чіткої локалізації абдомінального болю (OR 7,3), помірної інтенсивності болю (OR 103,2), нормальної або субфебрильної загальної температури (OR 29,0), відсутності подразнення очеревини (OR 26,7), а про ХП органів черевної порожнини свідчили наявність інтенсивного абдомінального болю та локалізація його праворуч, подразнення очеревини, підвищення загальної температури більше $37,5^{\circ}\text{C}$ за тими ж показниками відношення шансів.

На другому етапі для створення математичної моделі з метою диференційної діагностики ФР та ХП була використана мультivarіантна логістична регресія та відібрано 5 клінічних ознак, які досить повно забезпечували можливість диференційного діагнозу.

Використовуючи запропоновану математичну модель, із 649 дітей з АС за первинним діагнозом СПК та ГА були вірно класифіковані 93,4 % хворих. У 401 хворого з СПК відсоток вірної діагностики сягав 96,5 %, точність діагностики у 248 хворих з ГА становила 88,3 %.

Для більш ефективного використання отриманої математичної моделі був проведений ROC-аналіз для визначення оптимальної точки поділу розрахункової ймовірності (P) у диференційній діагностиці СПК.

На основі отриманих нами даних в результаті проведення ROC-аналізу ймовірність СПК при $P > 0,61$ дорівнювала 95,8 %. Таким чином, розроблений диференційно-діагностичний тест може бути використаний для первинної діагностики у пацієнтів з АС й вибору подальшої діагностичної та лікувальної тактики. Розроблений тест у 9,13 разу частіше був позитивним ($P > 0,61$) у дітей з СПК, ніж у дітей з ГА.

Отже, застосування запропонованої методики мультиваріантної логістичної регресії з урахуванням інтегральної оцінки поєднання клінічних ознак значно прискорює діагностику, насамперед, функціональної патології кишечника, та дозволяє швидше прийняти рішення стосовно обсягу додаткового обстеження та лікувальної тактики лікарем первинного контакту.

Після проведення диференційної діагностики та визначення інформативності провідних клінічних ознак АС у дітей нами були встановлені вікові особливості перебігу синтропних ФРОТ (n=401).

Для цього всі діти з ФРОТ були поділені на три вікові групи: I група – діти віком до 6 років – 62 ((15,5±1,8) %) хворих, II – від 6 до 12 – 159 ((39,6±2,4) %) дітей, III – від 12 до 18 років – 180 ((44,9±2,5) %) пацієнтів (рис. 6.3).

Згідно з анамнестичними даними, на наш погляд, причиною больового АС у I віковій групі був аліментарний фактор на тлі загальної морфофункціональної незрілості органів травлення. Значне збільшення хворих у II віковій групі (6–12 років) відображав суттєві зміни в характері та якості харчування, різноманітні психофізичні навантаження у школі та ін. Чисельність III групи зумовлена впливом ендогенних (гетерохронія, диспропорція росту, гормональні зміни) та зростаючою дією екзогенних факторів (психосоматичний

фактор, погрішності харчування, зменшення батьківського контролю, шкідливі звички).

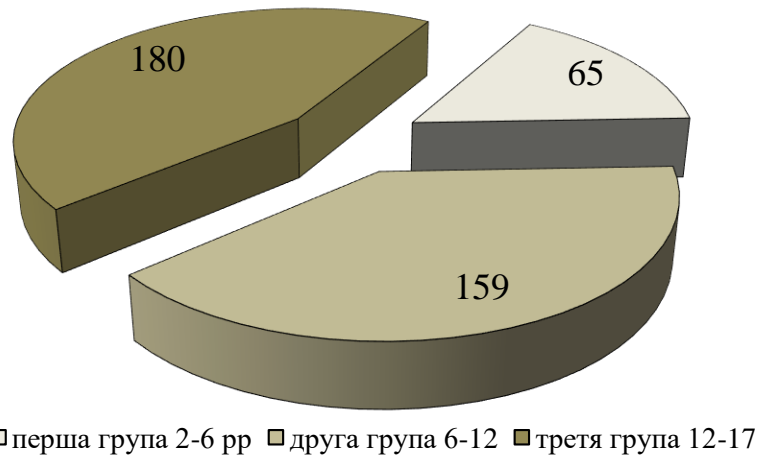


Рис. 6.3 Розподіл госпіталізованих дітей з функціональними розладами органів травлення в залежності від віку

Провідним ФРОТ у обстежених дітей визначено СПК, при цьому за клінічним перебігом діагностовано такі його варіанти: з переважанням абдомінального дискомфорту та метеоризму – у 278 ((69,3±2,3) %) хворих, з переважанням запору – у 90 ((22,4±2,1) %) дітей, з переважанням діареї – у решти пацієнтів – 33 ((8,2±1,4) %).

Після проведення клініко-лабораторного та інструментального обстеження у частини дітей з ФРОТ (275; 68,6 %), крім СПК, була виявлена синтропна патологія органів травлення (рис. 6.4). У решти дітей (126; 31,4 %) синтропних порушень не виявлено.

Синтропні ФРОТ встановлено у більшості хворих з СПК в усіх вікових групах, але з переважанням дітей з синтропією у старшій віковій групі (59,7; 69,2; 71,1 % відповідно). За структурою синтропна патологія у обстежених дітей була представлена поєднанням СПК (K58.0) із ФРБТ (K82.8) у 199 (72,4 %) обстежених, функціональними розладами підшлункової залози (панкреатопатія – K86.9) – у 127 (46,2 %), функціональною диспепсією (K30) – у 123 (44,7 %) хворих, ГЕРХ (K21.9) – у 55 (20,0 %) дітей, синдромом циклічного блювання (R11) – у 27 (9,8 %) пацієнтів (рис. 6.4).

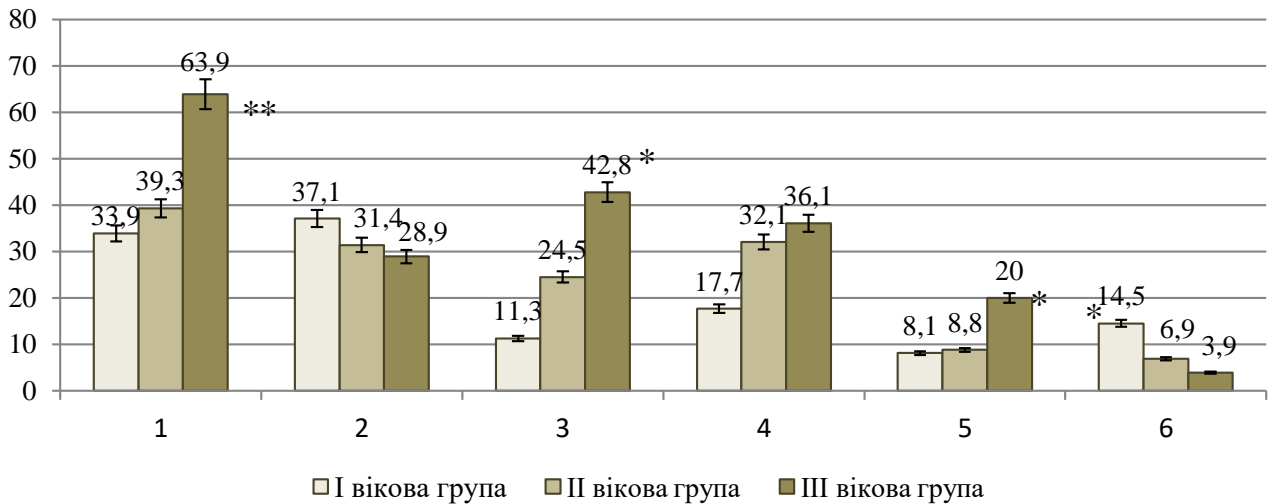


Рис. 6.4 Структура синтропної патології у дітей з функціональними розладами органів травлення в залежності від віку: 1 – СПК + функціональні розлади біліарного тракту; 2 – СПК + аномалії жовчного міхура; 3 – СПК + функціональна диспепсія; 4 – СПК + панкреатопатія; 5 – СПК + гастроезофагеальний рефлюкс; 6 – СПК + синдром циклічного блювання; * – $p < 0,05$ між III та I віковими групами; ** – $p < 0,05$ між III та II і I віковими групами

Як видно з рис. 6.4, представлено такі вікові особливості за структурою синтропної патології у обстежених дітей, а саме: у III віковій групі вірогідно у 3,5 рази (ДІ 1,9÷6,3) порівняно з I віковою групою переважали ФРБТ, функціональна диспепсія – у 6 разів (OR 5,9; ДІ 2,5÷13,6), панкреатопатія – майже утричі (OR 2,6; ДІ 1,3÷5,4), ГЕРХ – утричі (OR 2,9; ДІ 1,1÷7,6). У I віковій групі, порівняно із III, статистично вірогідно у 4 рази частіше діагностувався синдром циклічного блювання (OR 4,2; ДІ 1,5÷11,8), ФРБТ спостерігались тільки у кожній третій дитині (33,9 %); функціональна диспепсія діагностована тільки в 11,3 %; панкреатопатію виявлено у 17,7 %; ГЕРХ – у 8,1 %. Таке співвідношення синтропної патології, вочевидь, пов'язано як з незрілістю нервового апарату травного тракту, так і з загальними морфофункціональними особливостями. Що стосується II вікової групи, то у

цих дітей ФРБТ діагностовано у 39,6 %; аномалії жовчного міхура – у кожної третьої дитини (31,4 %); панкреатопатія підтверджена у 32,1 % хворих; функціональна диспепсія – у кожної п'ятої дитини (24,5 %); ГЕРХ – тільки у 8,8 % випадків; циклічне блювання – у 6,9 % хворих.

Проведений нами аналіз сезонності захворювання показав збільшення госпіталізації у весняні та осінні місяці, що пов'язано з дисбалансом вегетативної нервової системи, зміною раціону харчування, дією інфекційних агентів, що призводить до зниження реактивності організму.

Надалі було проведено визначення основних клінічних ознак у дітей з ФРОТ (рис. 6.5).

Як видно з рис. 6.5, при порівнянні показників інтенсивності абдомінального болю між молодшою та старшою віковими групами виявились вірогідні відмінності: незначний біль вірогідно переважав у молодшій віковій групі ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$), тимчасом як помірний вірогідно частіше визначався у дітей старшого віку ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$).

Супутні диспептичні явища з боку верхніх відділів травного тракту на фоні болю були найбільш виражені у дітей I вікової групи ($p = 0,04$). Порушення випорожнення вірогідно частіше реєструвалось у II віковій групі ($p = 0,008$), при цьому у хворих старшого віку визначено схильність до запору, а у дітей I вікової групи – до діареї ($p=0,0002$).

Стосовно тривожних ознак встановлено, що в усіх групах удвічі частіше траплялося подразнення очеревини ((52,9±2,5) %), ніж “*defense muscular*” ((24,9±2,2) %; $p=0,0001$), що можна пояснити перерозтягнутими петлями кишок, наявністю метеоризму, підвищенням внутрішньокишкового тиску, реакцією очеревини і реакцією пацієнта на ці симптоми. Відсутність “*defense musculare*” у більшості обстежених хворих ((75,1±2,2) %) підтверджувало функціональний характер порушень з боку травного тракту у даної групи пацієнтів.

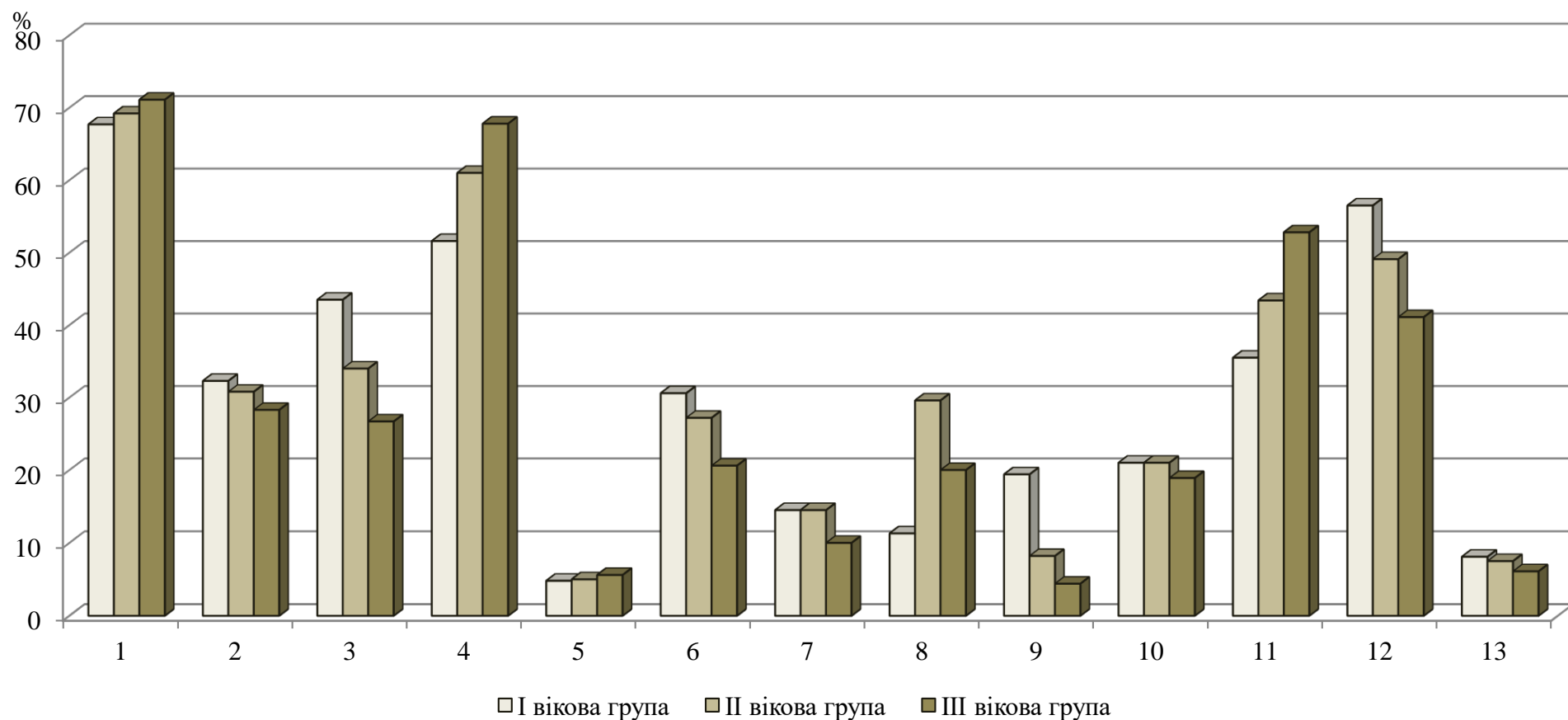


Рис. 6.5 Основні клінічні ознаки при функціональних розладах органів травлення удітей: 1 – локалізація абдомінального болю по всьому животу; 2 – праворуч; 3 – незначна інтенсивність болю; 4 – помірний біль; 5 – інтенсивний біль; 6 – одноразове блювання; 7 – повторне блювання; 8 – запор; 9 – діарея; 10 – поєднання тривожних ознак; 11 – загальна температура тіла $\leq 36,9\text{ }^{\circ}\text{C}$; 12 – $\leq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; 13 – $\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$

За результатами проведеного копрологічного дослідження калу патологічні зміни в копрограмі встановлено у 310 (77,3 %) всіх обстежених пацієнтів: переважали ознаки недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози ((57,1±2,8) %) за рахунок вмісту нейтрального жиру, у ((54,2±2,8) %) пацієнтів виявлено помірна кількість жирних кислот, перетравленої клітковини – у (41,3±2,8) %, м'язових волокон – у (27,1±2,5) %, що свідчило про порушення функціональної активності та чисельності представників різних популяцій резидентної кишкової мікробіоти.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили при госпіталізації всім дітям з АС, що допомагало виявити синтропну патологію ФРОТ.

Враховуючи сучасні уявлення щодо ролі сполучнотканинної дисплазії при патології органів травлення, нами визначено фенотипічні прояви ДСТ у 127 пацієнтів. Оцінку виявлених фенотипічних ознак проводили за допомогою критеріїв діагностики ступеня тяжкості ДСТ Аббакумової Л. М. і співавт. [27].

Проведеним аналізом встановлено у 70 (55,1 %) пацієнтів клінічно значущі прояви, що відповідало помірному (12–23 бали) та виразному (≥ 24 бали) ступеню тяжкості системного залучення сполучної тканини (рис. 6.6). У 57 (44,9 %) дітей наявні фенотипічні ознаки ДСТ відповідали легкому ступеню та розглядалися як варіант норми.

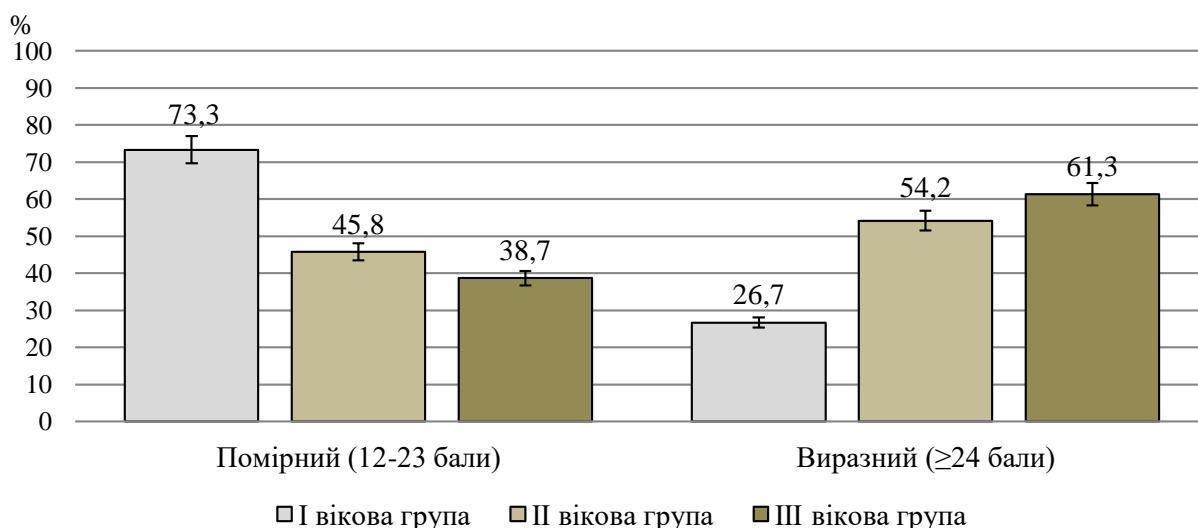


Рис. 6.6 Розподіл дітей з функціональними розладами органів травлення в залежності від віку та ступеня виразності дисплазії сполучної тканини

За отриманими даними, найменшу кількість хворих з ознаками ДСТ зареєстровано у I віковій групі – $(21,4 \pm 4,9)$ %, при цьому у обстежених дітей переважали помірні прояви ДСТ, що виявлялися у $(73,3 \pm 11,4)$ % пацієнтів, а виразні були наявні тільки у чверті пацієнтів цієї групи – $(26,7 \pm 11,4)$ %.

В інших вікових групах відзначено збільшення кількості хворих з ознаками ДСТ, а саме у II віковій групі – $(34,3 \pm 5,7)$ % дітей, з них із виразними проявами ДСТ виявилось вже $(54,2 \pm 10,2)$ % пацієнтів, у III визначено максимальну кількість дітей – $(44,3 \pm 5,9)$ %, яка удвічі перевищила I групу ($p = 0,007$), при цьому виражений ступінь сполучнотканинної дисплазії визначено більш ніж у половини хворих ($(61,3 \pm 8,8)$ %), що встановило статистично значущі відмінності між I та III віковими групами за ступенем тяжкості ДСТ ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$).

В залежності від наявності синтропної патології органів травлення всі пацієнти були поділені на дві клінічні групи: першу групу ($n=31$) утворили пацієнти з ізольованими ФРОТ, а саме СПК, другу групу ($n=39$) – діти з синтропними ФРОТ.

За поширеністю окремих фенотипічних ознак і тяжкістю проявів ДСТ у дітей з ізольованими та синтропними ФРОТ при подальшому обстеженні були виявлені відмінності (рис. 6.7).

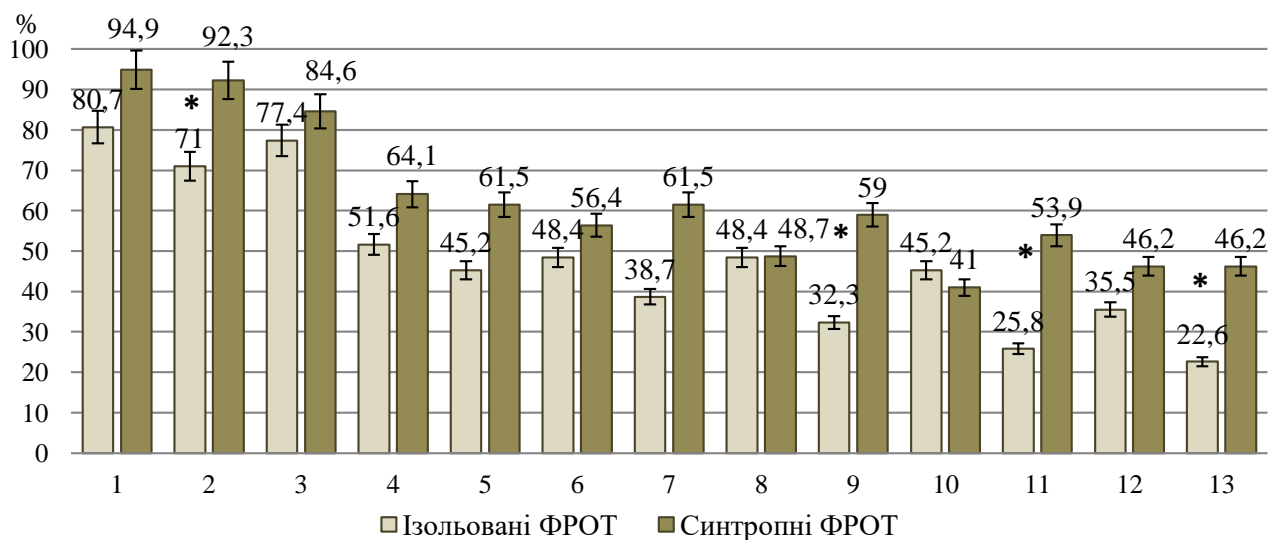


Рис. 6.7 Частота фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини у дітей за наявністю синтропії: 1 – гіпермобільність суглобів; 2 – астенична статура; 3 –

блідість шкіри; 4 – зубощелепні аномалії; 5 – плоскостопість; 6 – легке виникнення гематом; 7 – виражений венозний малюнок шкіри; 8 – блакитні склери; 9 – підвищена розтяжність шкіри; 10 – готичне піднебіння; 11 – сколіоз; 12 – легке втиснення груднини; 13 – слабкість м'язів живота

Проведеним аналізом встановлено, що виражений ступінь тяжкості ДСТ був визначений у 61,5 % дітей з синтропними ФРОТ, частота окремих фенотипічних ознак виявилась більш високою з боку опорно-рухового апарату: за наявності астеничної статури ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,018$), сколіозу ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,018$), слабкості м'язів живота ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,041$) та змін з боку шкіри – підвищена розтяжність ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,026$).

Наступним кроком для підтвердження ролі ДСТ у розвитку синтропних ФРОТ усім пацієнтам із фенотипічними ознаками ($n=70$) було проведено молекулярно-генетичне обстеження із визначенням носійства поліморфізму гена *COL3A1 rs1800255 2209G>A* у клітинах букального епітелію методом ПЛР–ПДРФ.

Отримані результати визначили вірогідну різницю між синтропними та ізольованими ФРОТ за розподілом поліморфних алелів у досліджуваних групах (рис. 6.8).

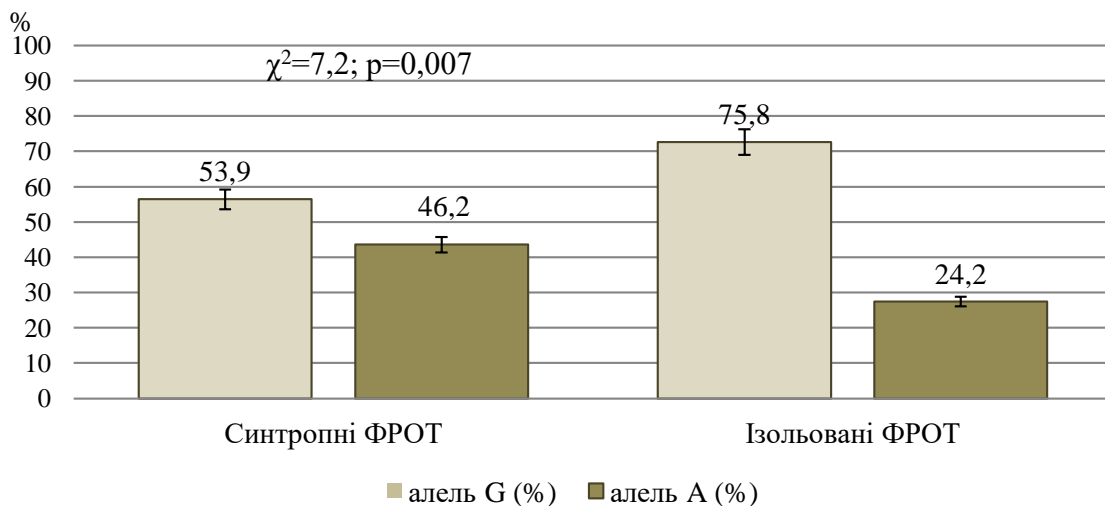


Рис. 6.8 Частота алелів поліморфізму *COL3A1 rs1800255* у досліджуваних групах

Як видно з рис. 6.8, алель 2209A у групі синтропних розладів спостерігався з частотою 0,462, тимчасом як у групі ізольованих ФРОТ частота алеля 2209A становила 0,242 ($\chi^2=7,2$; $p=0,007$), що дозволило вважати мінорний алель 2209A поліморфізму гена *COL3A1 rs1800255* предиктором для розвитку синтропних порушень органів травлення. За гендерним співвідношенням встановлено превалювання алеля 2209A у дівчаток (43,4 проти 28,1 %), тимчасом як алель 2209G переважав у хлопчиків (56,6 проти 71,9 %), проте відмінності виявилися невіргодними ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,061$).

Аналіз розподілу генотипів поліморфізму *COL3A1 rs1800255* у обстежених дітей з ФРОТ встановив вірогідний зв'язок між гетерозиготним генотипом G/A та наявністю синтропії у обстежених дітей ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,009$), тобто гетерозиготний генотип G/A може прогнозувати розвиток синтропної патології у дітей з ФРОТ (рис. 6.9). У дітей із ізольованими ФРОТ визначено статистично вірогідне превалювання гомозиготного G/G генотипу ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,001$), що прогностично не зумовлює виникнення синтропних порушень у цих пацієнтів.

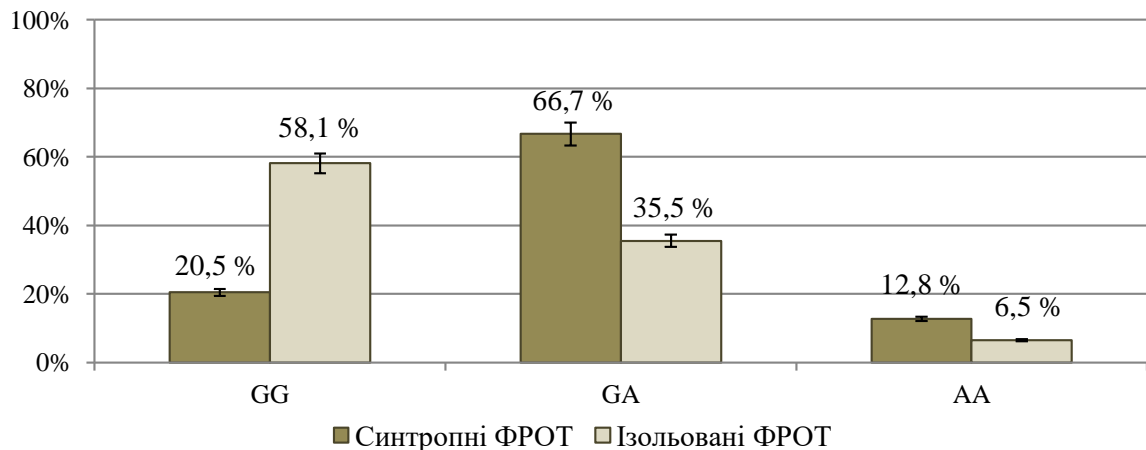


Рис. 6.9 Порівняльна характеристика хворих досліджуваних груп за носійством поліморфізму *COL3A1 rs1800255*

За наявністю мінорного варіанта генотипу *COL3A1 rs1800255* вірогідних відмінностей не виявлено ($p = 0,378$).

З метою визначення значущості гетерозиготного генотипу у розвитку синтропних станів при ФРОТ у дітей нами проведено розрахунок відношення шансів та 95 % ДІ, за результатами якого встановлено, що за наявності *G/A* генотипу поліморфізму *COL3A1 rs1800255* ризик синтропних розладів підвищується в 3,6 разу (95 % ДІ 1,4÷9,4). При цьому визначення *G/G* генотипу підвищує шанс діагностики ізольованих ФРОТ у 5,4 разу.

Надалі нами визначено діагностичну цінність отриманих показників, а саме генотипу *G/A* при синтропних ФРОТ. Оперативні характеристики тесту виявились досить ефективними: чутливість – 66,7 %, специфічність – 64,5 %, PPV – 70,3 % та NPV – 60,6 %.

Враховуючи сучасні дані щодо надзвичайно важливої ролі кишкової мікробіоти, нами було визначено загальні характеристики мікробіоценозу кишечника у 57 дітей з ФРОТ, із них синтропні порушення визначено у 31 (54,4 %) пацієнта, ізольовані ФРОТ – у 26 (45,6 %) випадках. Хлопчиків було 32 (56,1 %), дівчаток – 25 (43,9 %).

За результатами проведеного мікробіологічного дослідження кишкового біоценозу у обстежених дітей зміни складу облігатної мікрофлори в групі ізольованих та синтропних ФРОТ визначалися майже однаково та проявлялися зниженням рівня біфідобактерій майже у половини обстежених; дефіцитом лактобактерій; зниженням нормальної кишкової палички; наявністю кишкової палички зі зміненими біологічними властивостями.

Умовно-патогенні мікроорганізми виділені у більшості хворих з ФРОТ (38; 66,7 %), їхній спектр наведено на рис. 6.10.

Як видно з представленого рис. 6.10, у обстежених дітей як із синтропними, так і з ізольованими ФРОТ визначається широкий спектр умовних патогенів, при цьому найбільш поширеними виявились: *St. Aureus* майже у кожної другої дитини в обох групах та гриби роду *Candida albicans* у кожного п'ятого пацієнта з ФРОТ.

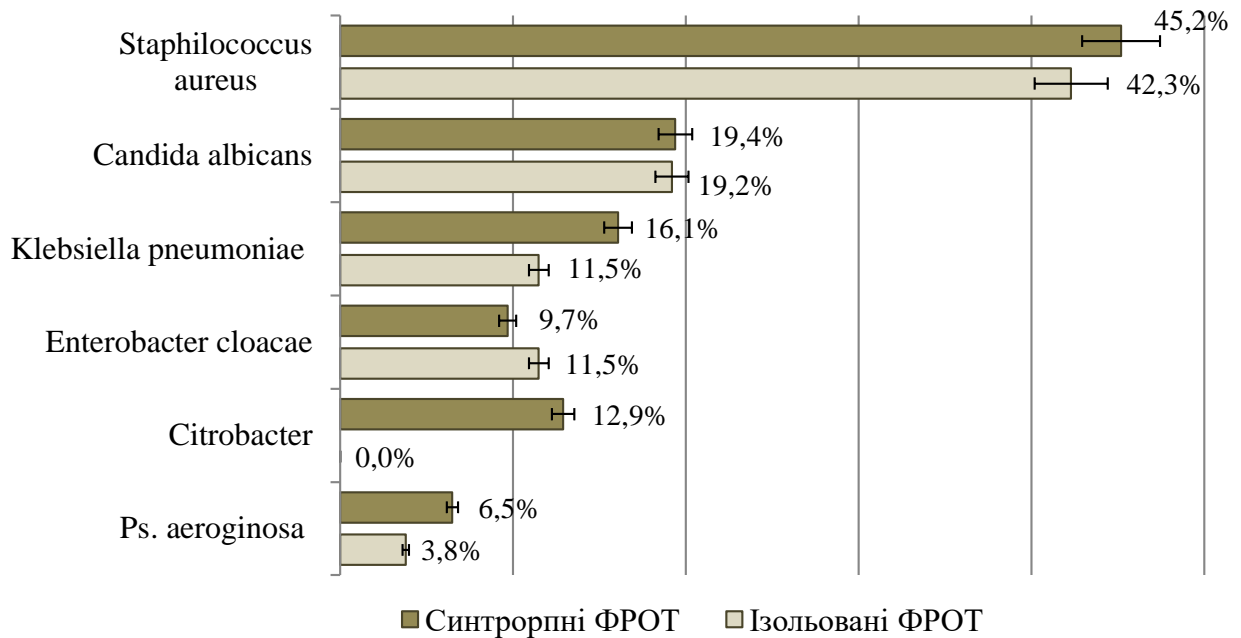


Рис. 6.10 Спектр та частота виявлення умовно-патогенної флори у дітей з функціональними розладами органів травлення

Спираючись на сучасні дані літератури щодо ролі окремих представників кишкової мікробіоти в розвитку тих чи інших патологічних станів, нами було проведено визначення чисельності кишкової бактерії роду *Prevotella copri* у зразках фекального супернатанту досліджуваних пацієнтів (n=57) із ФРОТ. Встановлення відносної кількості бактерій роду *Prevotella* проводили за методом ПЛР-РЧ.

У групі дітей з ФРОТ представників *P. copri* у супернатанті фекалій ідентифіковано у 37 (64,9 %) пацієнтів. Показники відносної кількості *P. copri* у дітей досліджуваних груп наведено на рис. 6.11.

Як свідчать дані рис. 6.11, найбільш виразні відмінності виявилися за відсутності *P. copri* у зразках пацієнтів досліджуваних груп ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,006$) та за відсною її кількістю у межах 150–200 у. о. ($\chi^2 = 2,3$; $p = 0,049$). Крім того, встановлено вірогідну різницю між показниками середніх значень відносної кількості *P. copri* в групі ізольованих ((124,3±10,5) у. о.) та синтропних ((80,7±11,2) у. о.) ФРОТ ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що у пацієнтів з синтропією відсутність *P. copri* та її мінімальні показники, що визначено у 3/4 дітей (74,2 %), асоціювались із варіантом СПК з переважанням запору та наявністю супутніх ФРБТ у 69,6 % хворих, у кожного п'ятого – з панкреатопатією (21,7 %), у 8,7 % – з ФД.

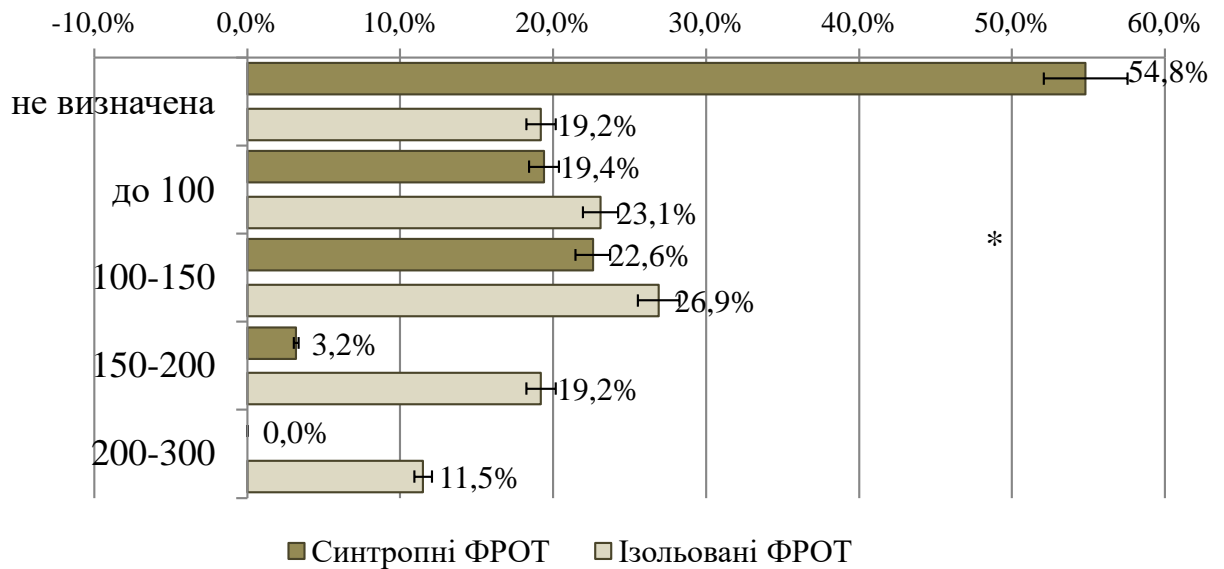


Рис. 6.11 Кількісні характеристики *Prevotella copri* у досліджуваних групах

Результати аналізу відношення шансів за показниками відносної кількості *P. copri* у дітей з ФРОТ показали, що шанси наявності синтропної патології у дітей з ФРОТ підвищуються майже в 4 рази (OR 3,9; ДІ 1,3–12,0) за відсутності *P. copri* або її мінімальної кількості. Водночас визначення її відносних показників у межах 100–200 більш характерно для ізольованих ФРОТ.

З'ясування операційних характеристик показників відносної кількості *P. copri* у дітей з ФРОТ встановило, що чутливість ідентифікації *P. copri* на рівні <100 у. о. при синтропній патології у дітей з ФРОТ дорівнює 74,2 %, специфічність – 90,5 %, PPV – 85,2 %, NPV – 70 %.

Отже, проведеним дослідження встановлено високу частоту синтропії у дітей з ФРОТ, визначено певні відмінності її структури та відповідно характеристики АС. Визначено, що важливими патогенетичними механізмами є фенотипічно-генотипічні прояви порушень фібрилогенезу та змін кишкового мікробіоценозу, значущість яких є доволі високою, що підтверджено статистичними методами.

ВИСНОВКИ

З огляду на високу розповсюдженість та остаточно нез'ясовані механізми розвитку функціональних розладів органів травлення, у дисертаційній роботі представлено розв'язання актуального завдання сучасної педіатрії, що полягає в удосконаленні діагностики та прогнозуванні перебігу функціональних розладів органів травлення у дітей шляхом визначення ролі колагенопатії та кишкової мікробіоти у патогенезі синтропії.

1. Синтропна патологія була діагностована у 68,6 % (95 % ДІ 64,0÷73,2) пацієнтів із функціональними розладами органів травлення. В структурі синтропії провідним розладом визначено синдром подразненого кишечника, який у дітей старшої вікової групи поєднувався із функціональними розладами біліарного тракту – у 72,4 % (95 % ДІ 67,0÷77,8) та функціональною диспепсією – у 44,7 % (95 % ДІ 38,7÷50,7); у дітей середньої вікової групи – із функціональними розладами підшлункової залози – у 46,2 % (95 % ДІ 40,2÷52,2), а в молодшій групі – із синдромом циклічного блювання – у 9,8 % (95 % ДІ 6,2÷13,4). В усіх випадках основною клінічною ознакою був абдомінальний біль різної інтенсивності (незначний – у дітей молодшої вікової групи ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$), помірний – у старшій віковій групі ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$)).

2. Визначення кількісної оцінки характеристик абдомінального синдрому, як-от: давність захворювання (OR 3,4 (95 % ДІ 1,2÷9,9)), інтенсивність абдомінального болю (OR 39,5 (95 % ДІ 18,2÷86,0)), локалізація (OR 10,9 (95 % ДІ 5,0÷23,7)), температурна реакція (OR 18,0 (95 % ДІ 7,8÷41,9)), ознаки подразнення очеревини (OR 28,0 (95 % ДІ 9,4÷83,5)) – дозволило створити математичну модель для діагностики та прогнозування перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення, використання якої виявилось ефективним (Se = 95,8 %; Sp = 89,1 %; PPV = 93,0 %; NPV = 94,0 %) на етапі первинного клінічного обстеження.

3. Найбільш значущими ознаками сполучнотканинної дисплазії у дітей з синтропними функціональними розладами органів травлення виявились фенотипічні прояви з боку м'язів – слабкість м'язів живота ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,041$), опорно-рухового апарату – астенічна статура ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,018$), сколіоз ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,018$), шкіри ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,026$) та вісцеральні прояви (20,5 % (95 % ДІ 7,5÷33,5)). Ступінь тяжкості дисплазії сполучної тканини відрізнявся в залежності від віку: у молодшому віці переважали помірні прояви, у старшому – тяжкі ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$). Роль дисплазії сполучної тканини у розвитку синтропних функціональних розладів підтверджено виявленням генетичним поліморфізмом *COL3A1* rs1800255 з переважанням генотипу *G/A* у 52,9 % (95 % ДІ 40,3÷65,5), що асоціювався з виразністю фенотипічних проявів ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,017$).

4. У дітей з функціональними розладами органів травлення кишкова мікробіота характеризувалася кількісними та якісними змінами складу, а саме зниженням рівня облигатної флори – біфідо-, лактобактерій та наявністю представників умовно-патогенної флори (*St. aureus*) переважно у дітей молодшої вікової групи ($p < 0,05$). Визначено особливості кишкового енетротипу *Prevotella*, що характеризувався відсутністю представників *Prevotella copri* у 35,1 % (95 % ДІ 23,7÷46,5) та зниженням їхньої чисельності у 37,1 % (95 % ДІ 25,5÷48,7) пацієнтів з функціональними розладами органів травлення.

5. Доведено, що наявність фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії за умов поліморфізму *COL3A1* rs1800255 підвищує ризик синтропії у 3,6 разу (OR 3,6 (95 % ДІ 1,4÷9,4)), при цьому діагностична значущість генотипу *G/A* у виникненні синтропних функціональних розладів органів травлення становила: $Se = 66,7$ %, $Sr = 64,5$ %, $PPV = 70,3$ %, $NPV = 60,6$ %. Порушення кишкової мікробіоти збільшує шанс наявності синтропії майже у 4 рази (OR 3,9 (95 % ДІ 1,3–12,0)), що, ймовірно, зумовлено моторними порушеннями кишечника та розладами жовчовиділення. Діагностична значущість зниження відносної кількості *Prevotella copri* у розвитку

синтропних функціональних розладів за оперативними характеристиками становила: $Se = 74,2 \%$, $Sp = 90,5 \%$, $PPV = 85,2 \%$, $NPV = 70,4 \%$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики синтропних ФРОТ рекомендовано визначення характеристик абдомінального синдрому, а саме: давності (X_1), інтенсивності (X_4), локалізації (X_3), а також температурної реакції (X_2) та наявності ознак подразнення очеревини (X_5) – за допомогою математичного рівняння:

$$Y = -6,5543 + 1,2295 \cdot X_1 + 2,8927 \cdot X_2 + 2,3879 \cdot X_3 + 3,6772 \cdot X_4 + 3,3328 \cdot X_5,$$

при вирішенні якого розрахункова ймовірність (P) більш 0,61 підтверджує діагноз.

2. Для підвищення ефективності диференційної діагностики хірургічної патології та ФРОТ рекомендовано застосування наочного діагностичного алгоритму, який враховує характеристики абдомінального синдрому та наявність супутніх інформативних ознак: метеоризм, діарея, лихоманка, порушення сну, міхурові симптоми, зміни в гемограмі, розподілених методом ефективною сегментації, що дозволяє оптимізувати маршрут пацієнта.

3. У дітей із ФРОТ рекомендовано виявлення фенотипічних ознак ДСТ, при цьому особливу увагу слід приділяти визначенню диспластичних змін сполучної тканини з боку м'язів, опорно-рухового апарату та шкіри. При встановленні виразного ступеня ДСТ для підтвердження ролі колагенопатії доцільно визначати поліморфізм гена колагену 3-го типу (*COL3A1 rs1800255*), що є предиктором розвитку синтропії.

4. За умов синтропії потрібно проводити дослідження кишкового біоценозу із аналізом його загальних характеристик, а за наявності СПК з переважанням запору важливим є визначення відносної щільності *Prevotella copri* для подальшої корекції харчового раціону дитини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии и нутрициологии: материалы конференции. *Здоров'я України*. 2010. Червень. № 2 (13). Тематичний номер. С. 40–41.
2. Арсентьев В. Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2012. 44 с.
3. Арсентьев В. Г., Сергеев Ю. С., Староверов Ю. И. Хронический гастродуоденит и функциональная диспепсия у детей с позиций доказательной медицины: мифы и реальность. *Педиатрия*. 2014. № 6. С. 69–74.
4. Арсентьев В. Г. Дисплазия соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения. *Детская медицина Северо-Запада*. 2011. № 3. С. 43–52.
5. Басалаева Н. В. Клинико-патогенетические особенности формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2013. 27 с.
6. Белоусов Ю. В. Коморбидность в детской гастроэнтерологии. *Здоров'я України*. 2012. Березень. № 1 (23). Тематичний номер. С. 40–42.
7. Белоусов Ю. В. Панкреатит и панкреатопатия: классификационные характеристики, принципы диагностики и лечения у детей. *Здоровье ребенка*. 2012. № 8. С. 129–133.
8. Белоусов Ю. В. Педіатрична гастроентерологія: клінічні лекції: навч. посібник. Харків: Факт, 2007. 376 с.
9. Белоусов Ю. В., Белоусова О. Ю. Синдром раздраженного кишечника у детей – диагноз исключения или диагноз компромисса? *Здоровье ребенка*. 2008. № 6. С. 106–109.

10. Белоусов Ю. В. Эпидемиология и факторы риска развития заболеваний пищеварительной системы у детей. *Здоров'я України*. 2012. Жовтень. № 3. Тематичний номер. С. 48–51.
11. Белоусова О. Ю., Денисюк Т. А. Коморбидность при заболеваниях органов гастродуоденальной зоны у детей. *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: XVIII конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: материалы* (Москва, 22–24 марта 2011 г.). Москва, 2011. С. 88–90.
12. Бельмер С. В., Хавкин А. И., Печкуров Д. В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). 2018. Москва: Геотар-Медиа, 2018. 162 с.
13. Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? / Д. В. Печкуров, А. А. Тяжева, Ю. Е. Алленова, Е. А. Шахматова. *Вопросы детской диетологии*. 2014. № 12 (1). С. 61–65.
14. Боброва В. И. Диагностический алгоритм и рациональная терапия дисфункции сфинктера Одди у детей. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 4 (56). С. 51–55.
15. Бовбель И. Э. Современные представления о микробиоте кишечника и возможности эффективного применения пробиотиков в практике врача-педиатра. *Медицинские новости*. 2017. № 2. С. 37–43.
16. Богомолова И. К., Перегоедова В. Н., Соловьева Ю. Г. Хронические запоры у детей: причины, механизмы развития, клиника. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015. № 3. С. 121–129.
17. Борисенко М. И. Обобщение результатов усовершенствования дифференцированных подходов к лечению сочетанной патологии органов пищеварения у детей. *Здоровье ребенка*. 2016. № 3 (71). С. 40–44.

18. Будзак И. Я. Синдром раздраженного кишечника: роль нарушений кишечной флоры и пути их коррекции. *Гастроэнтерология*. 2013. № 3. С. 127–131.
19. Бурулова О. Е., Козлова И. В., Мясина Ю. Н. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012. № 8 (2). С. 232–223.
20. Васечкина Л. И., Тюрина Т. К. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей — алгоритмы диагностики и подходы к лечению. *Альманах клинической медицины*. 2012. № 27. С. 3–8.
21. Васильев Ю. В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2014. № 4. 72–77.
22. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта / А. Н. Акопян, С. В. Бельмер, О. Ф. Выхристюк и др. *Доктор. ру. Педиатрия. Гастроэнтерология*. 2014. № 11 (99). С. 45–49.
23. Гордон Гайятт, Драммонд Ренни. Путеводитель читателя медицинской литературы. Москва: Медиа Сфера, 2003. 176 с.
24. Груздев А. В. Прогнозное моделирование в IBM SPSS Statistics и R. Метод деревьев решений. Москва: ДМК Пресс; Москва: Гевисста, 2017. 274 с.
25. Гурова М. М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в педиатрической практике: от алгоритма диагностики к алгоритму лечения. *Consilium Medicum*. 2015. № 4. Прил. Педиатрия. С. 34–38.
26. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н. П. Шабалова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. 760 с.
27. Джагіашвілі О. В., Стоєва М. І. Синтропні функціональні порушення травної системи у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 85-річчю з дня заснування Студентського наукового товариства ОНМедУ: тези доп.* (Одеса, 22–24 квіт. 2015 р.). Одеса, 2015. С. 278.

28. Джагіашвілі О. В., Прохорова С. В., Стуканова С. Г. Абдомінальний больовий синдром при функціональних порушеннях органів травлення у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного: тези доп.* (Одеса, 21–22 квіт. 2016 р.). Одеса, 2016. С. 134.

29. Джагіашвілі О. В., Чумак Н. Ю., Стуканова С. Г. Вікові особливості больового абдомінального синдрому у дітей при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту. *Актуальні питання сучасної медицини: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених: тези* (Харків, 14–15 квіт. 2016 р.) Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2016. С. 51.

30. Джагіашвілі О. В., Степанова Н. В. Фенотипічні особливості функціональних гастроінтестинальних розладів за наявності поліморфізму COL3A1 у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народження С. І. Корхова: тези доп.* (Одеса, 19–20 квіт. 2018 р.). Одеса: ОНМедУ, 2018. С. 140.

31. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков: учеб. пособие / А. Ф. Бабцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко и др. Благовещенск, 2010. 101 с.

32. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г. И. Нечаева, В. М. Яковлев, В. П. Конев и др. *Лечащий врач*. 2008. № 2. С. 22–28.

33. Дифференциальная диагностика острого абдоминального синдрома у детей / Т. В. Стоева, О. В. Джагиашвили, М. Г. Мельниченко и др. *Актуальные вопросы детской хирургии: VIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием: материалы* (Гомель, 25–26 мая 2017 г.). Гомель: ГомГМУ, 2017. С. 144–146.

34. Достижения и перспективы развития детской гастроэнтерологии / Л. Н. Цветкова, В. А. Филин, Л. В. Нечаева, А. Н. Гуреев. *Вопросы детской диетологии*. 2009. Т. 7, № 2. С. 10–14.

35. Дуда О. К., Колесник Р. О. Постінфекційний синдром подразненого кишечника: питання діагностики та лікування (огляд). *Сімейна медицина*. 2011. № 3. С. 71–75.
36. Елфимова Е. В., Елфимов М. А., Березкин А. С. Психосоматические взаимоотношения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта на модели синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. № 4 (116). С. 83–88.
37. Єщенко А. В. Вплив функціональних порушень біліарного тракту на стан печінки в підлітків. *Гастроентерологія*. 2013. № 2. С. 36–39.
38. Загорский С. Э. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: дети старше 4 лет и подростки – что изменилось с принятием Римских критериев IV. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2017. Т. 5, № 1. С. 94–110.
39. Захаренко С. М. Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков. *Медицинский совет*. 2017. № 15. С. 61–67.
40. Зиатдинова Н. В., Адельшина Э. Н., Маланичева Т. Г. Частота и структура заболеваний органов пищеварения у детей дошкольного возраста. *Практическая медицина*. 2011. № 1 (49). С. 105–107.
41. Зимницкая Т. В. Влияние содержания серотонина и гистамина в крови у детей с синдромом раздраженного кишечника на показатели биоэлектрической активности толстой кишки. *Современная педиатрия*. 2009. № 1. С. 114–116.
42. Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике / Г. В. Бекетова, Ф. Франчески, О. Г. Шадрин и др. *Здоров'я України*. 2016. Тематичний номер. Педіатрія. № 2 (37). С. 4–6.
43. Кильдиярова Р. Р. Болезни органов пищеварения у детей. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации: учеб. пособие. Москва: Умный доктор, 2015. 320 с.

44. Кильдиярова Р. Р., Лобанов Ю. Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология. Москва: Геотар-Медиа,. 2013. 124 с.
45. Кишечная микробиота и функциональные заболевания кишечника / С. М. Ткач, К. С. Пучков, А. К. Сизенко и др. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 1. С. 118–129.
46. Клинико-функциональная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне дисплазии соединительной ткани у детей / Ю. С. Апенченко, С. Ф. Гнусаев, О. К. Устинова и др. *Педиатрия*. 2013. № 4. С. 42–45.
47. Клинико-функциональные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков / Г. Ю. Калаева, А. Х. Зайцева, О. И. Хохлова и др. *Педиатрия*. 2012. Т. 91, № 2. С. 135–139.
48. Клиническая эффективность фитопрепарата «Гастритол» в комплексной терапии детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Л. Н. Боярская, Е. А. Иванова, Г. Н. Дмитрикова и др. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 3. С. 19–22.
49. Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. С. Апенченко, Н. В. Басалаева, Л. В. Капустина, И. И. Иванова. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014. Т. 19, № 3. С. 17–19.
50. Козик Є. Я. Недиференційована дисплазія сполучної тканини – фактор формування поліпатій у дітей чи самостійне захворювання? *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2013. № 3. Спецвипуск. С. 58.
51. Психологические особенности пациентов с функциональными и воспалительными заболеваниями кишечника / И. В. Козлова, Ю. Н. Мялина, Т. А. Тихонова и др. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014. № 10 (1). С. 80–85.
52. Козловский А. А. Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014. № 4. С. 7–13.

53. Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова та ін. *Запорозький медичинський журнал*. 2018. Т. 20, № 3. С. 379–383.
54. Коморбідна патологія при функціональних розладах органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. В. Федін та ін. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб: наук.-практ. конф.: тези доп.* (Одеса, 2–3 черв. 2016 р.). Одеса: ОНМедУ, 2016. С. 59–61.
55. Корниенко Е. А. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков при функциональных расстройствах кишечника у детей. *Consilium Medicum*. 2014. № 2. Прил. Гастроэнтерология. С. 35–40.
56. Корниенко Е. А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты. *Педиатрия*. 2013. № 4 (3). С. 3–14.
57. Крючко Т. О., Несіна І. М., Зіньковська С. М. До питання оптимізації лікування дітей із синдромом подразненого кишечника. *Современная педиатрия*. 2013. № 2. С. 108–113.
58. Кулакова В. А. Прогнозирование гипоксически–ишемических поражений мозга плода при комплексной оценке адаптационных особенностей системы «мать–плацента–плод»: дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2015. 139 с.
59. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая медицина. 2011. 477 с.
60. Лоранская И. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: пособие. Москва: Форте принт, 2013. 92 с.
61. Лук'яненко Н. С., Петріца Н. А., Кенс К. А. Місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в патології дитячого віку. *Здоров'я ребенка*. 2015. № 2. С. 80–85.
62. Лялюкова Е. А., Ливзан М. А. Функциональные заболевания органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013. № 7. С. 14–18.

63. Маев И. В., Черёмушкин С. В., Кучерявый Ю. А. Синдром раздраженного кишечника: Римские критерии IV: О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Москва: Прима Принт, 2016. 64 с.
64. Майданник В. Г. Болезни органов пищеварения у детей. Киев: СП «Интертехнодрук», 2010. 1157 с.
65. Майданник В. Г. Римські критерії IV (2016): що нового? *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 10 (1). С. 10–18.
66. Майданник В. Г., Іванишин Л. М. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей. Київ, 2013. 66 с.
67. Макарова Е. Г., Украинцев С. Е. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2017. № 14 (5). С. 392–399. doi: 10.15690/pf.v14i5.1788
68. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? *Педиатрическая фармакология*. 2015. Т. 12, № 1. С. 38–45.
69. Малкоч А. В., Бельмер С. В., Ардатская М. Д. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора. *Педиатрическая фармакология*. 2009. № 5. С. 70–75.
70. Минушкин О. Н. Сочетанные функциональные расстройства ЖКТ. Их диагностика и лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2015. № 13. С. 20–25.
71. Нарушения моторно-эвакуаторной деятельности пищеварительного тракта у детей и их коррекция / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, Б. И. Кривущев и др. *Современная педиатрия*. 2013. № 2 (50). С. 17–19.
72. Немцов В. И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении. *Лечащий врач*. 2015. № 6. С. 60–65.

73. Няньковська О. С. Сучасні погляди на функціональні запори у немовлят. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13, № 1. С. 83–86.
74. Няньковська О. С. Сучасні погляди на функціональні кольки в немовлят. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12, № 2. С. 284–287.
75. Няньковська О. С. Огляд засідання ради експертів у галузі «Дитяча гастроентерологія та нутриціологія». *Здоровье ребенка*. 2015. № 8. С. 7–8.
76. Няньковський С. Л., Івахненко О. С., Яцула М. С. Принципи харчової корекції функціональних розладів травної системи у дітей раннього віку. *Здоровье ребенка*. 2013. № 4 (47). С. 69–74.
77. Оказание гастроэнтерологической помощи детям в условиях реформирования системы охраны здоровья / А. Н. Беловол, А. Ф. Шипко, А. С. Сенаторова и др. *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. 2014. Т. IV, № 4. С. 11–15.
78. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья / И. А. Беляева, Е. П. Бомбардинова, М. Д. Митиш и др. *Вопросы современной педиатрии*. 2017. Т. 16, № 1. С. 29–38.
79. Оптимизация ранней диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с применением метода эффективной сегментации / Т. В. Стоева, О. В. Джагиашвили, М. Г. Мельниченко, М. В. Федин. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. № 3. С. 387–395.
80. Осадчук М. А., Осадчук М. М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии. *Русский медицинский журнал*. 2015. № 28. С. 1690–1692.
81. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, Ю. С. Апенченко и др. *Вопросы современной педиатрии*. 2012. Т. 11, № 5. С. 50–55.

82. Особливості абдомінального синдрому при порушеннях церебро-інтестинальної взаємодії у дітей / О. В. Джагіашвілі, Т. В. Стоєва, Н. Ю. Чумак та ін. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 4. С. 40–45.

83. Особливості клінічного перебігу хронічного гастродуоденіту в дітей з дисплазією сполучної тканини / О. М. Муквіч, О. В. Лавренчук, Т. А. Грідіна, Т. А. Полук. *Перинатологія та педіатрія*. 2015. № 1. С. 81–86.

84. Ошлянська О. А., Вовк В. М. Особливості захворюваності на гостру респіраторну патологію у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. *Перинатологія и педиатрия*. 2017. № 1. С. 115–120.

85. Педіатрія (гастроентерологія та патологія раннього віку): навч. посібник / О. П. Волосовець, О. В. Зубаренко, С. П. Кривопустов та ін. Одеса: Друкарський дім; Друк Південь, 2017. 264 с.

86. Підходи до діагностики і лікування функціональних порушень травної системи у школярів / С. Л. Няньковський, О. Р. Садова, В. А. Іванців та ін. *Современная педиатрия*. 2013. № 1. С. 106–111.

87. Платонова О. М. Серотонінергічні механізми розвитку функціональних захворювань кишечника у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1, № 3. С. 167–170.

88. Полунина Т. Е. Алгоритм диагностики и лечения дисфункций билиарного тракта. *Архивъ внутренней медицины*. 2015. № 1. С. 27–32.

89. Порівняльна характеристика мікробіоценозу кишечника у хворих на синдром подразненого кишечника та неспецифічний виразковий коліт / В. І. Вдовиченко, О. П. Корнійчук, О. О. Меренцова, Ю. С. Лозинський. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 4. С. 67–70.

90. Рання діагностика функціональних порушень травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова та ін. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю: матеріали (Харків, 18 берез. 2016 р.). Харків: ХНМУ, 2016. С. 160.

91. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. Москва: Медиа Сфера, 2006. 312 с.

92. Роль кишкового мікробіому у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, Т. І. Рижикова та ін. *Сучасна педіатрія*. 2018. № 3. С. 43–47.

93. Роль сполучнотканинної дисплазії у розвитку функціональних розладів органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, О. М. Ніколайчук, С. Г. Стуканова. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю: матеріали (Харків, 18 берез. 2016 р.). Харків: ХНМУ, 2016. С. 205–206.

94. Рыбкина Н. Л. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей первого года жизни: причины, клинические проявления, современные подходы к коррекции. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. № 9 (2). С. 70–76.

95. Сарсенбаева С. С., Сарсенбаева З. Б. Функциональные расстройства кишечника у детей в аспекте Римского консенсуса IV 2016 года: фокус на запоры. *Медицина (Алматы)*. 2018. № 1 (187). С. 22–27.

96. Селиванова Г. Б., Потешкина Н. Г. Функциональные расстройства билиарного тракта в клинической практике: современные аспекты диагностики и тактики ведения пациента. *Лечебное дело*. 2017. № 3. С. 11–17.

97. Симпозиум «Нарушения микробиома и функциональная патология ЖКТ у детей: острые вопросы ежедневной практики». Обзор выступлений И. Н. Захаровой, А. И. Хавкина, С. В. Бельмера. *Consilium Medicum*. 2017. № 4. Прил. Педиатрия. С. 59–66.

98. Синдром перекреста функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: состояние вопроса на сегодняшний день / А. А. Самсонов, А. В. Семенова, Д. Н. Андреев и др. *Фарматека*. 2018. № 2. С. 13–17.

99. Сичинава И. В., Шишов А. Я., Белоусова Н. А. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрия*. 2012. Т. 91, № 4. С. 6–10.
100. Смирнова Г. И., Манкурте Г. Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015. № 18. С. 46–53.
101. Смирнова Г. И., Корсунский А. А., Ляликова В. Б. Синдром раздраженного кишечника у детей: новое в диагностике и лечении. *Российский педиатрический журнал*. 2016. № 5. С. 309–318.
102. Современное ведение функциональной патологии желудочно-кишечного тракта у детей с позиции Римских критериев IV. *Здоров'я України*. 2017. Грудень. № 4 (43). Тематичний номер. С. 24–25.
103. Современные подходы в терапии хронических запоров у детей / В. В. Корнева, Ю. А. Кожара, В. Г. Козачук и др. *Современная педиатрия*. 2013. № 1. С. 112–117.
104. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, А. А. Коваленко, Л. М. Карпина. *Вопросы детской диетологии*. 2011. Т. 9, № 2. С. 10–14.
105. Стан органів травної системи при дисплазії сполучної тканини у дітей / Т. В. Починок, О. В. Павленко, М. М. Васюкова, В. В. Мельничук. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2014. Т. 6, № 1. С. 68.
106. Стоева Т. В., Джагиашвили О. В., Ларионов А. П. Анализ синтропии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей. *Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: конгресс педиатров стран СНГ; Материнство и детство – достижения, проблемы и перспективы: междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию со дня основания Национального центра охраны материнства и детства: тезисы конгресса и конф. (Бишкек, 22–23 сент. 2016 г.)*. Бишкек, 2016. С. 76–77.

107. Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Федін М. В., Гудзь В. А. Генетичні маркери дисплазії сполучної тканини при коморбідних захворюваннях органів травлення у дітей . *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта*: наук.-практ. конф.: тези доп. (Одеса, 26 квіт. 2017 р.). Одеса: ОНМедУ, 2017. С. 73–75.

108. Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В. Взаимосвязь полиморфизма COL3A1 и синтропных функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Актуальные проблемы педиатрии: XX конгресс педиатров России с междунар. участием*: материалы (Москва, 16–18 февр. 2018 г.). Москва, 2018. С. 319.

109. Стоєва Т. В. Особливості кишкового ентеротипу у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова та ін. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: укр. наук.-практ. конф. лікарів-педіатрів з міжнар. участю: матеріали (Харків, 22–23 берез. 2018 р.). Харків: ХНМУ. С. 231–232.

110. Ткач С. М. Диагностика и лечение синдрома раздраженной кишки в практике семейного врача. *Сімейна медицина*. 2012. № 1. С. 76–78.

111. Тябут Т. Д., Каратыш О. М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани. *Современная ревматология*. 2009. № 2. С. 19–23.

112. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59. URL: file:///C:/Users/e170374pop/Downloads/Sped_2013_4_7.pdf

113. Урсова Н. И. Тактика педиатра при абдоминальной боли у детей. *Медицинский совет*. 2017. № 9. С. 80–84.

114. Урсова Н. И. Функциональные запоры у детей раннего возраста и проблемы их радикального лечения. *Лечащий врач*. 2010. № 6. С. 16–20.

115. Урсова Н. И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей как мультидисциплинарная проблема. *Альманах клинической медицины*. 2014. № 33. С. 47–56.

116. Фенотипічний просторовий континуум дисплазії сполучної тканини у дітей з доліхосигмою / В. С. Коноплицький, В. В. Погорілий, О. О. Лукіянець, І. Г. Нестеренко. *Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 1, № 16. С. 118–121.

117. Функции кишечной микрофлоры организма в норме и при патологии / О. С. Моложавая, Т. В. Ивахнюк, А. Н. Макаренко, Р. В. Брозь. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16, № 4. С. 333–340.

118. Функционально-структурные нарушения органов пищеварения у детей. Алгоритмы диагностики и тактики лечения / Л. И. Васечкина, А. В. Акинфиев, Р. Я. Татаринцева и др. *Современные научные исследования и инновации*. 2013. № 9. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2013/09/26384>.

119. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / О. Г. Шадрін, Т. Л. Марушко, Т. Ю. Радущинська та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 1. С. 104–111.

120. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? *Клиническая медицина*. 2014. № 7. С. 19–28.

121. Шадрин О. Г., Платонова Е. М. Клинико-патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника у детей. *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 2. С. 69–72.

122. Шадрин О. Г., Платонова Е. М., Гарынычева Т. А. Новые возможности лечения сочетанных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. *Здоровье ребёнка*. 2012. № 5. С. 21–25.

123. Шадрін О. Г., Місник В. П. Кишкова мікробіота у дітей: сучасні можливості профілактики та корекції порушень. *Український медичний часопис*. 2018. Т. IX/X, № 5 (1) (127). С. 81–84.

124. Шадрін О. Г., Чернега Н. Ф. Мікробіота та захворювання гепатобіліарної системи: нові можливості в лікуванні дітей раннього віку. *Здоровье ребенка*. 2015. № 5. С. 23–29.

125. Шадрін О. Г., Платонова О. М. Моніторинг поширеності синдрому подразненого кишечника серед дитячого населення України. *Современная педиатрия*. 2013. № 4. С. 84–87.
126. Шадрін О. Г., Платонова О. М., Старець О. О. Сучасні підходи до диференційної діагностики функціональних захворювань кишечника у дітей. *Здоровье ребенка*. 2013. № 4. С. 24–27.
127. Шаламай М. О., Сторожук І. В. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку хронічних захворювань внутрішніх органів у дітей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015. Т. 8, № 1. С. 106–107.
128. Шеляхин В. Е. Билиопанкреатогастроуденальная патология при хроническом холецистите у детей. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2009. № 3/4. С. 36–39.
129. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римского консенсуса IV пересмотра (2016) / Д. Н. Андреев, А. В. Заборовский, А. С. Трухманов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. № 1. С. 4–11.
130. Юзбашев Г. И. Специфичность клинической симптоматики синдрома раздраженного кишечника и ее дифференциально-диагностические признаки. *Український журнал хірургії*. 2011. № 1. С. 72–76.
131. Яблокова Е. А., Горелов А. В. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей: диагностика и возможности спазмолитической терапии. *Русский медицинский журнал*. 2015. № 21. С. 1263–1267.
132. Abdominal Pain-predominant Functional Gastrointestinal Disorders in Adolescent Nigerians / E. Udoh, N. M. Devanarayana, S. Rajindrajith et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016. Vol. 62. P. 588–593.

133. Akiho H., Ihara E., Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2010. Vol. 1, N 3. P. 97–105.

134. Altered colonic bacterial fermentation as a potential pathophysiological factor in irritable bowel syndrome / T. Ringel-Kulka, C. H. Choi, D. Temas et al. *Am J Gastroenterol*. 2015. Vol. 110. P. 1339–1346.

135. Association between childhood migraine and history of infantile colic / S. Romanello, D. Spiri, E. Marcuzzi et al. *JAMA*. 2013. Vol. 309, N 15. P. 1607–1612. doi: 10.1001/jama.2013.747

136. Association of COL4A3 (rs55703767), MMP-9 (rs17576) and TIMP-1 (rs6609533) gene polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes / S. Saravani, D. Yari, R. Saravani, C. A. Ahmadabad. *Biomedical reports*. 2017. Vol. 6. P. 329–334.

137. Association of genetic polymorphisms in HTR3A and HTR3E with diarrhea predominant irritable bowel syndrome / Q. Y. Gu, J. Zhang, Y. C. Feng et al. *Int J Clin Exp Med*. 2015. Vol. 8. P. 4581–4585.

138. Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function, and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea / M. I. Vazquez-Roque, M. Camilleri, T. Smyrk et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012. Vol. 303. P. G1262–G1269.

139. Associations between gastric sensorimotor function, depression, somatization, and symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders: are all symptoms equal? / N. Clauwaert, M. P. Jones, L. Holvoet et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2012. Vol. 24. P. 1088–1095.

140. Associations of tryptophan hydroxylase gene polymorphisms with irritable bowel syndrome / S. Jun, R. Kohen, K. C. Cain et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2011. Vol. 23. P. 233–239.

141. Bortoli N. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Annals Of Gastroenterology*. 2018. Vol. 31, N 6. P. 639–648. doi: 10. 20524/aog. 2018. 0314
142. Bull M. J., Plummer N. T. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. 2014. Vol. 13. P. 17–22.
143. Cheung C. K., Wu J. C. Genetic polymorphism in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, N 47. P. 17693–17698.
144. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, N 17. P. 1626–35. doi:10. 1056/NEJMra1207068
145. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013. Vol. 10. P. 320.
146. Cannabinoid receptor 1 gene and irritable bowel syndrome: phenotype and quantitative traits / M. Camilleri, G. J. Kolar, M. I. Vazquez-Roque et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013. Vol. 304. P. G553–G560.
147. Chey W. D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015. Vol. 313, N 9. P. 949–958.
148. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent / J. Hyams, C. Di Lorenzo, M. Saps et al. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, N 6. P. 1456–1468. doi: 10.1053/j. gastro.2016.02.015
149. Collagen Type I Alpha 2 (COL1A2) Polymorphism Contributes to Intracranial Aneurysm Susceptibility: A Meta-Analysis / Q. Gan, Qi. Liu, X. Hu, C. You. *Med Sci Monit*. 2017. Vol. 23. P. 3240–3246.
150. De Winter B. Y., Deiteren A., De Man J. G. Novel nervous system mechanisms in visceral pain. *Neurogastroenterol. Motil*. 2016. Vol. 28, N 3. P. 309–315.
151. Devanarayana N. M., Rajindrajith S., Benninga M. A. Quality of life and health care consultation in 13 to 18 year olds with abdominal pain predominant functional gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol*. 2014. Vol. 14. P. 150.

152. Devanarayana N. M., Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24, N 21. P. 2211–2235.

153. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L. A. David, C. F. Maurice, R. N. Carmody et al. *Nature*. 2014. Vol. 505. P. 559–563.

154. Differential effects of fodmaps (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI / K. Murray, V. Wilkinson–Smith, C. Hoad et al. *Am J Gastroenterol*. 2014. Vol. 109. P. 110–119.

155. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1262–1279.

156. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, N 6. P. 1257–1261.

157. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine / Y. Maeda, T. Kurakawa, E. Umemoto et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2016. Vol. 68, N 11. P. 2646–2661.

158. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine / L. Zhong, E. R. Shanahan, A. Raj et al. *Gut*. 2017. Vol. 66. P. 1168–1169.

159. Dzhagiashvili O. V., Stoyeva T. V., Dragomiretska O. I. Determination of the clinical and prognostic significance of abdominal syndrome in children with syntropic functional gastrointestinal disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 10. P. 443–450.

160. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis / J. J. Korterink, K. Diederens, M. A. Benninga, M. M. Tabbers. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0126982.

161. Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood / H. Till, M. Thomson, J. E. Foker et al. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2017. 1526 p.

162. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota / V. Iebba, V. Totino, A. Gagliardi et al. *New Microbiologica*. 2016. Vol. 39. P. 1–12.
163. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study / Y. A. Saito, G. M. Petersen, J. J. Larson et al. *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105. P. 833–841.
164. Ford A. C., Talley N. J. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2011. Vol. 46. P. 421–431.
165. Foxx-Orenstein A. E. New and emerging therapies for the treatment of irritable bowel syndrome: an update for gastroenterologists. *Therap. Adv. Gastroenterol*. 2016. Vol. 9, N 3. P. 354–375.
166. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome / C. Chassard, M. Dapoigny, K. P. Scott et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 35. P. 828–838.
167. Functional gastrointestinal diseases and psychological maladjustment, personality traits and quality of life / N. Ranasinghe, N. M. Devanarayana, S. Rajindrajith et al. *BMC Gastroenterol*. 2018. Vol. 18. P. 33.
168. Gelfand A. A., Gallagher R. C. Cyclic vomiting syndrome versus inborn errors of metabolism: A review with clinical recommendations. *Headache*. 2015. Vol. 56. N 1. P. 215–221.
169. Genetic factors for functional dyspepsia / T. Oshima, F. Toyoshima, S. Nakajima, H. Fukui. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 26. P. 83–87.
170. Genetic variants in CDC42 and NXP1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome / M. M. Wouters, D. Lambrechts, M. Knapp et al. *Gut*. 2014. Vol. 63. P. 1103–1111.
171. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review / R. M. Ward, D. R. Velez Edwards, T. Edwards et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2014. Vol. 211, N 4. P. 326–335.

172. Grover M., Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol*. 2013. Vol. 48. P. 177–181.

173. Hoffman I., Tack J. Assessment of gastric motor function in childhood functional dyspepsia and obesity. *Neurogastroenterol Motil*. 2012. Vol. 24, N 2. P. 108–113.

174. Holtmann, G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Digestive Diseases*. 2017. Vol. 35, N 1. P. 5–13. doi: 10.1159/000485409

175. HPMCD: the database of human microbial communities from metagenomic datasets and microbial reference genomes / S. C. Forster, H. P. Browne, N. Kumar et al. *Nucleic Acids Research*. 2016. Vol. 44, D 1. P. D604–D609.

176. Identification of a functional tph1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes / H. Grasberger, L. Chang, W. Shih et al. *Am J Gastroenterol*. 2013. Vol. 108. P. 1766–1774.

177. Imbalance of tumor necrosis factor- α interleukin-8 and interleukin-10 production evokes barrier dysfunction, severe abdominal symptoms and psychological disorders in patients with irritable bowel syndrome-associated diarrhea / Y. Zhen, C. Chu, S. Zhou et al. *Mol Med Rep*. 2015. Vol. 12. P. 5239–5245.

178. In silico identification of bacteriocin gene clusters in the gastrointestinal tract, based on the Human Microbiome Project's reference genome database / C. J. Walsh, C. M. Guinane, C. Hill et al. *BMC Microbiology*. 2015. Vol. 15, N 15. P. 1–11.

179. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea / B. S. Wong, M. Camilleri, P. Carlson et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 10. P. 1009–1015.

180. Intestinal microbiota disturbances in children with functional gastrointestinal disorders and its correction / O. Jagiashvili, T. Stoieva, E. Titkova,

V. Synenko. *4-th International Conference on Nutrition and Growth*, March 2–4, 2017, Amsterdam, 2017. C. 139.

181. Intestinal permeability in children/adolescents with functional dyspepsia / N. A. Neilan, U. C. Garg, J. V. Schurman, C. A. Friesen. *BMC Research Notes*. 2014. Vol. 275, N 7. P. 1–5.

182. Irritable bowel syndrome in adolescents in Lagos / O. F. Adeniyi, O. Adenike Lesi, F. A. Olatona et al. *Pan Afr Med J*. 2017. Vol. 28. P. 93.

183. Irritable bowel syndrome is significantly associated with somatisation in 840 patients, which may drive bloating / P. Patel, P. Bercik, D. G. Morgan et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. Vol. 41. P. 449–458.

184. Irritable bowel syndrome / P. Enck, Q. Aziz, G. Barbara et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016. Vol. 2. P. 16014. doi: 10. 1038/nrdp. 2016. 14

185. Is there any association between disturbed gastrointestinal visceromotor and sensory function and impaired quality of life in functional dyspepsia? / S. Haag, W. Senf, S. Tagay et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2010. Vol. 22. P. e262–e279.

186. Jones M. P., Van Oudenhove L., Talley N. J. Functional gastrointestinal disorders (FGIDS) and psychological disorders: Strong evidence that the link is bidirectional, but psychological distress is more likely to precede a new diagnosis of an FGID. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. S570.

187. Koloski N. A., Jones M. P., Talley N. J. Confirmation of bidirectional gut to brain pathways in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a one year population-based prospective study. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. S737.

188. Kridler J., Kamat D. Irritable bowel syndrome: a review for general pediatricians. *Pediatr. Ann*. 2016. Vol. 45, N 1. P. e30–33.

189. Lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients with diarrhea: the roles of anxiety, activation of the innate mucosal immune system and visceral sensitivity / J. Yang, M. Fox, Y. Cong et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. Vol. 39, N 3. P. 302–311.

190. Lee K. N., Lee O. Y. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, N 27. P. 8886–8897.

191. Levinthal D. J. The Cyclic Vomiting Syndrome Threshold: A Framework for Understanding Pathogenesis and Predicting Successful Treatments. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016. Vol. 7, N 10. P. e198. doi:10.1038/ctg.2016.55

192. Li B. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. *European journal of pediatrics*. 2018. Vol. 177, N 10. P. 1435–1442.

193. Lu P. L., Velasco-Benítez C. A., Saps M. Sex, Age, and Prevalence of Pediatric Irritable Bowel Syndrome and Constipation in Colombia: A Population-based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017. Vol. 64. P. e137–e141.

194. Mandal R. S., Saha S., Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015. Vol. 13. P. 148–58.

195. Mapel D. W. Functional disorders of the gastrointestinal tract: Cost effectiveness review. *Clin. Gastroenterol*. 2013. Vol. 27. P. 913–931.

196. Mayer E. A., Savidge T., Shulman R. J. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, N 6. P. 1500–1512. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.037

197. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath / G. Kim, F. Deepinder, W. Morales et al. *Dig Dis Sci*. 2012. Vol. 57. P. 3213–3218.

198. Methods of analysis of gut microorganism – actual state of knowledge / I. Ignyś, P. Szachta, M. Gałęcka et al. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2014. Vol. 21, N 4. P. 799–803.

199. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis / F. De Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, C. Zitoun et al. *Cell Metabolism*. 2016. Vol. 24, N 1. P. 151–157.

200. Molecular basis of the irritable bowel syndrome / A. Vaiopoulou, G. Karamanolis, T. Psaltopoulou et al. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 2. P. 376–383.

201. Novel Testing Enhances Irritable Bowel Syndrome Medical Management: The IMMINENT Study / K. Parsons, J. Goepf, B. Dechairo et al. *Original research.* 2014. Vol. 3, N 3. P. 24–32.

202. Walsh P. S., Metzger D. A., Higuchi R. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques.* 2013. Vol. 54, N 3. P. 134–139.

203. Park C. S., Uhm J. H. Polymorphisms of the Serotonin Transporter Gene and G-Protein $\beta 3$ Subunit Gene in Korean Children with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. *Gut Liver.* 2012. Vol. 6, N 2. P. 223–228.

204. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 26. Suppl. 3. P. 12–14.

205. Peculiarities of syntropic functional disorders of the digestive system against the ground of connective tissue dysplasia / T. V. Stoieva, O. V. Dzhagiashvili, O. P. Larionov, M. V. Fedin. *German Science Herald.* 2018. Vol. 1. P. 9–13.

206. Pediatric Patients With Dyspepsia Have Chronic Symptoms, Anxiety, and Lower Quality of Life as Adolescents and Adults / S. W. Rippel, S. Acra, H. Correa et al. *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142, N 4. P. 754–761.

207. Prevalence and associated factors of functional gastrointestinal disorders and bowel habits in Chinese adolescents: a schoolbased study / Z. Huiqing, Y. Min, C. Guang-Yu et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition.* 2011. Vol. 53, N 2. P. 168–173.

208. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-aged children in El Salvador / R. Zablahá, C. A. Velasco-Benítez, I. Merlosa et al. *Revista de Gastroenterología de México.* 2015. Vol. 80. P. 186–191.

209. Prognosis of Abdominal Pain in Children in Primary Care – A Prospective Cohort Study / Y. Lisman-van Leeuwen, L. A. Spee, M. A. Benninga et al. *Annals of family medicinevol.* 2013. Vol. 11, N 3. P. 238–244.

210. Rajindrajith S., Devanarayana N. M. Constipation in Children: Novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011. Vol. 17, N 1. P. 35–47.

211. Rajindrajith S., Devanarayana N. M. Functional gastrointestinal diseases in children: Stepping out of the box. *Sri Lanka J. Child Health.* 2013. Vol. 42. P. 65–69.

212. Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children / D.-W. Kang, J. G. Park, Z. E. Ilhan et al. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8, N 7. P. e68322.

213. Kvashnina A. A., Dzhagiashvili O. V., Chumak R. R. Results of the study of intestine biocenosis in children. *MedEspera 2016: 6th Intern. Medical Congr. for Students and Young Doctors, May 12–14, 2016, Chişinău, Rep. Moldova: Abstract Book.* Chişinău: S. n., 2016. P. 81–82.

214. Saito Y. A., Mitra N., Mayer E. A. Genetic approaches to functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138. P. 1276–1285.

215. Sandhu B. K., Paul S. P. Irritable bowel syndrome in children: Pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 20. P. 6013–6023.

216. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016. Vol. 14. P. e1002533.

217. Sharma R., Young C., Neu J. Molecular Modulation of Intestinal Epithelial Barrier: Contribution of Microbiota. *Journal Of Biomedicine And Biotechnology.* 2010. doi: 10.1155/2010/305879

218. Soares R. L. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 34. P. 12144–12160.

219. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients / L. Zhu, W. Liu, R. Alkhoury et al. *Physiol Genomics.* 2014. Vol. 46, N 18. P. 679–686.

220. Structure-mechanics relationships of collagen fibrils in the osteogenesis imperfecta mouse model / O. G. Andriotis, S. W. Chang, M. Vanleene et al. *J. R. Soc. Interface.* 2015. Vol. 12. P. 1–12.

221. Sultan S., Malhotra A. Irritable Bowel Syndrome. *Ann Intern Med.* 2017. Vol. 166, N 11. P. ITC81–ITC96. doi: 10. 7326/ AITC201706060
222. Talachian E., Bidari A., Zahmatkesh H. Abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders based on Rome III criteria in a pediatric gastroenterology clinic. *Med J Islam Repub Iran.* 2015. Vol. 247, N 29. P. 1–7.
223. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective populationbased study / N. A. Koloski, M. Jones, J. Kalantar et al. *Gut.* 2012. Vol. 61. P. 1284–1290.
224. The g-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia / T. Oshima, S. Nakajima, T. Yokoyama et al. *BMC Med Genet.* 2010. Vol. 11. P. 13.
225. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment / G. S. Karabulut, O. F. Beşer, E. Erginöz et al. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013. Vol. 19. P. 90–93.
226. The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation / M. M. Zaiss, A. Rapin, L. Lebon et al. *Immunity.* 2015. Vol. 43. P. 998–1010.
227. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) / Q. X. Ng, A. Soh, W. Loke et al. *Journal of inflammation research.* 2018. Vol. 11. P. 345–349. doi:10. 2147/JIR. S174982
228. Walker M. M., Talley N. J. Review article: Bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract – beyond the era of helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014. Vol. 39. P. 767–779.
229. Yarandi S. S., Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology research and practice.* 2013. P. 351086. doi: 10.1155/2013/351086

230. Children with cyclic vomiting syndrome: phenotypes, disease burden and mitochondrial DNA analysis / Z. Ye, A. Xue, Y. Huang, Q. Wu. *BMC gastroenterology*. 2018. Vol. 18, N 1. P. 104. doi:10. 1186/s12876-018-0836-5

231. Yoon J. C., Sung W. H., Nayoung Kim. Association between SLC6A4 Serotonin Transporter Gene Linked Polymorphic Region and ADRA2A -1291C>G and Irritable Bowel Syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014. Vol. 20, N 3. P. 388-399.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості абдомінального синдрому при порушеннях церебро-інтестинальної взаємодії у дітей / О. В. Джагіашвілі, Т. В. Стоєва, Н. Ю. Чумак, Н. Б. Мацюк, С. Г. Стуканова. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 4. С. 40–45.
2. Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, В. А. Гудзь, О. Ю. Ємельянова. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 3. С. 379–383.
3. Роль кишкового мікробіому у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, Т. І. Рижикова, Л.Б. Браткова, Т. О. Бондаренко. *Сучасна педіатрія*. 2018. № 3. С. 43–47.
4. Peculiarities of syntropic functional disorders of the digestive system against the ground of connective tissue dysplasia / T. V. Stoieva, O. V. Dzhagiashvili, O. P. Larionov, M. V. Fedin. *German Science Herald*. 2018. № 1. P. 9–13.
5. Оптимизация ранней диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с применением метода эффективной сегментации / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. Г. Мельниченко, М. В. Федін. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. № 3. С. 387–395.
6. Dzhagiashvili O. V., Stoieva T. V., Dragomiretska O. I. Determination of the clinical and prognostic significance of abdominal syndrome in children with syntropic functional gastrointestinal disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. № 8 (10). P. 443–450.
7. Стоєва М. І., Джагіашвілі О. В. Синтропні функціональні порушення травної системи у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної*

медицини: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених (Одеса, 22–24 квітня 2015 р.). Одеса, 2015. С. 278.

8. Рання діагностика функціональних порушень травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, Л. П. Бас., С. Г. Стуканова. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 18 березня 2016 р.). Харків, 2016. С. 160.

9. Джагіашвілі О. В., Чумак Н. Ю., Стуканова С. Г. Вікові особливості больового абдомінального синдрому у дітей при функціональних розладах шлунково-кишкового тракту. *Актуальні питання сучасної медицини*: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених (Харків, 14–15 квітня 2016 р.). Харків, 2016. С. 51.

10. Джагіашвілі О. В., Прохорова С. В., Стуканова С. Г. Абдомінальний больовий синдром при функціональних порушеннях органів травлення у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*: матеріали міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених (Одеса, 21–22 квітня 2016 р.). Одеса, 2016. С. 134.

11. Kvashnina A. A., Dzhagiashvili O. V., Chumak R. R. Results of the study of intestine biocenosis in children. *Medespera 2016*: materials of the 6th Intern. Medical Congr. for Students and Young Doctors (Chişinău, May 12–14, 2016). Chişinău, 2016. P. 81–82.

12. Коморбідна патологія при функціональних розладах органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. В. Федін, С. Г. Стуканова, Л. П. Бас. *Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб*: матеріали науково-практичної конференції (Одеса, 2–3 червня 2016 р.). Одеса, 2016. С. 59–61.

13. Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Ларионов А. П. Анализ синтропии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей. *Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Материнство и детство –*

достижения, проблемы и перспективы: материалы VIII Конгресса педиатров стран СНГ и международной научно-практической конференции (Бишкек, 22–23 сентября 2016 г.). Бишкек, 2016. С. 76–77.

14. Intestinal microbiota disturbances in children with functional gastrointestinal disorders and its correction / O. Jagiashvili, T. Stoieva, E. Titkova, V. Synenko *Nutrition and Growth: materials of the 4-th International Conference (Amsterdam, March 2–4, 2017). Amsterdam, 2017. P. 139.*

15. Роль сполучнотканинної дисплазії у розвитку функціональних розладів органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, О. М. Ніколайчук, С. Г. Стуканова. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю (Харків, 14–15 березня 2017 р.). Харків, 2017. С. 205–206.*

16. Генетичні маркери дисплазії сполучної тканини при коморбідних захворюваннях органів травлення у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, М. В. Федін В. А. Гудзь. *Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: матеріали науково-практичної конференції (Одеса, 26 квітня 2017 р.). Одеса, 2017. С. 73–75.*

17. Дифференциальная диагностика острого абдоминального синдрома у детей / Т. В. Стоева, О. В. Джагиашвили, М. Г. Мельниченко, В. В. Антонюк, Л. Б. Элий. *Актуальные вопросы детской хирургии: материалы VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Гомель, 25–26 мая 2017 г.). Гомель, 2017. С. 144–146.*

18. Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В. Взаимосвязь полиморфизма COL3A1 и синтропных функциональных расстройств органов пищеварения у детей. *Актуальные проблемы педиатрии: материалы XX конгресса педиатров России с международным участием (Москва, 16–18 февраля 2018 г.). Москва, 2018. С. 319.*

19. Особливості кишкового ентеротипу у розвитку синтропної патології травної системи у дітей / Т. В. Стоєва, О. В. Джагіашвілі, С. В. Прохорова, М. В. Федін, О. П. Никитенко. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю* (Харків, 22–23 березня 2018 р.). Харків, 2018. С. 231–232.

20. Джагіашвілі О. В., Степанова Н. В. Фенотипічні особливості функціональних гастроінтестинальних розладів за наявності поліморфізму COL3A1 у дітей. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю* (Одеса, 19–20 квітня 2018 р.). Одеса, 2018. С. 140.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», Одеса, 22–24 квітня 2015 р. Одеса, 2015. – публікація тез.

2. Українська науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків, 18 березня, 2016 р. Харків, 2016. – усна доповідь, публікація тез.

3. Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини», Харків, 14–15 квітня 2016 р. Харків, 2016. – публікація тез.

4. Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», Одеса, 21–22 квітня 2016 р. Одеса, 2016. – усна доповідь, публікація тез.

5. The 6th Intern. Medical Congr. for Students and Young Doctors “Medespera 2016”, Chişinău, May 12–14, 2016. Chişinău, 2016. – публікація тез.

6. Науково-практична конференція «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб», Одеса, 2–3 червня 2016 р. Одеса, 2016. – публікація тез.

7. VIII Конгресс педиатров стран СНГ и международная научно-практическая конференция «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. Материнство и детство – достижения, проблемы и перспективы», Бишкек, 22–23 сентября 2016 г. Бишкек, 2016. – публікація тез.

8. The 4-th International Conference “Nutrition and Growth”, Amsterdam, March 2–4, 2017. Amsterdam, 2017. – публікація тез.

9. Науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків, 14–15 березня 2017 р. Харків, 2017. – публікація тез.

10. Науково-практична конференція «Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта», Одеса, 26 квітня 2017 р. Одеса, 2017. – публікація тез.

11. VIII Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы детской хирургии», Гомель, 25–26 мая 2017 г. Гомель, 2017 – публікація тез.

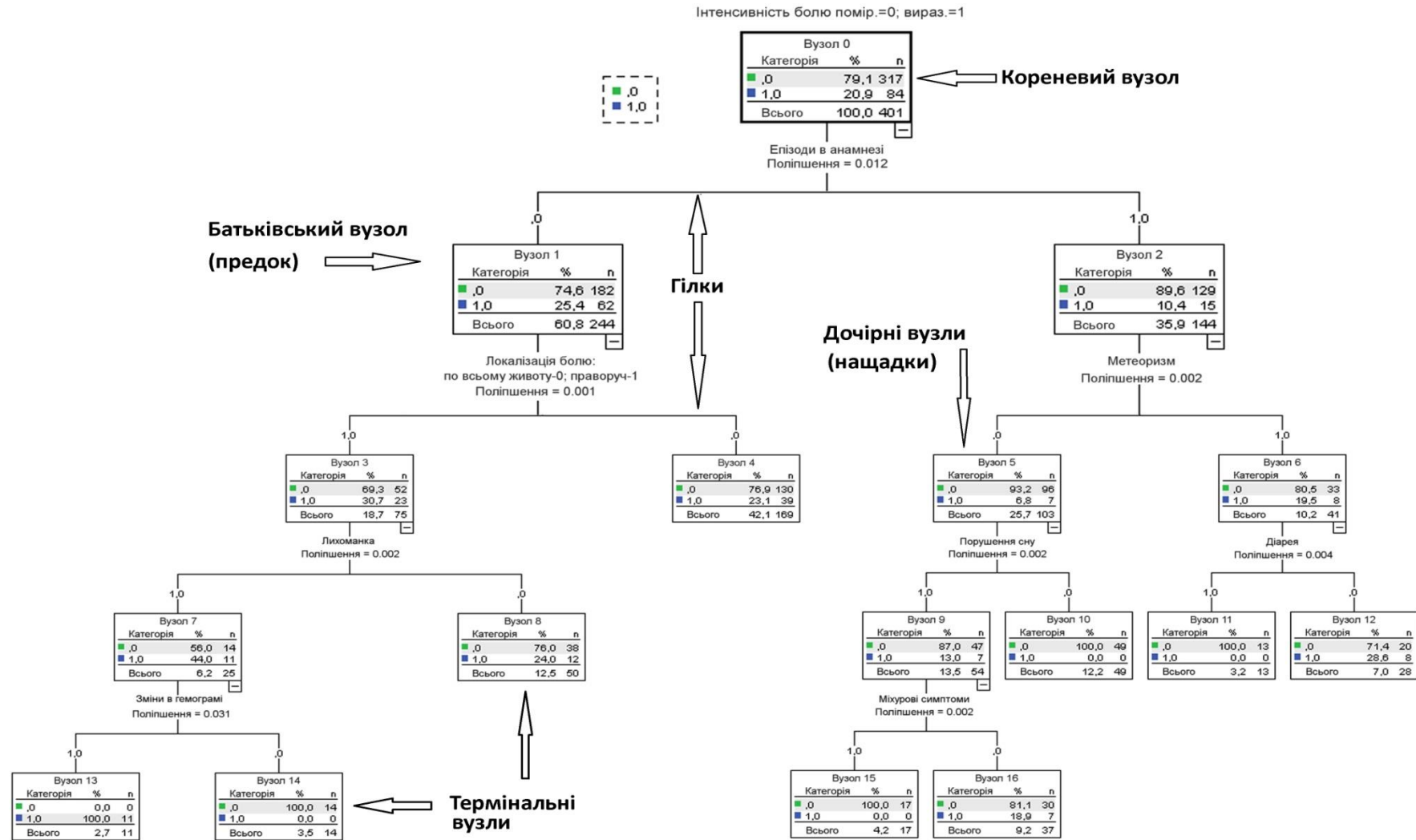
12. XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 16–18 февраля 2018 г. Москва, 2018. – публікація тез.

13. Науково-практична конференція лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією», Харків, 22–23 березня 2018 р. Харків, 2018. – публікація тез.

14. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених), Одеса, 19–20 квітня 2018 р. Одеса, 2018. – усна доповідь, публікація тез.

ДОДАТОК В

Загальна структура діагностичного алгоритму абдомінального синдрому за методом ефективної сегментації



ДОДАТОК Г

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Затверджую»
Головний лікар

ДЗ «Дорожня дитяча клінічна лікарня»

ДП «Одеська залізниця»

Ківенко Л. М.

2017



Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Підходи до діагностики функціональних розладів органів травлення у дітей з фенотипічними проявами сполучнотканинної дисплазії.
2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Ніколайчук О.М., Стуканова С. Г. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. *Джерело інформації:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Ніколайчук О.М., Стуканова С. Г. Роль сполучнотканинної дисплазії у розвитку функціональних розладів органів травлення у дітей / Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією / Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю під редакцією Макєєвої Н.І., Алексєєвої Н.П., Ярової К.К., Головачової В.О. – Харків, 14-15 березня 2017 р. – 205-206 с.
4. *Де і коли впроваджено:* педіатричне відділення ОДДКЛ, 2017 р.
5. *Результати застосування пропозиції:* оптимізація діагностики, вибір диференційованої лікувальної тактики.
6. *Ефективність застосування пропозиції:* встановлення найбільш значущих фенотипових ознак сполучнотканинної дисплазії при функціональних розладах ШКТ у дітей, з урахуванням молекулярно-генетичних маркерів, дозволяє оптимізувати лікувально-профілактичні схеми за рахунок залучення препаратів комплексної метаболічної дії
7. *Зауваження, пропозиції:* не має

Завідувач відділення


Бас Л. П.

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор в науковій роботі
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. В. В. М'ясоєдов
 «18» квітня 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:**
 «Оптимізація діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з фенотипічними проявами сполучнотканинної дисплазії».
2. **Ким і коли запропонований:** Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю. Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.
3. **Джерело інформації**
 Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю. Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Запорозький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3.– С. 379-383.
4. **Де і коли впроваджено**
 Впроваджено у навчальний процес на кафедрі пропедевтики педіатрії № 2 ХНМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
5. **Результати застосування методу за період 01.2018 р. – 10.2018 р.**
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** встановлення найбільш значущих фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії, кореляція фенотипічних проявів із молекулярно-генетичними змінами, оптимізація лікувальних програм при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей
7. **Зауваження, пропозиції** – рекомендувати впровадження інформації щодо оптимізації діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з фенотипічними проявами сполучнотканинної дисплазії в учбовий процес медичних учбових закладів.

Відповідальний за впровадження
 Зав. каф. пропедевтики
 педіатрії №2, д. мед. н.


 В.А. Клименко

«18» 04 2018 р.

«Затверджую»



Головний лікар
Одеського державного
університету імені
«25» травня 2018

Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Оптимізація діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з фенотипічними проявами сполучнотканинної дисплазії.

2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

3. *Джерело інформації:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю. Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Запорозький медичинський журнал. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 379-383.

4. *Де і коли впроваджено:* ОДКЛ м. Чернівці

25.05. 2018

5. *Результати застосування пропозиції:* оптимізація діагностики, вибір диференційованої лікувальної тактики.

6. *Ефективність застосування пропозиції:* встановлення найбільш значущих фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії, кореляція фенотипічних проявів із молекулярно-генетичними змінами, оптимізація лікувальних програм при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей.

7. *Зауваження, пропозиції:* немає

Відповідальний за впровадження:




«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Г. в. о. ректора

Одеського національного
медичного університету

Сухін Ю. В.



Керівник закладу

20 18 р.

Акт впровадження

1. Найменування пропозиції: Алгоритм диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей.
2. Ким запропоновано, адреса: Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Драгомірецька О. І.
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2
3. Джерело інформації: Dzhagiashvili O. V., Stoieva T. V., Dragomiretska O. I. Determination of the clinical and prognostic significance of abdominal syndrome in children with syntropic functional gastrointestinal disorders. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. № 8 (10). P. 443–450.
4. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри дитячої хірургії ОНМедУ при проведенні практичних занять на тему «Гострий живіт» зі студентами 5 курсу, інтернами, а також у науково-дослідну роботу кафедри, 20 18 р.
5. Терміни впровадження: вересень 20 18 р. – вересень 20 19 р.
6. Результати застосування пропозиції: оптимізація диференційної діагностики абдомінального синдрому у дітей, вибір диференційованої лікувальної тактики.
7. Ефективність застосування пропозиції: запропонований алгоритм дозволяє підвищити ефективність диференційної діагностики хірургічної патології та синтропних функціональних розладів органів травлення із визначенням характеристик абдомінального синдрому: давності (X_1), інтенсивності (X_4), локалізації (X_3), температурної реакції (X_2) та наявності ознак подразнення очеревини (X_5) за допомогою математичного рівняння:


$$Y = -6,5543 + 1,2295 \cdot X_1 + 2,8927 \cdot X_2 + 2,3879 \cdot X_3 + 3,6772 \cdot X_4 + 3,3328 \cdot X_5$$
8. Зауваження, пропозиції: не має

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри дитячої хірургії
ОНМедУ
д. мед. н., професор

М. Г. Мельниченко

«Затверджую»

КНІТ „Місв на дотвор
 келіска секретар №19“ КНД
 [Signature]
 «14» серпня 2018



Акт впровадження

1. *Найменування пропозиції:* Оптимізація діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з фенотипічними проявами сполучнотканинної дисплазії.

2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

3. *Джерело інформації:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю. Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Запорозький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3.– С. 379-383.

4. *Де і коли впроваджено:* КНІТ - МІСВ НА ДОТВОР №19

14.06. 2018

5. *Результати застосування пропозиції:* оптимізація діагностики, вибір диференційованої лікувальної тактики.

6. *Ефективність застосування пропозиції:* встановлення найбільш значущих фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії, кореляція фенотипічних проявів із молекулярно-генетичними змінами, оптимізація лікувальних програм при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей.

7. *Зауваження, пропозиції:* немає

Відповідальний за впровадження:

Карпущенко І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КУ «Міська дитяча лікарня

ім. ак. Б. Я. Резніка»

Рижикова Т. І.



«9 жовтня 2018

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції:* Алгоритм ранньої діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з абдомінальним синдромом.

2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Мельниченко М. Г., Федін М. В.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2

3. *Джерело інформації:* Стоєва Т. В., Джагіашвілі О. В., Мельниченко М. Г., Федін М. В. Оптимизация ранней диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с применением метода эффективной сегментации / Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – № 3. – С. 387-395.

4. *Де і коли впроваджено:* педіатричне відділення № 3, КУ «Міська дитяча лікарня ім. ак. Б. Я. Резніка», 20 18 р.

5. *Результати застосування пропозиції:* оптимізація ранньої діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з абдомінальним синдромом.

6. *Ефективність застосування пропозиції:* проведення в стислі терміни диференціальної діагностики абдомінального синдрому, скорочення обсягу діагностичних маніпуляцій, вибір оптимального маршруту пацієнта.

7. *Зауваження, пропозиції:* не має

Відповідальний за впровадження:

Зав. педіатричним відділенням № 3

С. Г. Стуканова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КЗ «Діагностіко-діагностична
обласна дитяча лікарня
м. Одеса, вул. Діагностівська, 1
«11» січня 2019

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. *Найменування пропозиції:* Оптимізація діагностики синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей з фенотипічними проявами сполучнотканинної дисплазії.

2. *Ким запропоновано, адреса:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Валіховський пров., 2

3. *Джерело інформації:* Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Прохорова С.В., Гудзь В.А., Ємельянова О.Ю. Колаген-асоційована синтропія при функціональних розладах травної системи в дітей / Запорозький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 3.– С. 379-383.

4. *Де і коли впроваджено:* Відділення неартеріальної з гастро-ліпскаліч
КЗ «Діагностіко-діагностична обласна дитяча лікарня» ДОР
2019 р.

5. *Результати застосування пропозиції:* оптимізація діагностики, вибір диференційованої лікувальної тактики.

6. *Ефективність застосування пропозиції:* встановлення найбільш значущих фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії, кореляція фенотипічних проявів із молекулярно-генетичними змінами, оптимізація лікувальних програм при синтропних функціональних розладах органів травлення у дітей.

7. *Зауваження, пропозиції:* не має

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділенням

Л.К. Різник