

Фекальні концентрації молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційно-діагностичний стаціонар із діареєю

О. Г. Іванько *^{A,C,E,F}, В. М. Білих ^{B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

діти, гостра діарея, кишкова інфекція, неінфекційна діарея, молочна кислота, коротколанцюгові жирні кислоти.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 3(132).
С. 332-337

*E-mail:
iog@ukr.net

Мета роботи – дослідити вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) у випорожненнях у дітей із гострою діареєю та встановити їхню роль у розвитку інфекційних або неінфекційних випадків захворювання.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 42 дитини віком 6–24 місяці з епізодом гострої бактеріальної, ротавірусної, симптоматичної та функціональної діареї, госпіталізованих до інфекційно-боксованого відділення дитячої лікарні. Контрольна група – 18 дітей без проявів кишкового захворювання, зіставних із пацієнтами основної групи за віком, статтю та характером випорожнень, що оцінили 4–6 балами за Бристольською шкалою. Здійснили комплексне клініко-лабораторне та мікробіологічне обстеження. У випорожненнях визначали фекальний кальпротектин методом ІФА, редукувальні субстанції (вуглеводи) за реакцією Бенедикта, молочну кислоту та КЛЖК методом ВЕРХ.

Результати. Виявлено, що вміст молочної кислоти у здорових дітей низький, часто наближався до слідових концентрацій. У дітей із діареєю молочну кислоту виявляли в усіх зразках, її вміст найбільший в обстежених із функціональною (неінфекційною) діареєю. Протилежні результати отримали щодо КЛЖК. У хворих на діарею виявили їхній дефіцит порівняно з контролем, найменше – у пацієнтів із функціональною діареєю. Припустили, що певну роль відіграють пошкодження кишкового мікробіому та гіпоксія кишкової стінки; це пояснює результати дослідження.

Висновки. Показники вмісту молочної кислоти та КЛЖК у випорожненнях дітей віком 6–24 місяців, які хворі на гостру діарею, можна використовувати в диференціальній діагностиці інфекційних або неінфекційних причин захворювання.

Key words:

children, diarrhea, intestinal infection, non-infectious diarrhea, lactic acid, short-chain fatty acids.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (3), 332-337

Fecal concentrations of lactic acid and short-chain fatty acids in young children hospitalized in an infectious-diagnostic hospital with diarrhea

O. H. Ivanko, V. M. Bilykh

The aim of the study was to investigate the fecal levels of lactic acid and short-chain fatty acids (SCFAs) in children with acute diarrhea and to identify their role in the development of infectious or non-infectious diseases.

Materials and methods. The study included 42 children aged 6–24 months with an episode of acute bacterial, rotavirus, symptomatic or functional diarrhea hospitalized in the infectious biosafety unit of the Children's Hospital. The control group comprised 18 children without symptoms of intestinal disease, matched to the main group for age, sex and stool consistency scored according to the Bristol Stool Scale of 4–6. All the children underwent comprehensive clinical, laboratory, virological examinations and stool cultures. Additionally, fecal calprotectin, reducing substances, lactic acid and short-chain fatty acids were studied.

Results. It was found that the lactic acid levels were low in healthy children and often approached the trace concentrations. In children with diarrhea, lactic acid was detected in all fecal samples, and the highest its level was in children with functional (non-infectious) diarrhea. Opposite results were obtained in the study of SCFA. A deficit of SCFA was revealed in patients with diarrhea, but least of all in functional one, in comparison with the control group. The role of microbiome damage and intestinal wall hypoxia was suggested based on the results obtained.

Conclusions. The use of lactic acid and SCFA as coprological tests can be helpful in the differential diagnosis of infectious or non-infectious causes of diarrhea in children aged 6–24 months.

Гостра діарея – одна з частих причин звернень до лікарень дітей раннього віку. У переважної більшості хворих попередній діагноз на час госпіталізації – гостра кишкова інфекція (ГКІ) або гострий гастроентерит. Але під час госпіталізації стає зрозуміло, що певну частину хворих становлять діти, у яких немає достатніх підстав для встановлення діагнозу інфекційного захворювання.

Згідно з даними Центру громадського здоров'я МОЗ України [1], за 6-місячний період від кінця 2019 до початку 2020 року зареєстровано понад 60 000 випадків

гострих кишкових інфекцій. 3-поміж них ГКІ встановленої етіології: сальмонельоз, кампілобактеріоз, ерсиніоз, ентерококоз, шигельоз, черевний тиф, паратифи А, В, С, ротавірусний та аденовірусний ентерити – становили лише половину випадків (n = 31 359); діагноз ГКІ невстановленої етіології зафіксували у 29 257 пацієнтів. Можливо, такі дані пояснюються труднощами діагностики. Доведено: при виникненні спалахів ГКІ у дітей більш ніж 21 % випадків залишаються етіологічно невизначеними [2]. Але є й інша гіпотеза: серед гострих

діарей розрізняють ті, що спричинені порушеннями догляду та харчування дітей, алергічними реакціями, впливами медикаментозних призначень, іншою токсичною стимуляцією перистальтики кишківника (наприклад, так звані «парентеральні діареї» при мікробно-запальних позакишкових процесах). Інтенсивно досліджують зміни мікробіому, коли порушення кількісних і якісних характеристик мікробного складу кишківника суттєво впливає на стан ентеро- та колоноцитів, що можуть бути у стані дефіциту постачання коротколанцюгових жирних кислот мікробного походження, необхідних для функціонування. Ці фактори можуть призводити до гострого або персистуючого запалення стінки кишечника за типом gut low-grade inflammation [3]. На тлі запального процесу формується низка патологічних станів, що знижують якість життя дитини, порушують її фізичний і навіть психічний розвиток шляхом формування патологічних зв'язків із корою головного мозку (так звана «патологічна вісь кишечник – мозок» [4]. Посилення персорбції, тобто проникнення харчових молекул через стінку кишечника в системний кровотік, призводить до порушень стану толерантності до харчових молекул, формуються алергічні хвороби та навіть хронічні аутоімунні захворювання [5–7].

Функціональні гастроінтестинальні порушення в дітей належать до кола проблем педіатрії, що почали інтенсивно вивчати тільки останнім часом. Кілька редакцій (III, IV) Римських критеріїв гастроінтестинальних захворювань містять дефініції, що постійно оновлюються та навіть змінюються. МКХ-11, яку вже впроваджують у клінічну практику, містить класифікатор «функціональна діарея» як патологічний стан раннього дитячого віку, що відповідає критерію G5 Римських критеріїв IV. Але наголосимо на недостатній визначеності цього рубрикуатора – хвороба, яка «не має органічного підґрунтя». Існує думка, що функціональну діарею в дітей слід визначати лише як комплекс симптомів чи навіть один симптом і не вважати її захворюванням [8].

У цих дітей виявляють клініко-лабораторні ознаки запального процесу в кишківнику, як-от слиз у випорожненнях, лейкоцити в копрограмі та домішки крові, що часто потребує госпіталізації, але всі спроби знайти інфекційний, вірусний або паразитарний збудник успіху не мають. Саме тому виникає необхідність доповнення характеристики гострої діареї в дітей без ознак кишкової інфекції патологічним станом і навіть окремою хворобою з неспецифічним запаленням кишечника неінфекційного ґенезу, що позначати терміном «гостра неінфекційна діарея» з призначенням раціональної терапії та розумінням розвитку дітей надалі.

Нині істотно збільшилася кількість робіт, присвячених вивченню біологічно активних метаболітів кишкової флори – молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) у кишковому вмісті [9–13]. Порушення в системі утворення цих біологічно активних сполук можуть спричиняти розвиток діарейного синдрому в дітей внаслідок підвищення швидкості перистальтики та/або накопичення рідини в кишківнику. Основні КЛЖК у просвіті кишечника – оцтова, пропіонова та масляна кислоти [9, 10, 14].

Окремо вивчають молочну кислоту, зокрема уточнюють її значення в фізіології кишечника. Молочна кис-

лота – метаболіт молочнокислих бактерій *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, вміст яких у кишковому середовищі вирізняється істотною мінливістю. Дослідження молочної кислоти у випорожненнях утруднене ще й тим, що вона є продуктом споживання для інших бактерій, які переробляють її на КЛЖК [15].

Кожна із КЛЖК відіграє важливу роль у функціонуванні кишечника. Так, оцтова кислота (ОК), яка за вмістом превалює над іншими КЛЖК [16], бере участь у регуляції імунних процесів у лімфатичних утвореннях тонкого кишечника, а також його моторики [15–17]. Масляна кислота (МК) – головне джерело постачання енергії для епітелію товстого кишечника, відповідає за диференціювання та проліферацію колоноцитів [11, 16]. Пропіонова кислота (ПК) підтримує мікроциркуляцію крові в стінці кишечника, є субстратом глюко- та ліпонеогенезу, позитивно впливає на дезінтоксикаційну функцію печінки [10, 16].

Наступні дослідження КЛЖК і молочної кислоти у випорожненнях дітей поглиблюють знання щодо патофізіології функціонування кишечника, мають діагностичне та прогностичне значення. Це зумовило актуальність нашого дослідження.

Мета роботи

Дослідити вміст молочної кислоти та коротколанцюгових жирних кислот у випорожненнях у дітей із гострою діареєю та встановити їхню роль у розвитку інфекційних або неінфекційних випадків захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 дітей віком від 6 до 24 місяців, які від народження перебували на раціональному грудному вигодовуванні з вчасним введенням прикорму. В основну групу включили 42 дітей, госпіталізованих в інфекційно-боксоване діагностичне відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП (м. Запоріжжя; головний лікар – А. Г. Запороженко).

Критерії залучення дітей у групи дослідження – епізоди гострої діареї з істотним частішанням дефекацій тривалістю не менше ніж 48 годин і консистенцією фекалій 4–6 балів за Бристольською шкалою, що свідчило про збільшення рідини у випорожненнях та/або прискорення перистальтики. Усім госпіталізованим дітям протягом першої доби здійснили клінічні та мікробіологічні дослідження. Зокрема, виявляли бактеріальні збудники діареї культивуванням на селективних мікробіологічних середовищах, визначали наявність ротавірусів імунохроматографічним методом CITO TEST ROTA, Pharmasco (Україна), аденовірусів – тестом ADENOVIRUS, Vegal Farmaceutica S. L., (Іспанія). Спроби виявити ентеропатогенні токсини A + B *Clostridium difficile* здійснили, використовуючи методику Vegal Farmaceutica S. L. (Іспанія). Вивчали мікроскопічні властивості випорожнень, виявляли кишкових паразитів. Кількісний вміст фекального кальпротектину (ФКП) встановлювали шляхом імуноферментного аналізу (Buhlmannfecal ELISA Calprotectin, Швейцарія), загальну концентрацію вуглеводів у калі визначали за допомогою проби Бенедикта [18].

Для досягнення мети роботи вивчали вміст молочної кислоти та КЛЖК у калі, порівнюючи показники клінічних груп між собою та з контрольною групою.

Кислоти із випорожнень екстрагували сумішшю соляної кислоти та ізопропілового спирту в співвідношенні 1:3. Після центрифугування здійснили високоефективне рідинне хромато-мас-спектрометричне дослідження з використанням колонок ZORBAX SB-C₁₈, 4,6 × 30 мм та передколонок SB-C₁₈, 4,6 × 5 мм, хроматографа LC MS Agilent 1260 Infinity HPLC System, США (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment), Agilent Single-Quadrupole Mass Spectrometer 6120 with Electrospray Ion-Source з комп'ютерною підтримкою OpenLAB CDS Software. Дослідження здійснили за умов створення градієнта концентрацій елюентів у колонках: 1) 0,1 % оцтова кислота у водному розчині, 100 % на старті та 0 % наприкінці, 2) водний розчин ацетонітрилу, підкислений оцтовою кислотою, 2 % на старті та 100 % наприкінці. Час аналізу – 10 хвилин, швидкість потоку елюента – 0,4 мл/хв, температура – 40 °С, об'єм проби – 1 мкл.

За результатами клініко-лабораторного спостереження дітей поділили на групи. У першу (I) групу включили 16 пацієнтів віком 9,6 ± 1,3 місяця з діареєю (МКХ-10 A02, A04), що викликана безумовними бактеріальними інфекційними збудниками. Кишкову інфекцію, спричинену *E. coli* 0-18 і *E. coli* 0-44, діагностували в 4 хворих, *Kampilobacter jejuni* – у 9, *Salmonella enteritidis* – у 3, *Yersinia enterocolitica* – у 2 осіб. Стан хворих здебільшого середнього ступеня тяжкості. Оцінка випорожнень за Бристольською шкалою у цих дітей – 4,5 ± 0,6 бала. У половини хворих виявили лихоманку більш ніж 37,1 °С. Середні показники ФКП та редукованих субстанцій (РС) становили 1542,19 ± 108,08 мкг/г та 1,25 ± 1,10 % відповідно, істотно перевищували такі в контрольній групі.

У другу (II) клінічну групу включили 12 хворих на гастроентерит вірусної, тільки ротавірусної природи (МКХ-10 A08.0). Діагноз встановили на підставі позитивного тесту на ротавірусну інфекцію та негативних результатів виявлення бактеріальних і паразитарних збудників. Середній вік дітей – 11,0 ± 1,3 місяця. Загальний стан дітей із ротавірусним гастроентеритом у третині випадків наближався до важкого внаслідок гіпертермії, частоті блювоти та зневоднення. В усіх хворих у випорожненнях виявили ознаки накопичення вуглеводів за показниками РС >0,5 % у пробі Бенедикта, значуще підвищення показників ФКП >500 мкг/г, що відповідало суттєвому домішку лейкоцитів. Оцінка за Бристольською шкалою – 4,6 ± 0,6 бала.

У хворих III та IV груп (середній вік – 9,0 ± 0,9 місяця) не виявили інфекційні бактеріальні (включаючи тест на ентеропатогенні токсини А + В *Clostridium difficile*), вірусних (разом із тестом на аденовіруси та ротавірус) та паразитарні патогени діареї.

У III клінічну групу включили 8 дітей із остаточним клінічним діагнозом стаціонара: функціональні порушення травлення (МКХ-10 K59). Перебіг хвороби в усіх дітей нетяжкий, характеризувався нормальними (<500 мкг/г) показниками ФКП, оцінка випорожнень за Бристольською шкалою – 4,7 ± 0,8 бала. Підвищення вмісту РС >0,25 % виявили в 5 пацієнтів, що відповідало

гіперосмолярності кишкового вмісту з відповідним накопиченням рідини та посиленням моторики внаслідок надлишкової кількості вуглеводів.

Важлива особливість 6 хворих із IV клінічної групи (із так званою «парентеральною» діареєю [19] при негативних тестах на інфекційні збудники) – наявність інτερкурентного запального позакишкового захворювання (гострого середнього отиту, гострого пієлонефриту, гострого риносинуситу, гострої позалікарняної пневмонії).

Контрольна група – 18 дітей віком 10,0 ± 0,8 місяця. Показники ФКП у цій групі становили 442,00 ± 55,29 мкг/г, РС – 0,10 ± 0,05 %. Ці діти не мали порушень з боку шлунково-кишкової системи, але їхні випорожнення дещо розріджені; це вважали фізіологічною за віком особливістю. Саме включення в лабораторне дослідження випорожнень дітей контрольної групи з оцінкою за Бристольською шкалою 4–6 балів (4,62 ± 0,50), на наш погляд, давало змогу нівелювати вплив вільної рідини під час зіставлення лабораторних показників із такими в дітей контрольної групи.

Статистичне опрацювання та графічну інтерпретацію результатів виконали за допомогою програми Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., номер реєстрації №JPZ8041382130ARCN10-J). Описові дані наведено як медіана (Me) та квартилі (Q25; Q75). Статистичні показники порівнювали, використовуючи непараметричний метод Манна-Вітні, «0»-гіпотези виключали при вірогідності (p) похибки у пошуку відмінностей <0,05.

Результати

Концентрація молочної кислоти у випорожненнях дітей найнижча порівняно з іншими сполуками, що обрані для дослідження. Цей показник становив 0,03–0,08 ммоль/л у хворих на діареї, майже дорівнював нулю (0,0006 (0,00003; 0,1700) мкмоль/л) у дітей контрольної групи (рис. 1).

Концентрація молочної кислоти у випорожненнях дітей із неінфекційною функціональною діареєю (III група) найвища порівняно з показниками хворих на гостру діарею з інших клінічних груп, становила 0,067 (0,018; 0,220) ммоль/л. Це вірогідно більше, ніж у контролі.

На відміну від молочної кислоти, важливу особливістю КЛЖК було переважання їхнього вмісту в контрольній групі над показниками груп спостереження. Лише в III групі вміст ОК (407,0 (232,2; 803,7) ммоль/л) майже дорівнював показникам здорових дітей (670,0 (501,0; 765,9) ммоль/л) (рис. 2). Концентрація ОК у I, II та IV групах (199,6 (78,3; 382,8) ммоль/л; 265,9 (90,0; 0,401,3) ммоль/л; 103,8 (64,6; 518,8) ммоль/л відповідно) вірогідно менша (p < 0,05), ніж у V (контрольній) групі.

Найбільших змін у випорожненнях дітей молодшої вікової групи при розвитку гострої діареї зазнали ПК і МК (рис. 3, 4). Порівняно з ПК (12,9 (7,1; 20,7) ммоль/л) і МК (64,7 (30,2; 89,9) ммоль/л) у дітей контрольної групи їхня концентрація знижувалася майже до нуля, у III групі дослідження виявлена істотна варіабельність показників.

Обговорення

КЛЖК як продукти метаболізму кишкової флори мають важливе значення під час оцінювання стану здоров'я

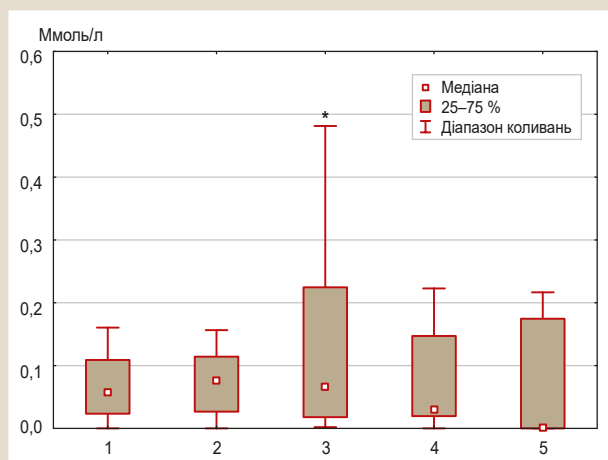


Рис. 1. Вміст молочної кислоти у випорожненнях дітей. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; *: $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей щодо контролю.

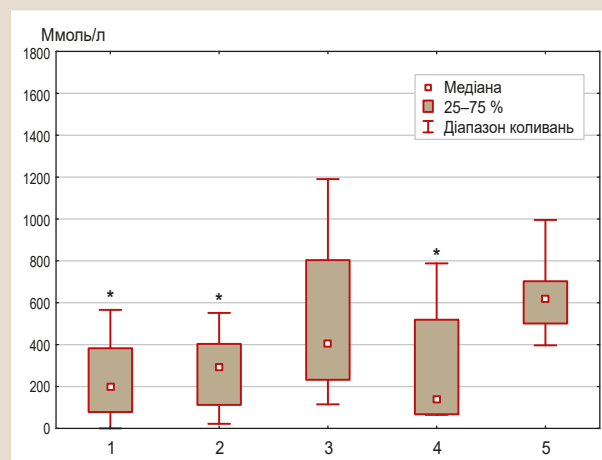


Рис. 2. Вміст оцтової кислоти. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; *: $p < 0,05$ – вірогідність різниці щодо контролю.

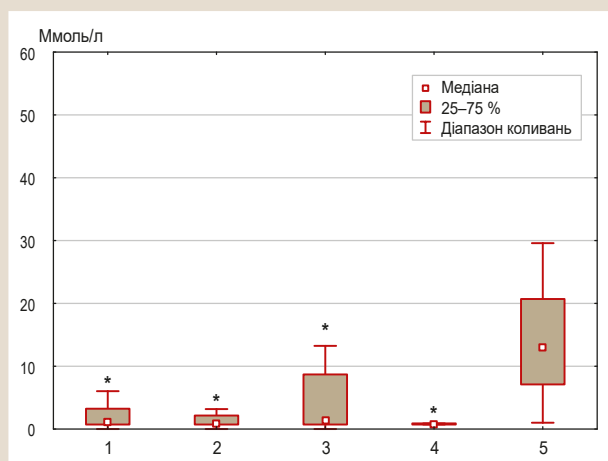


Рис. 3. Вміст пропіонової кислоти. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; *: $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей щодо контролю.

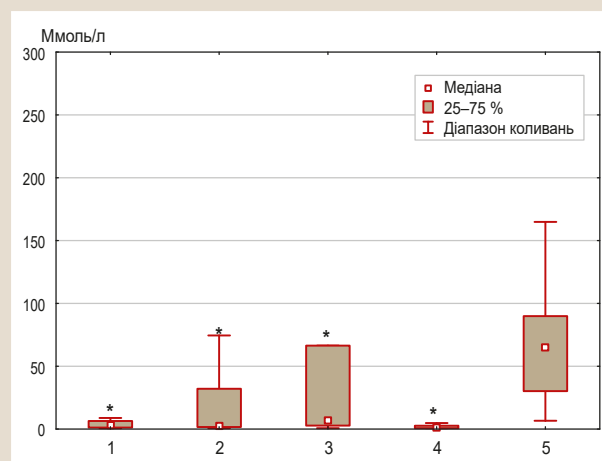


Рис. 4. Вміст масляної кислоти у випорожненнях. **1:** бактеріальний ентероколіт; **2:** ротавірусний гастроентерит; **3:** функціональні порушення травлення; **4:** «парентеральна діарея»; **5:** контрольна група; *: $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей щодо контролю.

кишечника та для можливості виявлення запального стану в його слизовій оболонці [16]. КЛЖК беруть участь у гліконеогенезі, ліпонеогенезі, частково регулюють кислотність у просвіті кишечника, запобігають розвитку інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту через блокування адгезії хвороботворних мікроорганізмів до слизової [21]. Енергозабезпечення клітин товстого кишечника відбувається також тільки за участі КЛЖК [12].

У разі дефіциту цих кислот на тлі кишкових інфекцій можуть розвиватись некробіотичні порушення кишечника. Так, внаслідок того, що масляна кислота – безпосереднє джерело енергії для епітелію товстого кишківника, її дефіцит може спричиняти апоптоз цих клітин. Інша КЛЖК – пропіонова – бере участь в абсорбції води шляхом впливу на мікроциркуляцію крові слизової оболонки кишечника [10]. За відсотковим вмістом з-поміж КЛЖК лідирує оцтова кислота. Спектр її функцій доволі широкий – від регуляції перистальтики до участі в імунних процесах, синтезі холестерину та інших речовин

[20]. Важливі результати одержали щодо участі КЛЖК у розвитку синдрому подразненого кишечника (СПК) у дорослих. Так, у роботі Ю. М. Степанова та співавт. [22] показано прямий зв'язок між інтенсивністю СПК і підвищенням вмісту КЛЖК у дорослих. Але нині залишається чимало відкритих питань щодо ролі КЛЖК у фізіології кишечника, що потребують поглибленого вивчення.

Результати нашого дослідження дали змогу встановити нові факти щодо зв'язків молочної кислоти та КЛЖК зі станом кишечника в дітей віком 6–24 місяці з діареями різної етіології. Так, у випорожненнях пацієнтів із гострою діареєю, насамперед у дітей із неінфекційною діареєю, підвищується концентрація молочної кислоти, яка у здорових дітей перебуває на дуже низькому рівні. Цей стан не можна пояснити активацією мікрофлори кишківника з молочнокислими властивостями на тлі гострих діарей. Більш логічним поясненням може бути місцева тканнна гіпоксія кишкової стінки, що супроводжує діарею в маленьких дітей і котру можна оцінити за рівнем молочної кислоти в калі. Ця гіпотеза, за нашими спостереження-

ми, підтверджується зниженням загального вмісту КЛЖК у фекаліях дітей із гострими діареями. Швидкий розвиток порушень метаболічної активності інтестинальної мікрофлори при гострих діареях у дітей віком 6–24 місяці створює умови для порушень метаболізму ентеро- та колоноцитів внаслідок істотного загального дефіциту ПК і МК, притаманного всім дітям із діареями, та поглиблює запальні реакції кишечника. Відмінні тенденції притаманні ОК, яка у хворих на неінфекційну діарею не досягає рівня глибокого дефіциту та майже дорівнює показнику здорових дітей. Цю особливість можна використати як додатковий диференціально-діагностичний тест під час діагностики різних за патогенезом діарей.

Висновки

1. У пацієнтів віком 6–24 місяці, які потребували госпіталізації в дитячий стаціонар унаслідок гострої діареї, у фекаліях виявили накопичення молочної кислоти, а у здорових дітей визначають тільки слідові її концентрації.

2. Загальний вміст КЛЖК у випорожненнях дітей, які хворі на діарею, суттєво знижується. Виняток – хворі на неінфекційну діарею, в яких концентрація ОК не досягає глибокого дефіциту та наближається до показників дітей контрольної групи.

3. За допомогою копрологічних показників концентрації молочної кислоти та КЛЖК, що визначили, можна детальніше оцінювати стан кишечника при гострій діареї та застосувати їх у діагностиці інфекційних або неінфекційних випадків хвороби.

Подяка

Висловлюємо ширшу подяку д. фарм. н., професору, завідувачу кафедри фізикоїдної хімії А. Г. Каплаушенку, д. фарм. н., доценту кафедри фізикоїдної хімії Б. О. Варинському Запорізького державного медичного університету за організацію та виконання унікального хроматографічного дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2022

Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7655-5529](https://orcid.org/0000-0001-7655-5529)

Білих В. М., аспірант каф. пропедевтики дитячих хвороб,

Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9873-2028](https://orcid.org/0000-0002-9873-2028)

Information about authors:

Ivanko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilykh V. M., MD, PhD student, Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Інфекційна захворюваність населення України за вересень 2019 – вересень 2020 р. // Центр громадського здоров'я МОЗ України : [офіційний веб портал]. URL : <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naseleennya-ukraini>
- [2] Інфекційна захворюваність населення України за листопад 2020 – листопад 2021 р. // Центр громадського здоров'я МОЗ України : [офіційний веб портал]. URL : <https://www.phc.org.ua/news/5-poradyak-uberegti-doshkilnyat-vid-gostrikh-kishkovich-infekciy>
- [3] The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS) / Q. X. Ng et al. *Journal of Inflammation Research*. 2018. Vol. 11. P. 345-349. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
- [4] 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. Issue 3. P. 97-105. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.97>
- [5] Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020. Vol. 9. Issue F1000 Faculty Rev. P. 69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
- [6] Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives / S. Cardile et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 52. Issue 6-7. P. 662-667. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1298833>
- [7] Nowak-Węgrzyn A., Jarocka-Cyrta E., Moschione Castro A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 2017. Vol. 27. Issue 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0135>
- [8] Functional Coupling of Human Microphysiology Systems: Intestine, Liver, Kidney Proximal Tubule, Blood-Brain Barrier and Skeletal Muscle / L. Vernetti et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 42296. <https://doi.org/10.1038/srep42296>
- [9] Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2017. Vol. 19. Issue 1. P. 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [10] Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms / H. V. Lin et al. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 4. P. e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>
- [11] Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations / S. L. Bridgman et al. *Frontiers in Nutrition*. 2017. Vol. 4. P. 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00011>
- [12] Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwirtz et al. 2010. *Obesity*. Vol. 18. Issue 1. P. 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [13] Vorobiova N. V., Usachova O. V., Kaplaushenko A. H. Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23. № 5. С. 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>
- [14] Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases / Y. J. Zhang et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16. Issue 4. P. 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>
- [15] Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism / H. J. Flint, S. H. Duncan, K. P. Scott, P. Louis, *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015. Vol. 74. Issue 1. P. 13-22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>
- [16] Markowiak-Kopeć P., Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Issue 4. P. 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- [17] Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways / J. Tan et al. *Cell Reports*. 2016. Vol. 15. Issue 12. P. 2809-2824. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047>
- [18] Воробіова Н. В. Фактори впливу на виразність клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Сучасна педіатрія. Україна*. 2021. № 7. С. 25-33. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25>
- [19] Narayanappa D., Rajani H. S., Sangameswaran A. Study of urinary tract infection in infants and young children with acute diarrhea. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2015. Vol. 2. Issue 6. P. 237-240.
- [20] Arora T., Sharma R. Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management. *Nutrition Reviews*. 2011. Vol. 69. Issue 2. P. 99-106. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00365.x>
- [21] Louis P., Hold G. L., Flint H. J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*. 2014. Vol. 12. Issue 10. P. 661-672. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>

[22] Степанов Ю. М., Будзак І. Я., Кленіна І. А. Коротколанцюгові жирні кислоти: роль у розвитку синдрому подразненого кишечника. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53. № 1. С. 49-53. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163458>

References

- [1] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). Infektsiina zakhvoriuvannist naselennia Ukrainy za veresen 2019 – veresen 2020 r. [Infectious morbidity of the population of Ukraine for September 2019 – September 2020]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naselen-nya-ukraini>
- [2] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2020). Infektsiina zakhvoriuvannist naselennia Ukrainy za lystopad 2020 – lystopad 2021 r. [Infectious morbidity of the population of Ukraine for November 2020 – November 2021]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naselen-nya-ukraini>
- [3] Ng, Q. X., Soh, A., Loke, W., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of Inflammation Research*, 11, 345-349. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
- [4] Akiho, H., Ihara, E., & Nakamura, K. (2010). Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 1(3), 97-105. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.97>
- [5] Fasano, A. (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, 9(F1000 Faculty Rev), 69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
- [6] Cardile, S., Alterio, T., Candusso, M., Pietrobattista, A., Liccardo, D., Basso, M. S., Papadatou, B., Bracci, F., Knafelz, D., & Torre, G. (2017). Autoimmune liver diseases and inflammatory bowel diseases in children: current issues and future perspectives. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(6-7), 662-667. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1298833>
- [7] Nowak-Węgrzyn, A., Jarocka-Cyrta, E., & Moschione Castro, A. (2017). Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 27(1), 1-18. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0135>
- [8] Vernetti, L., Gough, A., Baetz, N., Blutt, S., Broughman, J. R., Brown, J. A., Foulke-Abel, J., Hasan, N., In, J., Kelly, E., Kovbasnjuk, O., Repper, J., Senutovitch, N., Stabb, J., Yeung, C., Zachos, N. C., Donowitz, M., Estes, M., Himmelfarb, J., Truskey, G., ... Taylor, D. L. (2017). Functional Coupling of Human Microphysiology Systems: Intestine, Liver, Kidney Proximal Tubule, Blood-Brain Barrier and Skeletal Muscle. *Scientific Reports*, 7, Article 42296. <https://doi.org/10.1038/srep42296>
- [9] Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19(1), 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [10] Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Jr, Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kossinski, J. R., Hubert, J. A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., & Marsh, D. J. (2012). Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLOS ONE*, 7(4), Article e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>
- [11] Bridgman, S. L., Azad, M. B., Field, C. J., Haqq, A. M., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Subbarao, P., Turvey, S. E., Sears, M. R., Scott, J. A., Wishart, D. S., Kozyrskyj, A. L., & CHILd Study Investigators. (2017). Fecal Short-Chain Fatty Acid Variations by Breastfeeding Status in Infants at 4 Months: Differences in Relative versus Absolute Concentrations. *Frontiers in Nutrition*, 4, Article 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00011>
- [12] Schwiertz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- [13] Vorobiova, N. V., Usachova, O. V., & Kaplaushenko, A. H. (2021). Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*, 23(5), 683-690. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>
- [14] Zhang, Y. J., Li, S., Gan, R. Y., Zhou, T., Xu, D. P., & Li, H. B. (2015). Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>
- [15] Flint, H. J., Duncan, S. H., Scott, K. P., & Louis, P. (2015). Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(1), 13-22. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001463>
- [16] Markowiak-Kopec, P., & Śliżewska, K. (2020). The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*, 12(4), Article 1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
- [17] Tan, J., McKenzie, C., Vuillemin, P. J., Goverse, G., Vinuesa, C. G., Mebius, R. E., Macia, L., & Mackay, C. R. (2016). Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Reports*, 15(12), 2809-2824. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047>
- [18] Vorobiova, N. V. (2021). Faktory vplyvu na vyraznist kliniko-laboratornykh proiaviv syndromu malabsorbtsii vuhlevodiv u ditei rannoho viku z rotavirusnoi infektsiieiu [Influencing factors on the severity of clinical and laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection]. *Suchasna pediatriia. Ukraina*, (7), 25-33. <https://doi.org/10.15574/SP.2021.119.25> [in Ukrainian].
- [19] Narayanappa, D., Rajani, H. S., & Sangameshwaran, A. (2015). Study of urinary tract infection in infants and young children with acute diarrhea. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 6(2), 237-240.
- [20] Arora, T., & Sharma, R. (2011). Fermentation potential of the gut microbiome: implications for energy homeostasis and weight management. *Nutrition Reviews*, 69(2), 99-106. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00365.x>
- [21] Louis, P., Hold, G. L., & Flint, H. J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiology*, 12(10), 661-672. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3344>
- [22] Stepanov, Yu. M., Budzak, I. Ya., & Klenina, I. A. (2019). Korotkolantsiuhovi zhirmi kysloty: rol u rozvytku syndromu podraznenoho kyshechnyka [Short-chain fatty acids: the role in the development of irritable bowel syndrome]. *Hastroenterolohiia*, 53(1), 49-53. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163458> [in Ukrainian].