

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДЖАГІАШВІЛІ ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.3-008.6-06-053.2

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

14.01.10 – педіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України, м. Одеса.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор
Стоєва Тетяна Вікторівна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри педіатрії № 2, м. Одеса

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Шадрін Олег Геннадійович,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка
О. М. Лук'янової НАМН України»
завідувач відділення проблем харчування
та соматичних захворювань дітей
раннього віку, м. Київ

доктор медичних наук, професор
Няньковська Олена Сергіївна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри педіатрії та неонатології
ФПДО, м. Львів

Захист дисертації відбудеться «5» квітня 2019 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 3)

Автореферат розісланий «4» березня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
доктор медичних наук, професор

Н. В. Котова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 [Белоусов Ю. В., 2012; Беловол А. Н., 2014; Борисенко М. І., 2016; Шадрін О. Г., 2017; Няньковська О. С., 2018].

Функціональні розлади органів травлення (ФРОТ) у дітей розглядаються сьогодні як мультифакторіальні захворювання, а патофізіологічні ланки їхнього розвитку включають генетичну схильність [Cheung K. Y., 2014; Yoon J. S., 2014; Wouters M. M., 2014], вісцеральну гіперчутливість, розлад центральних регуляторних систем, сенсомоторну дисфункцію, шкідливий вплив патологічної інтестинальної мікрофлори, запалення в шлунково-кишковому тракті, негативні звички в харчуванні, нервово-психічний стрес [Mayer E. A., 2014; Talachian E., 2015; Zhen Y., 2015; Koloski N. A., 2016; Holtmann G., 2017]. Слід зазначити, що згідно з сучасними даними [Акопян А. Н., 2014; Минушкин О. Н., 2015; Борисенко М. І., 2016; Bortoli N., 2018], однією з важливих особливостей перебігу захворювань органів травлення у дітей сьогодні є поєднаний характер ураження, що дістав офіційного визнання в Римських Критеріях – IV (2016) за терміном “*overlap syndrome*” або «синтропія», коли йдеться про залучення двох і більше органів з одночасним розвитком захворювань. Наявність одночасно кількох ФРОТ впливає на клінічну картину, утруднює діагностику, спонукає до розширення медикаментозного навантаження. При цьому схожість морфологічних субстратів та єдність анатомо-функціональних особливостей, вочевидь, може бути зумовлена загальними етіопатогенетичними механізмами, які потребують детального вивчення за умов синтропії.

Незважаючи на широку палітру наукових досліджень, присвячених функціональним розладам органів травлення у дітей, 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 є спільні синдромні ознаки синтропних порушень; і наразі чи можливо за провідним синдромом віддиференціювати функціональну й органічну патологію.

Ефективне розв’язання проблеми синтропних ФРОТ здійснимо завдяки пошуку загальних патогенетичних основ. Зокрема, існують дані щодо ролі дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у розвитку ФРОТ. На сучасному етапі ДСТ розглядається як фоновий стан, який визначає особливості перебігу синтропної патології зі схильністю до частого рецидивування і хронічного перебігу, а також характеризується меншою ефективністю стандартних лікувальних схем [Арсентьев В. Г., 2015; Богомоллова И. К., 2015; Лук’яненко Н. С., 2015].

З огляду на повсюдність мікроорганізмів та багатофункціональність мікробіому, неабияка роль відводиться сьогодні мікробним спільнотам, що здатні впливати на різні аспекти життєдіяльності організму та модифікувати

перебіг захворювань. Величезний масив накопичених даних переконливо свідчить, що мікробний консорціум кишечника представлений не лише відомими представниками – біфідобактерії, лактобацили, кишкова паличка, ентерококи та ін., але й значною кількістю родів і видів інших, менш відомих і недостатньо вивчених бактерій [Беляева І. А., 2017; Захаренко С. М., 2017; Захарова І. Н., 2017; Mandal R. S., 2015; Sender R., 2016]. Проте досі не з'ясовано роль окремих енетротипів у патофізіології синтропних ФРОТ у дітей.

Таким чином, залишається ціла низка невирішених питань стосовно окремих патогенетичних механізмів розвитку та особливостей клінічної картини синтропних ФРОТ у дітей різного віку. Вищевикладене стало підставою 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 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.

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 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, бактеріологічні, молекулярно-генетичні), інструментальні (сонографічні) методи. Вивчення вікових особливостей перебігу синтропних функціональних розладів органів травлення у дітей проведено за допомогою

аналізу таблиць спряженості з розрахунком χ^2 статистики Пірсона, для зв'язаних вибірок визначався критерій Стюдента, для бінарних ознак було розраховано відношення шансів OR (Odds Ratio), створення математичної моделі прогнозування перебігу синтропних функціональних розладів проводилось за допомогою методу одноваріантної та мультиваріантної логістичної регресії, розробка наочного варіанта діагностичного алгоритму виконувалась методом C&RT (Classification And Regression Tree – «Дерево класифікації і регресії»), біометричний аналіз здійснювався з використанням модуля Data Manager програми Statistica 9 (StatSoft corp.).

Наукова новизна одержаних результатів та їхнє теоретичне значення.

Вперше визначено вікові особливості структури синтропної патології при ФРОТ у дітей, показано, що найчастіше синтропія представлена поєднанням синдрому подразненого кишечника та функціональних розладів біліарного тракту, крім того в старшому віці встановлено превалювання синдрому подразненого кишечника у поєднанні з функціональною диспепсією, у дітей молодшої вікової групи – у сполученні із синдромом циклічного блювання.

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

Вперше доведено, що синтропні ФРОТ у дітей характеризуються певними фенотипічними особливостями, пов'язаними з ДСТ, та проявляються залученням переважно м'язів, опорно-рухового апарату та шкіри.

Отримані нові дані щодо ролі ДСТ у розвитку функціональних розладів органів травлення та доведено значущість генетичного поліморфізму колагену *COL3A1 rs1800255* за умов синтропії.

Вперше визначено особливості кишкової мікробіоти при синтропних ФРОТ у дітей. Встановлено, що синтропні функціональні розлади характеризуються змінами кишкового біоценозу, більш виразними у дітей молодшої вікової групи. Порушення біоценозу II–III ступеня представлено зниженням рівня облігатної флори – біфідо-, лактобактерій та наявністю представників умовно-патогенної флори, насамперед *St. aureus*.

Новими є дані щодо ролі кишкового енетротипу *Prevotella* у дітей з синтропними ФРОТ. 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 одержаних результатів та їхнє впровадження у практику. Запропонований й апробований метод діагностики та прогнозування ФРОТ за умов синтропії на етапі первинної ланки надання медичної допомоги

шляхом визначення характеристик провідного клінічного синдрому та їхньої кількісної оцінки за розробленою математичною моделлю.

Для оптимізації ранньої діагностики синтропних ФРОТ розроблено наочний алгоритм, створений за методом ефективної сегментації, що дозволяє в стислі терміни провести диференційну діагностику АС.

Алгоритми діагностики синтропних ФРОТ із визначенням провідного синдрому, оцінкою фенотипічних ознак ДСТ та її молекулярно-генетичних основ, а також дослідження кишкового енетротипу *Prevotella* дозволяє підвищити якість діагностичних заходів та оптимізувати лікувально-профілактичні підходи.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені у практику в Міській дитячій лікарні ім. академіка Б. Я. Резніка м. Одеса, Дорожній дитячій клінічній лікарні м. Одеса, Обласній дитячій клінічній лікарні м. Чернівці, Дніпропетровській обласній дитячій клінічній лікарні, Міській дитячій клінічній лікарні № 19 м. Харків, у навчальний процес кафедри пропедевтики педіатрії № 2 ХНМУ, кафедри дитячої хірургії ОНМедУ, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами та у науково-дослідну роботу. Впровадження підтверджені відповідними актами.

Особистий внесок здобувача в отримання результатів наукових досліджень. Наведені в дисертаційній роботі матеріали наукових досліджень є особистим вкладом здобувача в наукове завдання, що вирішується. Дисертант самостійно здійснював ретроспективний аналіз медичної документації та проводив обстеження хворих на проспективному етапі. Особисто автором проведено аналіз клінічних та лабораторних даних, їхню статистичну обробку, підготовку та написання статей до публікації. Проведено впровадження результатів дослідження в практичну роботу дитячих закладів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на наступних наукових форумах: 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 з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (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 ДАК 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, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 231 джерело, з них кирилицею – 131, латиницею – 100. Робота ілюстрована 31 рисунками, 38 таблицями та містить 4 додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження складалося з двох етапів – ретроспективного та проспективного. Відбір пацієнтів на етапах 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).

На ретроспективному етапі проаналізовано медичну документацію 649 дітей із АС, що знаходились у відділеннях КУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Одеси за період 2014–2016 рр., та вивчено особливості АС при синтропних ФРОТ. Серед пацієнтів, які зверталися до лікарні з АС превалюючу більшість становили діти із ФРОТ – 401 (61,8 %), а хірургічна патологія (ХП) органів черевної порожнини верифікована у 248 (38,2 %) хворих. Середній вік дітей становив $(10,7 \pm 0,2)$ року.

Проспективно проведено вивчення перебігу ФРОТ у 401 хворого, які знаходились на лікуванні у КУ «Міська дитяча лікарня ім. академіка Б. Я. Резніка». Для розв'язання поставлених у роботі завдань всі діти з ФРОТ були поділені на 3 вікові групи: перша група – діти віком до 6 років – 62 хворих $(15,5 \pm 1,8)$ %, друга – від 6 до 12 – 159 дітей $(39,6 \pm 2,4)$ %, третя – від 12 до 18 років – 180 пацієнтів $(44,9 \pm 2,5)$ %.

У ході роботи пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, що включало клініко-анамнестичні, лабораторні (загальні, біохімічні, бактеріологічні), інструментальні (сонографічні) методи. Визначення фенотипічних ознак з оцінкою ступеня виразності ДСТ у сумі балів проводилось за допомогою діагностичних критеріїв Л. М. Аббакумової (2010). Спеціальні методи включали молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму гена колагену 3-го типу *COL3A1* rs1800255 (n=70) за методом полімеразної ланцюгової реакції – поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів (ПЛР–ПДРФ). Генотипування поліморфізму *COL3A1* проводили з використанням праймерів: прямого (F: 5'–GCC CCA GGA CTT AGA GGT G) та зворотного (R: 5'–CCT TGC AGA CCA GGA GT). Методом ПЛР в реальному часі визначали відносну кількість кишкової бактерії роду *Prevotella* (F: CCG GAC TCC TGC CCC TGC AA; R: GTT GCG CCA GGC ACT GCG AT) у фекальному супернатанті дітей референтної групи (n=21) та пацієнтів із ФРОТ (n=57).

Для обробки результатів досліджень були застосовані базові методи математичної статистики: описова статистика, критерії парних та множинних порівнянь.

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 128 Г від 01.06.2018 року).

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами ретроспективного аналізу визначено клінічні прояви синтропних ФРОТ у дітей та виділено їхню провідну клінічну ознаку, а саме наявність 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 АС, діагностовано хірургічну патологію 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, серед яких синтропію встановлено у 68,6 % пацієнтів, а провідним розладом визначено синдром подразненого кишечника (СПК).

З огляду на рекомендації Римського консенсусу щодо діагностики ФРОТ, важливим діагностичним критерієм є тривалість ознак больового АС та періодичність їх виникнення. Проте необхідні анамнестичні дані відносно попередніх епізодів абдомінального болю у пацієнтів були відсутні. Тому у роботі оцінено тривалість абдомінального болю під час поточної ситуації.

За тривалістю захворювання встановлена статистично значуща спряженість із діагностованою патологією ($\chi^2 = 193,1$; $p = 0,0001$). Серед дітей із ХП у першу добу за допомогою звернулися тільки чверть (62 дитини; 25,0 %), а на другу та третю добу – в півтора рази більше, у той час як більшість дітей з ФРОТ (319 дітей; 79,6 %) було госпіталізовано в першу добу захворювання. Отже, при зверненні в першу добу зі скаргами на абдомінальний біль частіше виявляються ФРОТ, а тривалість захворювання більше доби свідчить на користь можливих органічних змін, і, у таких випадках пацієнти з АС мають бути консультовані у відділенні екстреної хірургічної допомоги.

Як показало вивчення відповідності специфічних й неспецифічних клінічних ознак АС у дітей, провідною скаргою був суб'єктивний та провокований біль у животі (649; 100 %). Тому згідно з завданнями дослідження, окремо вивчали характеристики абдомінального болю (рис. 1).

Як видно з рис. 1, за клінічними ознаками у 281 (70,1 %) пацієнта із ФРОТ абдомінальний біль не мав чіткої локалізації та у 251 (62,6 %) випадку характеризувався переважно помірною інтенсивністю; у третини хворих із ФРОТ 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 ФРОТ; загальна температурна реакція у хворих із ФРОТ була нормальною або субфебрильною (187; 46,6 %).

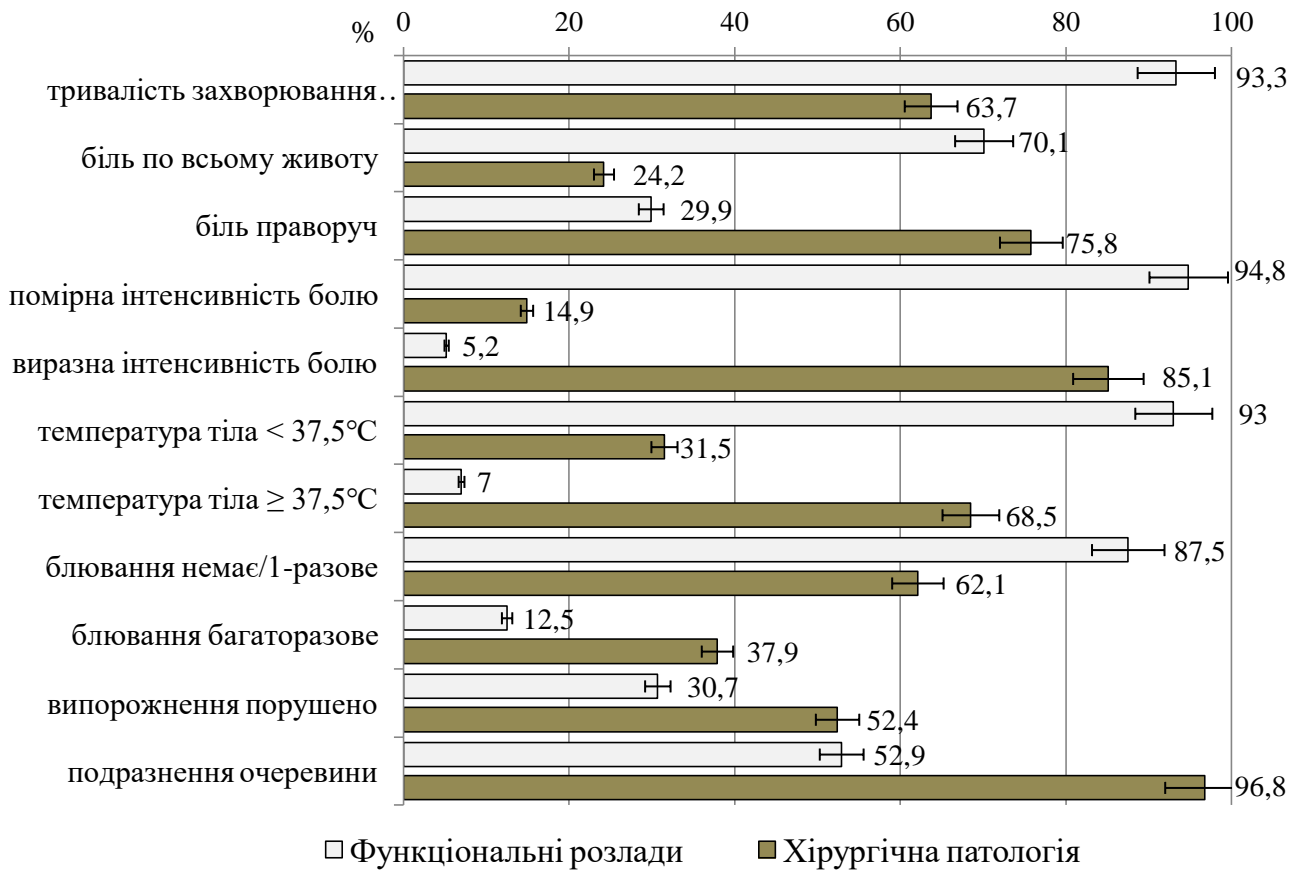


Рис. 1 Розподіл дітей досліджуваних груп за клінічними ознаками, ($p \leq 0,0001$)

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 диференційну значущість досліджуваних ознак (характеристика блювання, порушення випорожнення, температурна реакція, наявність "defense musculare" і подразнення очеревини) при функціональних та органічних (хірургічних) порушеннях органів черевної порожнини.

Враховуючи розмаїтість клінічної картини АС у дітей, необхідність швидкої первинної діагностики патологічного процесу у черевній порожнині, ми вважали за доцільне оцінити вагомість клінічних ознак у ранній та диференційній діагностиці ФРОТ і ХП за допомогою логістичної регресії. Проведений аналіз дозволив визначити 7 найбільш значущих клінічних ознак (давність захворювання, локалізація болю, інтенсивність болю, температура, блювання, порушення випорожнення та відходження газів, подразнення очеревини), які були обрані для проведення аналізу одноваріантної логістичної регресії із використанням критерію спряженості χ^2 на рівні $p \leq 0,0001$.

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), у той час як про ХП свідчили наявність інтенсивного абдомінального болю та локалізація його праворуч, подразнення очеревини, підвищення загальної температури більше 37,5 °С.

Для створення математичної моделі з метою диференційної діагностики ФРОТ і ХП була використана мультिवаріантна логістична регресія та відібрано 5 клінічних характеристик, які досить повно забезпечували можливість диференційного діагнозу.

Для більш ефективного використання отриманої математичної моделі за допомогою ROC-аналізу визначали оптимальну точку поділу розрахункової ймовірності (P) у диференційній діагностиці ФРОТ. На основі отриманих даних в результаті проведення ROC-аналізу ймовірність ФРОТ при $P > 0,61$ становила 95,8 % (чутливість тесту). При негативному значенні тесту, тобто $P \leq 0,61$, ймовірність ХП становить 89,1 % (специфічність тесту).

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

При вивченні клінічних варіантів ФРОТ у обстежених дітей найпоширенішим виявився СПК, а за 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 – у 33 ((8,2±1,4) %).

За структурою (рис. 2) синтропна патологія у обстежених дітей була представлена поєднанням СПК із функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ) у 199 (72,4 %) обстежених, функціональними розладами підшлункової залози (панкреатопатія) – у 127 (46,2 %), функціональною диспепсією (ФД) – у 123 (44,7 %) хворих, гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР) – у 55 (20,0 %) дітей, синдромом циклічного блювання (СЦБ) – у 27 (9,8 %) пацієнтів.

Як видно з рис. 2, визначено наступні вікові особливості синтропної патології у обстежених дітей, а саме: переважання ФРБТ у 3,5 рази (95 % ДІ 1,9÷6,3) у III віковій групі порівняно з I віковою групою, ФД – у 6 разів (OR 5,9 (95 % ДІ 2,5÷13,6)), панкреатопатії – майже у 3 рази (OR 2,6 (95 % ДІ 1,3÷5,4)), ГЕР – у 3 рази (OR 2,9 (95 % ДІ 1,1÷7,6)). У I віковій групі порівняно із III вірогідно частіше діагностувався СЦБ (OR 4,2 (95 % ДІ 1,5÷11,8)), ФРБТ спостерігались тільки у кожній третій дитині (33,9 %); ФД діагностована лише в 11,3 %; панкреатопатію виявлено у 17,7 %; ГЕР у 8,1 %.

Таке співвідношення синтропної патології, вочевидь, пов'язано як з незрілістю нервового апарату травної системи, так і з її загальними анатомо-функціональними особливостями у дітей молодшого віку. Що стосується II вікової групи, то у цих дітей ФРБТ діагностовано у 39,6 %; панкреатопатія

підтверджена у 32,1 %; ФД – у кожній п'ятій дитині (24,5 %); ГЕР був тільки у 8,8 % випадків; СЦБ – у 6,9 % хворих.

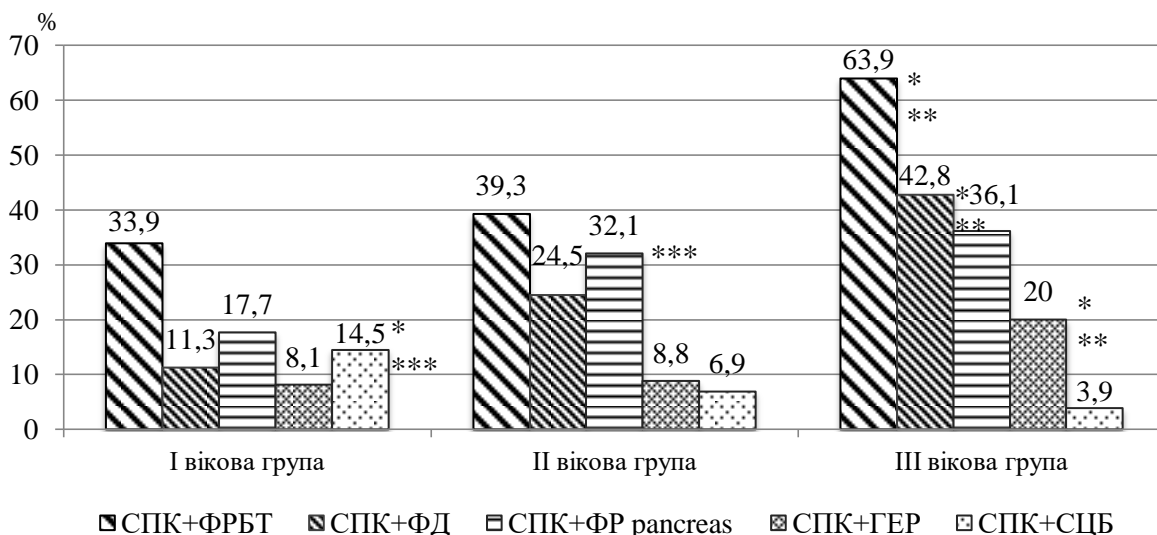


Рис. 2 Структура синдронової патології у дітей з функціональними розладами органів травлення в залежності від віку

Позначення: * – $p < 0,05$ між III та I віковими групами; ** – $p < 0,05$ між III та II віковою групою; *** – $p < 0,05$ між II та I віковою групою

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 ($p = 0,04$); у середній групі – порушення випорожнення зі схильністю до запору ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,005$); у старшій – переважання помірного абдомінального болю ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$) за нормальних показників температури ($p = 0,02$).

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

Враховуючи сучасні уявлення щодо ролі сполучнотканинної дисплазії при патології органів травлення, нами визначено фенотипічні прояви ДСТ у 127 пацієнтів. Клінічно значущі прояви системного залучення сполучної тканини встановлено у 70 (55,1 %) пацієнтів – відповідно помірного (12–23 бали) та виразного (≥ 24 бали) ступеня тяжкості. У 57 (44,9 %) дітей наявні фенотипічні ознаки ДСТ відповідали легкому ступеню та розглядалися як варіант норми.

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, 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±5,7) % дітей, з них із виразними проявами ДСТ виявилось вже (54,2±10,2) % пацієнтів, у III визначено максимальну кількість дітей – (44,3±5,9) % удвічі більшу, ніж у I групі ($p = 0,007$), при цьому виражений ступінь ДСТ спостерігався у (61,3±8,8) %, що продемонструвало статистично значущі відмінності між I та III віковими групами за ступенем тяжкості ДСТ ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$).

Проведеним аналізом встановлено, що виражений ступінь тяжкості ДСТ характеризувався високим асоціативним зв'язком із синтропними ФРОТ та визначався у 61,5 % дітей. При цьому найбільш значущими ознаками ДСТ 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 ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,026$) (рис. 3).

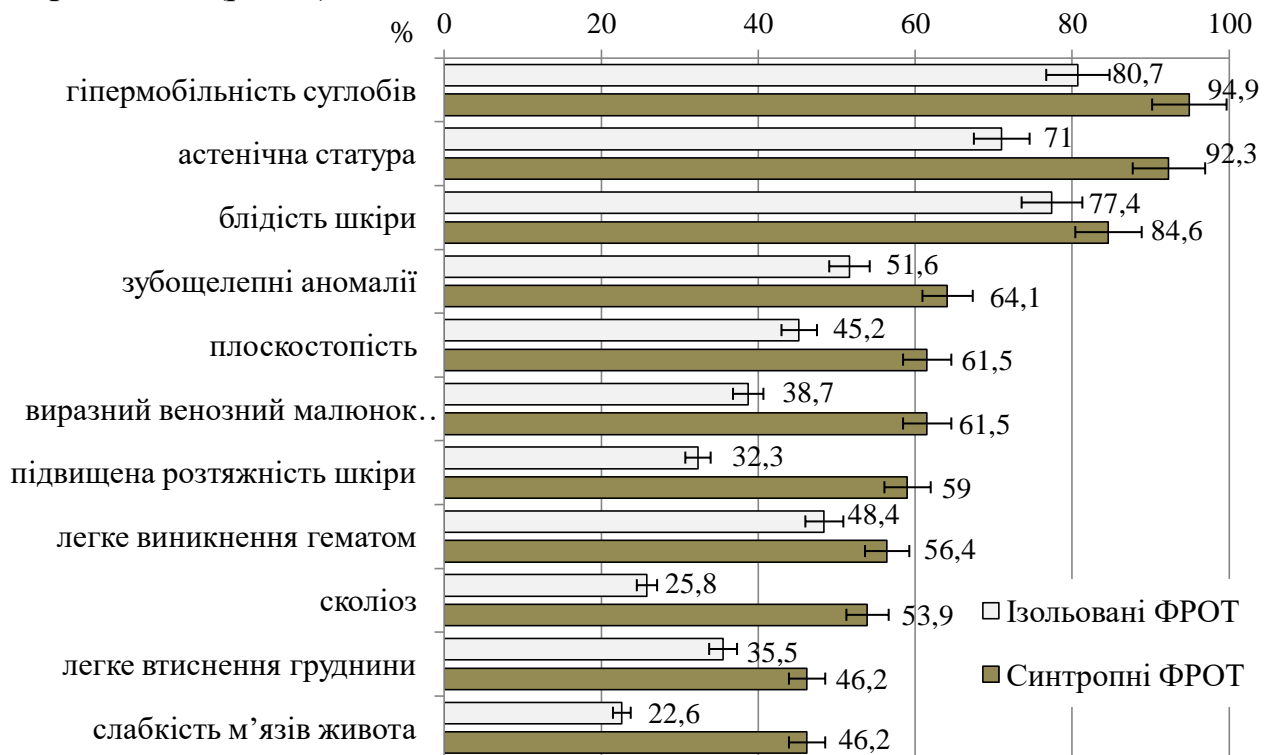


Рис. 3 Частота фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини у дітей за наявністю синтропії

Для підтвердження ролі ДСТ у розвитку синтропних ФРОТ усім пацієнтам з фенотипічними ознаками (70 хворих) було проведено молекулярно-генетичне обстеження із визначенням носійства поліморфізму гена *COL3A1 rs1800255 2209G>A*.

Отримані результати визначили вірогідну різницю між синтропними та ізольованими ФРОТ за розподілом поліморфних алелів та генотипів у досліджуваних групах (табл. 1).

Мінорний алель 2209A поліморфізму гена *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.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика досліджуваних груп за носійством поліморфізму *COL3A1 rs1800255*

Частота алелів / Варіант генотипу	Синтропні ФРОТ, n=39		Ізольовані ФРОТ, n=31		Відношення шансів (OR) та 95 % ДІ	p	χ^2
	Абс.	%	Абс.	%			
<i>A</i>	36	43,6±5,6	15	27,4±5,7	2,7 (1,3÷5,6)	0,007	7,2
<i>G</i>	42	56,4±5,6	47	72,6±5,7			
<i>G/G</i>	8	20,5±6,5	18	58,1±8,9	5,4 (1,9÷15,1)	0,001	10,4
<i>G/A</i>	26	66,7±7,6	11	35,5±8,6	3,6 (1,4÷9,4)	0,009	6,7
<i>A/A</i>	5	12,8±5,4	2	6,5±4,4	2,1 (0,4÷11,6)	0,378	0,8

За гендерним співвідношенням встановлено превалювання алеля 2209*A* у дівчаток (43,4 проти 28,1 %), тимчасом як алель 2209*G* 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 ($\chi^2 = 6,7$; $p = 0,009$), 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 ізольованими ФРОТ визначено статистично вірогідне превалювання гомозиготного *G/G* генотипу ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,001$), що прогностично не зумовлює виникнення синтропних порушень, натомість визначення *G/G* генотипу підвищує шанс діагностики ізольованих розладів у 5,4 разу.

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 – у 31 (54,4 %) пацієнта, ізольовані ФРОТ – у 26 (45,6 %)).

За результатами мікробіологічного дослідження кишкового біоценозу в обстежених дітей зміни складу облігатної 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 (38; 66,7 %), при цьому найбільш поширеними виявились: *St. aureus* у кожної другої дитини в обох групах та гриби роду *Candida albicans* у кожного п'ятого пацієнта з ФРОТ.

Спираючись на дані сучасних досліджень щодо ролі кишкових енетеротипів у розвитку тих чи інших патологічних станів, нами визначено відносну чисельність кишкової бактерії роду *Prevotella* та її окремого виду *Prevotella copri* у зразках фекального супернатанту обстежених пацієнтів із ФРОТ. При цьому представників роду *Prevotella* ідентифіковано у 37 (64,9 %) дітей, тоді як в референтній – у переважній більшості зразків (90,5 %).

Як видно з фрагмента кривої плавлення продуктів ПЛР в реальному часі (рис. 4), питома вага *P. copri* є досить високою та становить більшість від інших видів роду *Prevotella*, що свідчить про її суттєвий внесок у даний енетеротип.

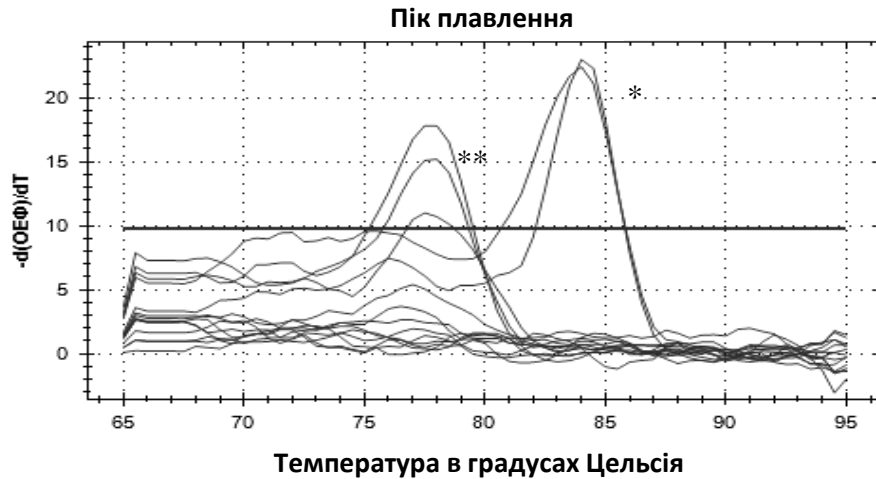


Рис. 4 Визначення продуктів ампліфікації *Prevotella* у дітей з функціональними розладами органів травлення

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

Водночас відсутність *P. copri* у досліджуваних зразках демонструє вірогідний зв'язок із наявністю синтропії ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,006$). До того ж її мінімальні значення (до 100 у.о.) асоціюються із наявністю синтропії на рівні $p = 0,049$ ($\chi^2 = 2,3$). Встановлено вірогідну різницю між показниками порівняння середніх значень відносної кількості *P. copri* в групі синтропних ((80,7±11,2) у.о.) та ізольованих ((124,3±10,5) 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 %), 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* у дітей з ФРОТ показали, що шанси наявності синтропії підвищуються майже в 4 рази (OR 3,9; ДІ 1,3–12,0) за відсутності *P. copri* або її мінімальної кількості. Тим же часом визначення її відносних показників у межах 100–200 більш характерно для ізольованих ФРОТ.

З'ясування операційних характеристик показнику 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 %, показник PPV – 85,2 %, NPV – 70 %.

Отже, проведеним дослідженням показано високу частоту синтропії у дітей із ФРОТ, встановлено відмінності її структури та клінічні характеристики залежно від віку. Визначення провідного синдрому та урахування його характеристик дозволяє вчасно провести диференційну діагностику між функціональною та органічною патологією. За умов синтропії доведеними патогенетичними основами є молекулярно-структурні зміни колагену 3-го типу та особливості кишкової мікробіоти зі зменшенням щільності представників енетротипу *Prevotella*.

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 виявленим 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 %, Sp = 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 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. *Запорожский медицинский 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 / Т. 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. *Педиатрия. 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 functional 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 / **О. Jagiashvili**, Т. Stoieva, Е. 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. 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. (*Дисертант виконував клінічну частину, брав участь у формулюванні висновків*).

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. (*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*).

АНОТАЦІЯ

Джагіашвілі О. В. Вікові особливості синтропної патології при функціональних розладах органів травлення у дітей. – На правах рукопису.

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

Дисертація присвячена удосконаленню діагностики та прогнозуванню перебігу функціональних розладів органів травлення у дітей шляхом визначення ролі колагенопатії та кишкової мікробіоти у патогенезі синтропії.

Показано високий рівень синтропних порушень при функціональних розладах органів травлення (ФРОТ). Структура синтропії представлена поєднанням синдрому подразненого кишечника із функціональними розладами біліарного тракту та функціональною диспепсією у дітей старшої вікової групи, із панкреатопатією у дітей середньої вікової групи та із синдромом циклічного блювання у дітей молодшої групи.

Встановлено, що провідною ознакою у дітей з синтропними ФРОТ є абдомінальний синдром. Неспецифічність його проявів у дитячому віці спричинює суттєві труднощі при диференційній діагностиці функціональних розладів та хірургічної патології, що не завжди дозволяє обрати оптимальний маршрут пацієнта та призводить до необґрунтованої госпіталізації у відділення екстреної хірургічної допомоги. За допомогою мультिवаріантної логістичної регресії створена математична модель із визначенням кількісної оцінки відібраних п'яти клінічних ознак, які необхідно враховувати при первинній діагностиці абдомінального синдрому, а саме: давності захворювання, інтенсивності абдомінального болю, його локалізації, температурної реакції, подразнення очеревини. Математичне моделювання дозволило оптимізувати диференційну діагностику між ФРОТ та органічною патологією органів черевної порожнини.

Виявлено, що у дітей з ФРОТ були наявні (55,1 %) фенотипічні прояви дисплазії сполучної тканини (ДСТ), ступінь яких наростав з віком пацієнтів. Підтвердженням значущості ролі ДСТ у розвитку синтропних ФРОТ виявилось визначення генетичного поліморфізму *COL3A1 rs1800255* з переважанням генотипу *G/A*, що підвищувало ризик синтропії у 3,6 разу (95 % ДІ 1,4÷9,4).

Визначено, що у дітей з ФРОТ кишкова мікробіота характеризується кількісними та якісними змінами складу. Встановлено патогенетичну значущість кишкового енетротипу *Prevotella* у дітей з синтропними ФРОТ, а саме відсутність у половини пацієнтів *Prevotella copri* та зниження чисельності у 42 % обстежених дітей. При цьому деескалація *P. copri* у 4 рази підвищує шанс виявлення синтропії (OR 3,9; ДІ 1,3÷12,0). Отримані дані свідчать про суттєві зміни в кишковій мікробіоті при синтропних ФРОТ у дітей, що необхідно враховувати при складанні терапевтичних рекомендацій.

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

АННОТАЦИЯ

Джагиашвили О. В. Возрастные особенности синтропной патологии при функциональных расстройствах органов пищеварения у детей. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2019.

Диссертация посвящена совершенствованию диагностики и прогнозированию течения функциональных расстройств органов пищеварения у детей путем определения роли колагенопатии и кишечной микробиоты в патогенезе синтропии.

Показан высокий уровень синтропных нарушений при функциональных расстройствах органов пищеварения (ФРОП). Структура синтропии представлена сочетанием синдрома раздраженного кишечника с функциональными расстройствами билиарного тракта и функциональной диспепсией у детей старшей возрастной группы, с функциональными нарушениями поджелудочной железы у детей средней возрастной группы и с синдромом циклической рвоты у детей младшей группы.

Установлено, что ведущим признаком у детей с синтропными ФРОП является абдоминальный синдром. С помощью мультивариантной логистической регрессии создана математическая модель с определением количественной оценки выбранных 5 клинических признаков, которые необходимо учитывать при первичной диагностике абдоминального синдрома, а именно: длительности заболевания, интенсивности абдоминальной боли, ее локализации, температурной реакции, раздражения брюшины. Математическое моделирование позволило оптимизировать дифференциальную диагностику ФРОП и органической патологии органов брюшной полости.

Выявлено, что у детей с ФРОП определялись (55,1 %) фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ), степень которых нарастала с возрастом пациентов. Подтверждением значимости роли ДСТ в развитии синтропных ФРОП стало выявление генетического полиморфизма *COL3A1 rs1800255* с преобладанием генотипа *G/A*, что повышало риск синтропии в 3,6 раза (95 % ДИ 1,4÷9,4).

Определена патогенетическая значимость кишечного энтеротипа *Prevotella* у детей с синтропными ФРОП, а именно отсутствие у половины пациентов *Prevotella copri* и снижение численности у 42 % обследованных детей. При этом деэскалация *P. copri* в 4 раза повышает шанс выявления синтропии (OR 3,9; ДИ 1,3÷12,0). Полученные данные свидетельствуют о существенных изменениях в кишечной микробиоте при синтропных ФРОП у детей, что необходимо учитывать при составлении терапевтических рекомендаций.

Ключевые слова: дети, функциональные расстройства органов пищеварения, абдоминальный синдром, *Prevotella copri*, коллаген III типа (*COL3A1*), синтропная патология.

SUMMARY

Dzhagiashvili O. V. Age characteristics of syntropic pathology in functional disorders of the digestive organs in children. – Printed as a manuscript.

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

The thesis is devoted to the improvement of diagnosis and prediction of the course of functional disorders of the digestive organs (FDDO) in children by defining the role of collagenopathy and the intestinal microbiota in syntropia pathogenesis.

A high level of syntropic disorders with FDDO is shown. The structure of syntropic pathology is represented by a combination of irritable bowel syndrome with functional disorders of the biliary tract and functional dyspepsia in children of the older age group, with functional disorders of the pancreas in children of the middle age group and with cyclic vomiting syndrome in children of the younger group.

It is established that abdominal syndrome is the leading sign in children with syntropic FDDO. Using a multivariate logistic regression, a mathematical model was created to quantify the most significant signs, namely, the duration of the disease, the intensity of abdominal pain, localization, temperature response, peritoneal irritation, which allows optimizing the differential diagnosis between FDDO and surgical pathology at the stage of primary care.

It was revealed that children with FDDO have a high prevalence (55.1 %) of phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia (CTD), the degree of which increases with the age of patients. The importance of the CTD role in the development of syntropic FDDO was proved by the identification of *COL3A1* rs1800255 genetic polymorphism with the prevalence of G/A genotype, which 3.6 folds (95 % CI 1.4÷9.4) increased the risk of syntropic disorders.

The pathogenetic importance of disorders of the intestinal enterotype *Prevotella* in children with syntropic FDDO was determined, which was characterized by the absence of representatives of *Prevotella copri* in half of the patients and a decrease in their quantity in 42.0 % of the examined children. The de-escalation of *P. copri* increases 4 folds the chance of syntropy detection (OR 3.9; CI 1.3÷12.0). The data obtained are evidence of deeper changes in the intestinal microbiota with syntropic FDDO in children, which must be considered when developing therapeutic recommendations.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АС	– абдомінальний синдром
ГЕР	– гастроезофагеальний рефлюкс
ДІ	– довірчий інтервал
ДСТ	– дисплазія сполучної тканини
ПДРФ	– поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
СПК	– синдром подразненого кишечника
СЦБ	– синдром циклічного блювання
ФД	– функціональна диспепсія
ФРБТ	– функціональні розлади біліарного тракту
ФРОТ	– функціональні розлади органів травлення
ХП	– хірургічна патологія
NPV	– negative prognostic value (негативна прогностична цінність)
OR	– odds ratio (відношення шансів)
PPV	– positive prognostic value (позитивна прогностична цінність)
Se	– sensitivity (чутливість)
Sp	– specificity (специфічність)