

Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення

О. Г. Іванько^{id}*^{A,C,E,F}, В. М. Бондаренко^{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, кишкова інфекція, діарея, фекальний кальпротектин, кластерний аналіз.

Патологія. 2021.
Т. 18, № 2(52).
С. 196-202

*E-mail:
log@ukr.net

Мета роботи – за допомогою кластерного аналізу класифікувати клініко-лабораторні показники дітей віком від 6 до 24 місяців із гострою діареєю, схарактеризувати типові ознаки інфекційних або функціональних розладів кишечника.

Матеріали та методи. Обстежили 56 дітей (35 хлопців, 21 дівчина), госпіталізованих із діареєю в дитяче інфекційно-боксоване відділення. У пацієнтів збрали анамнез, виконали клініко-лабораторні дослідження крові, сечі, мікроскопію та бактеріологічні посіви калу на селективні субстрати, здійснили тести для ідентифікації адено-, ротавірусів. Вивчали наявність у випорожненнях токсинів A/B *Clostridium difficile*, гемоглобіну, фекального кальпротектину (ФКП), визначали відсотковий вміст неперетравлених вуглеводів (редуючих субстанцій). Контрольна група включала 31 дитину.

Результати. Більшість дітей отримували антибіотики, але тільки у 58,9 % випадків встановлена бактеріальна, вірусна природа захворювання або клінічно високо вірогідна інфекція. Інші 41,1 % пацієнтів мали епізоди неінфекційної діареї. У 7,1 % з усіх випадків діарея спричинена підвищенням вмісту вуглеводів у випорожненнях. Такий самий механізм мала діарея у 3,4 % хворих при інвазії кишечника *Giardia lamblia*. У 17,9 % пацієнтів часту дефекацію спостерігали при симптоматичній (парентеральній) діареї, спричиненій позакишковими захворюваннями; у 7,1 % хворих кишкова гіпермоторність не пояснена, але за ознаками схожа на синдром подразненого кишечника в дорослих. Додатково кластерний аналіз відокремив 5,4 % хворих із неінфекційною діареєю, в яких виявили тільки значущо підвищені показники ФКП, що може відповідати алергічному або імунному запаленню кишечника.

Висновки. Класифікація хворих за причинами діареї стала можливою завдяки застосуванню мікробіологічних тестів і високоінформативних маркерів кишкового здоров'я – фекального кальпротектину та показника вмісту редуючих субстанцій (вуглеводів) у випорожненнях.

Key words:

children, intestinal infections, diarrhea, calprotectin, cluster analysis.

Pathologia
2021; 18 (2), 196-202

Cluster analysis of the acute diarrhea causes in young children admitted to the infectious diseases unit

O. H. Ivanko, V. M. Bondarenko

Aim. To use the cluster analysis of clinical and laboratory data, characteristic to children aged 6 to 24 months with acute diarrhea, in demonstrating the signs of infectious or functional intestinal disorders.

Materials and methods. 56 children admitted to the children's infectious unit with diarrhea and 31 healthy toddlers of the control group were observed. Anamnesis, laboratory blood and urine tests, microscopy and bacteriological cultures of feces on selective media and tests to identify adeno- and rotaviruses were performed. The presence of *Clostridium difficile* A/B toxins in the stool, hemoglobin, fecal calprotectin (FC) and the content of undigested fecal carbohydrates also were studied.

Results. Children who in their majority have received antibiotics only in 58.9 % of cases were corresponding to the bacterial or viral nature of the disease or the infection was clinically highly probable. Another 41.1 % of patients has experienced non-infectious diarrhea. In 7.1 % of all cases the diarrhea was triggered by an increase of the carbohydrate content in the stool. Diarrhea had the same mechanism in 3.4 % of patients with *Giardia lamblia*. In 17.9 % of patients the frequent bowel movements were the manifestation of symptomatic (parenteral) diarrhea caused by extraintestinal diseases, and in another 7.1 % the intestinal hypermotility was not explained but resembled irritable bowel syndrome in adults. Additionally, cluster analysis identified 5.4 % of patients with non-infectious diarrhea who had only significantly increased FC corresponding to allergic or immune inflammation in the gut.

Conclusions. The classification of patients for the causes of diarrhea became possible due to the microbiological tests and highly informative markers of intestinal health – fecal calprotectin and reducing substances (carbohydrates) in the stool.

Ключевые слова:

дети, кишечные инфекции, диарея, фекальный кальпротектин, кластерный анализ.

Патология. 2021.
Т. 18, № 2(52), с. 196-202

Кластерный анализ причин острых диарей у детей раннего возраста, госпитализированных в инфекционное отделение

О. Г. Іванько, В. М. Бондаренко

Цель работы – с помощью кластерного анализа классифицировать клинико-лабораторные показатели детей в возрасте от 6 до 24 месяцев с острой диареей, охарактеризовать признаки инфекционных или функциональных расстройств кишечника.

Матеріали і методи. Обстежили 56 дітей (35 мальчиків і 21 дівочка), госпіталізованих з діареєю в дetskое інфекційно-токсикологічне відділення. У пацієнтів збирали анамнез, провели клініко-лабораторні дослідження крові, мочі, мікроскопію і бактеріологічні посіви кала на селективні середовища, використовували тести для ідентифікації адено- і ротавірусів. Вивчали наявність в калі токсинів A/B *Clostridium difficile*, гемоглобіна, фекального кальпротектина (ФКП), вмісту непереварених вуглеводів (редуруючих субстанцій). Контрольна група включала 31 дитину.

Результати. Більшість дітей отримували антибіотики, але тільки в 58,9 % випадків встановлено бактеріальну, вірусну природу захворювання або клінічно високо ймовірна інфекція. Решта 41,1 % пацієнтів перенесли епізоди неінфекційної діареї. В 7,1 % випадків діарея викликана підвищенням вмісту вуглеводів в калі. Такого ж механізму мала діарея у 3,4 % хворих при інвазії кишечника *Giardia lamblia*. У 17,9 % пацієнтів частий стілець – проявлення симптоматичної (парентеральної) діареї, викликаній кишковими захворюваннями; у 7,1 % хворих кишечна гіпермоторність не пояснена, але за ознаками нагадувала синдром подразненого кишечника дорослих. Додатково кластерний аналіз виявив 5,4 % хворих з неінфекційною діареєю, у яких відзначено лише значимо підвищені показники ФКП, що може відповідати алергічному або імунному запаленню кишечника.

Висновки. Класифікація хворих за причинами діареї стала можливою завдяки використанню мікробіологічних тестів і високоінформативних маркерів кишечного здоров'я – фекального кальпротектина і показника вмісту редуруючих субстанцій (вуглеводів) в калі.

Вважають, що гострі діареї в дітей найчастіше викликають бактеріальні, вірусні та паразитарні інфекції. Ця група захворювань належить до так званих «органічних» діарей [1], що мають патоморфологічні ознаки запальних реакцій шлунково-кишкового тракту. У МКХ-10 вони представлені класами A00-A09. Традиційно цю групу захворювань вважають потенційно небезпечною для життя дітей, особливо молодшої вікової групи, оскільки, за даними ВООЗ, вони зумовлюють високу смертність, особливо в країнах, що розвиваються [2]. Можливо, саме тому більшість дітей перших років життя з кишковими інфекціями отримують антибіотики, що створює проблему росту загальної антибіотикорезистентності мікроорганізмів і спричиняє формування асоційованих із прийманням антибіотиків ускладнень.

Друга група хворих, ще недостатньо вивчена, – діти з «неорганічним» діарейним синдромом, коли не вдається виявити інфекційні збудники попри спроби максимального охоплення тестами на інфекційні патогени, що циркулюють у певних клімато-географічних умовах. Ці захворювання мають здебільшого рецидивний або хронічний характер, у класах МКХ-10 представлені рубриками K90.0 (целиація), K58 (синдром подразненого кишечника) та K59 (інші функціональні порушення (ферментопатії)). Під час обстеження таких хворих, які вперше потрапили у стаціонар, привертають увагу відносно задовільний стан, відсутність лихоманки та зневоднення, а часто і збережений апетит. Батьки цих дітей прагнуть якнайшвидше залишити стаціонар після отримання негативних мікробіологічних досліджень, а справжня природа епізоду діареї може бути визначена в історії хвороби як функціональне порушення травлення.

Протягом останніх десятиліть здійснюють дослідження з проблеми функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей раннього віку за програмою формування Римських критеріїв діагностики, що передбачають функціональну діарею в дітей молодшого віку (рубрику G5) [3]. Але майже кожна редакція Римських критеріїв пропонує зміни або поновлення рубрику. Так, нещодавно виключили синдром подразненого кишечника [4,5], який фіксують в осіб старшого віку. Пропонують навіть

визначити функціональну діарею як таку, що не має патоморфологічного підґрунтя, тобто є не захворюванням, а тільки сукупністю симптомів [6]. Неодноразово підкреслено роль ЦНС як тригера розладів ШКТ, хоча навіть тепер клінічне дослідження механізмів участі ЦНС доволі складне [7].

Медицина практика в останні роки отримала ефективні лабораторні тести, що дають змогу точніше оцінювати органічні й функціональні причини діареї. Це пов'язано з удосконаленням мікробіологічних досліджень, діагностики харчової алергії та стану запалення кишечника на засадах застосування копрологічних біохімічних маркерів та ендоскопії.

Мета роботи

За допомогою кластерного аналізу класифікувати клініко-лабораторні показники дітей віком від 6 до 24 місяців із гострою діареєю, схарактеризувати типові ознаки інфекційних або функціональних розладів кишечника.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 56 дітей, які перебували в дитячому інфекційно-токсикологічному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня № 5» м. Запоріжжя (головний лікар – А. Г. Запороженко) в період зима – весна 2019–2020 рр.

Критерії залучення у групу дослідження – наявність гострої діареї, вік 6–24 місяці, наявність інформованої згоди батьків на участь. Вік 42 дітей становив 6–11 місяців, 8 осіб – 12–18 місяців, 6 малюків – 19–24 місяці. Серед обстежених – 35 хлопчиків і 21 дівчинка. Усі діти від народження перебували на раціональному грудному вигодовуванні, їм вчасно ввели прикорм за чинними стандартами. Критерії виключення – неможливість зібрати дуже рідкі випорожнення, вродженні аномалії ШКТ, відмова батьків від участі в дослідженні.

Причина звернення у стаціонар – діарея, що супроводжувалась блюванням у 27 (48,2 %) пацієнтів; у 29 (51,8 %) хворих зареєстрована лихоманка від 37,3 °С до 40,0 °С. Для лабораторних досліджень

Таблиця 1. Копрологічні показники у хворих залежно від діагнозу, встановленого в діагностичному відділенні стаціонара, та здорових дітей, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

Групи дітей	n	Фекальний кальпротектин, мкг/г	Редукуючі субстанції, %
Бактеріальний ГГЕ	11	1485,9 (1284,4; 1800,0)*	0,50 (0,25; 2,00)*
Ротавірусний ГГЕ	10	880,2 (610,5; 1415,6)*	0,5 (0,4; 0,5)*
Симптоматична діарея на тлі некишкових хвороб	10	443,9 (284,9; 743,1)	0,35 (0,10; 0,50)
Лямбліоз	2	259,6 (172,3; 346,9)	1,15 (0,3; 2,0)*
Діарея невстановленої етіології	23	730,2 (416,4; 1232,8)	0,50 (0,25; 0,65)*
Здорові діти	31	422,9 (226,4; 1321,9)	0,01 (0,01; 0,05)

Ме: медіана; Q₂₅, Q₇₅: 25 і 75 квартилі; ГГЕ: гострий гастроентерит; *: розбіжності з показником контрольної групи, p < 0,05.

кал збирали в перші години після надходження у стаціонар до призначення антибіотиків. Випорожнення здебільшого водянисті, за Бристольською шкалою – 6–7 класів.

Антибактеріальне лікування призначили 50 (89,3 %) дітям. Усім госпіталізованим виконали комплексне клініко-лабораторне дослідження, якщо передбачало загальні аналізи крові та сечі, біохімічні тести, мікроскопічне дослідження калу. Здійснили дослідження для виявлення бактеріальних, вірусних і паразитарних патогенів діареї: бактеріологічні посіви калу на селективні субстрати щодо мікробів так званої кишкової групи та тести для виявлення ротавірусу (CITO TEST ROTA, Pharmasco, Україна) та аденовірусу (ADENOVIRUS, Vegal Farmaceutica S. L., Іспанія). Водночас дітей обстежили на наявність у випорожненнях токсинів А + В *Clostridium difficile*, гемоглобіну в концентрації ≥ 50 нг/мл, використовували імунохроматографічні методи Vegal Farmaceutica S. L. (Іспанія); за показаннями визначали наявність сумарних антитіл до лямблій IgA, IgM, IgG твердофазним імуноферментним аналізом Вектор-Бест. Усім пацієнтам методом Бенедикта визначали відсотковий вміст редукуючих субстанцій (РС) у калі, що відповідає концентрації неперетравлених вуглеводів, припустимий рівень яких у дітей молодшої вікової групи становить 0,25 % від маси випорожнення. Фекальний кальпротектин (ФКП) як показник стану запалення в кишечнику [8,9] вимірювали імуноферментним методом Buhlmannfecal ELISA Calprotectin (Швейцарія). Нормальні значення маркера для дітей цієї вікової групи становлять ≤ 500 мкг/г [10], що відповідало результатам обстеження здорових дітей, залучених у це дослідження. Саме для уточнення значень наведених показників обстежили групу контролю, що включала 31 дитину такого самого віку та типу вигодовування без проявів захворювань ШКТ.

Батьки дітей, які залучені в дослідження, надали інформовану письмову згоду на опрацювання персональних даних і лабораторне дослідження калу.

У роботі використали методи варіаційної статистики, дисперсійний і кластерний аналіз методом К-середніх, моделі зв'язності; застосували програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., №JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати

Використовуючи дані лікувального закладу, 56 (100 %) дітей поділили на клінічні групи за встановленим в

історіях хвороб діагнозом. Перша група включала 11 (19,6 %) дітей із гострим гастроентеритом (ГГЕ) – бактеріальні інфекції (МКХ-10 A04). Клінічна картина в 10 із них характеризувалася загальним інтоксикаційним синдромом, лихоманкою у 8 малюків, блюванням 3–5 разів на день у 7 осіб. У всіх дітей була діарея з послабленням і вдень, і вночі до 4–8 разів на добу протягом не менше ніж 2–3 днів. У результаті мікробіологічного дослідження в 5 хворих виділили *Kampilobacter jejuni*, у 2 – *Escherichia coli* O-18, в 1 – *Escherichia coli* O-44, у 2 – *Salmonella enteritidis*, в 1 пацієнта – *Yersinia enterocolitica*. Підвищений вміст токсинів *Clostridium difficile* та гемоглобіну в випорожненнях не виявили.

У другу групу включили 10 (17,9 %) дітей з ГГЕ ротавірусної природи (A08.0 МКХ-10). Клінічна картина у всіх хворих характеризувалася загальним інтоксикаційним синдромом, у 7 визначили лихоманку, у 6 хворих – блювання 2–5 разів на день. У всіх дітей випорожнення водянисті, без домішок крові до 8 разів на добу протягом не менше ніж 2–4 дні.

У третю групу залучені хворі з функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту, діагноз яких визначили як К 59 за МКХ-10. У 10 (17,9 %) хворих цієї групи спостерігали помірну діарею, супутню лихоманку та блювання зафіксували в 6 малюків. Звернули увагу, що переважна більшість хворих на тлі діареї мали тяжкі вірусні та бактеріальні некишкові захворювання: 3 пацієнти – гострий середній отит, 2 – позагоспітальну пневмонію, 1 – інфекцію сечовивідної системи, 4 малюків – назофарингіт. У жодного з них не отримали позитивний результат тестів на бактеріальні, вірусні або паразитарні патогени, токсини *Clostridium difficile* або підвищений вміст Hb у випорожненнях. Ці дані дали змогу класифікувати ці випадки як так звану «парентеральну» [11], або симптоматичну діарею.

У четвертій групі дослідження – 2 (3,6 %) хворих із лямбліозом (A07.1 МКХ-10), що встановлений у результаті виявлення вегетуючих *Giardia lamblia* або їхніх цист, підвищеного вмісту специфічних IgA та IgG. Перебіг діареї в них характеризувався відсутністю блювоти, лихоманки, але неінвазивна за характером діарея доволі тяжка, що й зумовило госпіталізацію.

П'ята група – 23 (41 %) пацієнти, в яких діагностували діарею невстановленої етіології (A09 за МКХ-10). Припущення, що ця група неоднорідна та складається з кількох різних за етіологією нозологічних форм, підтверджене варіабельністю перебігу хвороби за тяжкістю, кишковими та некишковими симптомами. Тому припустили, що за даними кластерного аналізу, застосовуючи клінічні та копрологічні ознаки випадків хвороби, в дітей із достатньою вірогідністю можна класифікувати причини гострої діареї.

У таблиці 1 наведені показники ФКП і РС у дітей із гострою діареєю.

За даними, що наведені в таблиці 1, найвищі показники ФКП встановлені у хворих на інфекційні захворювання бактеріальної та вірусної етіології. Цим пацієнтам властиві також ознаки мальабсорбції вуглеводів, що підтверджено підвищеною концентрацією РС у діарейних випорожненнях. Концентрація ФКП у дітей із симптоматичною діареєю та лямбліозом відповідала

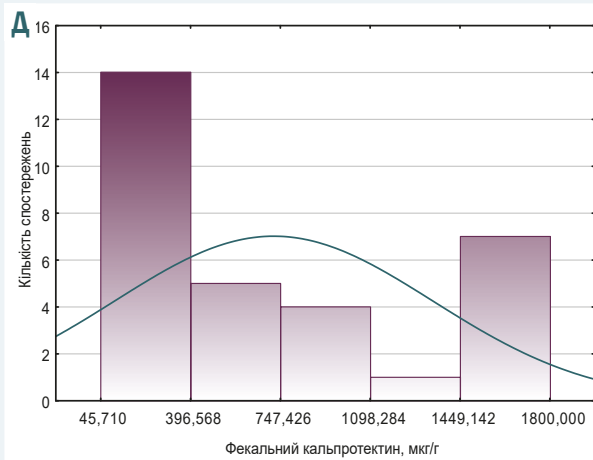
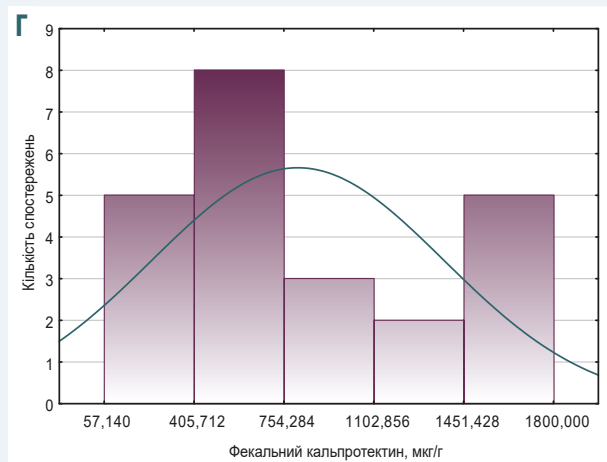
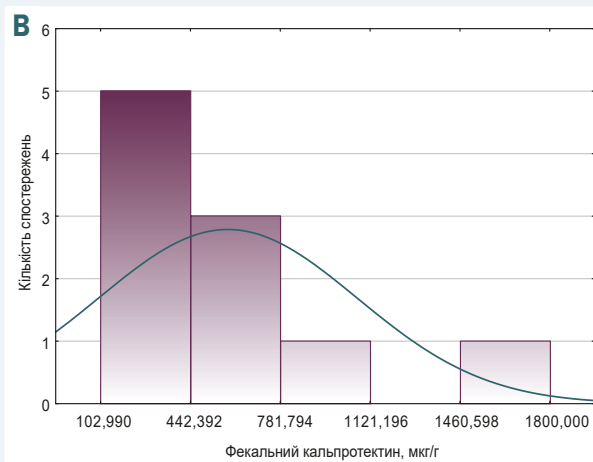
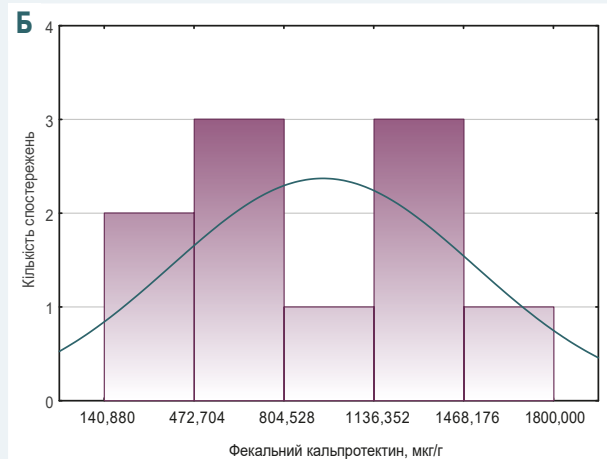
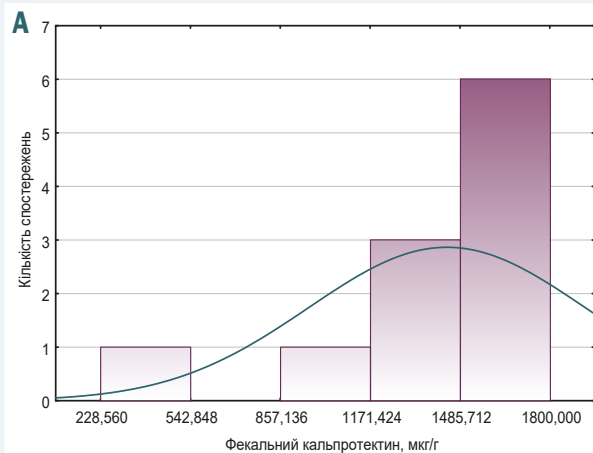


Рис. 1. Гістограми відносних частот (вісь Y) та лінії ексцесу/асиметрії розподілу показників ФКП у мкг/г (вісь X) у групах спостереження: **А.** Бактеріальний ГГЕ; **Б.** Вірусний (ротавірусний) ГГЕ; **В.** Симптоматична діарея; **Г.** Діарея невідомої етіології; **Д.** Контрольна група дітей.

нормальним показником, хоча хворі на лямбліоз мали ознаки мальабсорбції вуглеводів.

На рис. 1 наведені гістограми розподілу величин ФКП у пацієнтів у зіставленні груп і порівняно з показниками дітей контрольної групи.

Отже, за даними, що наведені на рис. 1, показники ФКП дітей із симптоматичною діареєю відповідають контрольним із характерним групуванням (лівобічна асиметрія) значень в інтервалі нормальних референтних показників (<500 мкг/г). Показники груп ГГЕ

бактеріальної та вірусної етіології відповідають істотній правобічній асиметрії, тобто значущо підвищеним «запальним» значенням ФКП. Група хворих із діареєю невідомої етіології характеризується «двогорбим» полігоном розподілу частот із двома максимумами – в межах нормальних та істотно підвищених значень.

Хворі саме цієї групи привернули наш науковий інтерес: припустили, що детальніше вивчення дасть змогу виділити контингенти, які з високою імовірністю відповідали б характеристикам інфекційної діареї,

Таблиця 2. Ознаки та їхня частота при гострій діареї в дітей залежно від її причини

Групи хворих залежно від причини гострої діареї	n	Симптоми та їхня частота, %					
		ФКП >500 мкг/г	РС >0,25	Блювання	Лихоманка $\geq 37,2$ °C	Нь <110 г/л	ШОЕ ≥ 10 мм/год
Бактеріальний ГГЕ	11	91	73	55	55	36	36
Ротавірусний ГГЕ	10	80	90	60	40	20	50
Симптоматична діарея на тлі позакишкових захворювань	10	40	40	50	80	60	30
Лямбліоз кишечника	2	0	100	0	0	100	100
Інфекційна діарея з високою імовірністю*	12	100	100	50	58	17	17
Неінфекційна діарея з накопиченням РС*	4	0	100	25	75	50	100
Неінфекційна гіпермотильність кишечника*	4	0	0	0	25	50	25
Неінфекційна діарея з ізольованим підвищенням ФКП*	3	100	0	0	0	33	0

*: причини, встановлені під час поглибленого обстеження дітей із гострою діареєю невідомої етіології.

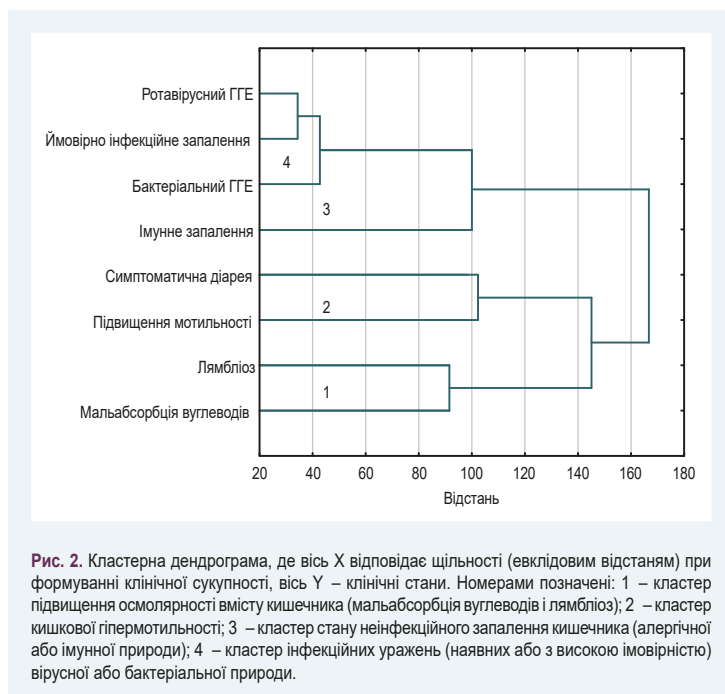


Рис. 2. Кластерна дендрограма, де вісь X відповідає щільності (евклідовим відстаням) при формуванні клінічної сукупності, вісь Y – клінічні стани. Номерами позначені: 1 – кластер підвищення осмолярності вмісту кишечника (мальабсорбція вуглеводів і лямбліоз); 2 – кластер кишкової гіпермотильності; 3 – кластер стану неінфекційного запалення кишечника (алергічної або імунної природи); 4 – кластер інфекційних уражень (наявних або з високою імовірністю) вірусної або бактеріальної природи.

Таблиця 3. Статистичні внески (F) та вірогідність (p) використаних симптомів під час розрахунків кластерів за даними дисперсійного аналізу

Симптоми	F	p
ФКП >500 мкг/г	35,492	0,002
РС >0,25 %	12,22	0,020
Блювання	3,02	0,150
Лихоманка $\geq 37,2$ °C	0,54	0,670
Нь крові <110 г/л	4,28	0,090
ШОЕ ≥ 10 мм/год	56,91	0,001

невизначеної через труднощі діагностики, та групу пацієнтів із неінфекційною, дійсно «функціональною» діареєю.

У результаті індивідуального аналізу історій хвороб встановили, що найчастіше (у 12 із 23 дітей п'ятої клінічної групи із висновком про діарею невідомої етіології) спостерігали поєднання діареї з фебрильною лихоманкою на тлі підвищених значень ФКП і РС. За аналогією з ознаками 1 і 2 клінічних груп діагноз цих хворих (21,4 %) визначено як ГГЕ з високою імовірністю, але невідомої інфекційної (вірусної або бактеріальної) природи.

У 4 (7,1 %) дітей на тлі нормальних показників ФКП, незначної (субфебрильної) лихоманки не вище ніж 37,5 °C у двох із них, яку пояснили особливістю реактивності маленької дитини при виникненні кишкової дисфункції, спостерігали значуще підвищенні рівня РС. Це дало підстави визначити їх у групу осмотичної діареї з суттєвою ізольованою мальабсорбцією вуглеводів або харчовим перенавантаженням вуглеводами за типом Toddler's diarrhea [12,13].

Ще 4 (7,1 %) пацієнти з гострою діареєю мали нормальні показники ФКП і РС, тому їх визначили як тих, хто має передусім моторні (гіпермотильні) порушення внаслідок підвищеної швидкості проходження хіміусу через кишківник.

У 3 (5,4 %) дітей із нормальною температурою тіла виявили істотно підвищені показники ФКП на тлі нормальних РС і ШОЕ. Треба додати, що у 2 дітей були ознаки atopічного дерматиту. У цих малюків припустили неінфекційне запалення кишечника низького ступеня активності як наслідок імунопатологічного ураження на тлі харчової алергії.

Для підтвердження об'єктивної відповідності хворих і названих причин гострої діареї весь клінічний матеріал поділили за 8 різновидами діареї. Виконали багатofакторний статистичний аналіз, в який включили частоти (%) наявних у дітей клінічних симптомів (блювання, гіпертермія, підвищення ШОЕ, зниження вмісту Нь крові до ступеня анемії) та значення копрологічних маркерів стану кишечника (ФКП і РС). Етапи дисперсійного та кластерного аналізів наведено в таблицях 2, 3 і на рис. 2.

У таблиці 2 наведені частоти (%) клінічних і копрологічних симптомів у хворих, яких поділили на групи за причинами гострої діареї, враховуючи мікробіологічні та паразитологічні дані.

Обговорення

Більшість дітей у стаціонарі отримували антибіотики, але тільки у 58,9 % випадків встановлена бактеріальна, вірусна природа захворювання або клінічно високо вірогідна інфекція. Інші 41,1 % пацієнтів мали епізоди неінфекційної діареї. У 7,1 % з усіх випадків діарея спричинена підвищенням вмісту вуглеводів у випорожненнях, тобто високою осмотичністю хіміусу в разі дисахаридазної недостатності та/або внаслідок харчового перевантаження вуглеводами. Такий самий механізм мала діарея у 3,4 % хворих при

інвазії кишечника *Giardia lamblia*, яку також включили в кластер осмотичної діареї та можна пояснити втратою ферментативної активності ентероцитів при ураженні паразитами апікальної мембрани клітин [14,15].

У 17,9 % пацієнтів часта дефекація розвивалася як реакція кишечника, симптоматична діарея, що спричинена позакишковими вірусно-бактеріальними захворюваннями, як-от гострий назофарингіт, пневмонія, інфекція сечовидільної системи. Ще у 7,1 % хворих кишкова гіпермотильність пояснена не була, але за ознаками схожа на синдром подразненого кишечника без ознак запалення або підвищення осмотичності вмісту. Кластерний аналіз відокремив і 5,4 % хворих із неінфекційною діареєю, яким притаманні тільки істотно підвищені показники ФКП, що може відповідати алергічному або імунному запаленню кишечника.

Отже, хворі молодшого дитячого віку, які госпіталізовані у стаціонар із гострою діареєю, в результаті математичного аналізу їхніх клінічних ознак поділені на 4 кластери: інфекційних уражень вірусної або бактеріальної природи (наявних або з високою імовірністю); гіперосмолярності вмісту кишечника на тлі мальабсорбції вуглеводів, зокрема в разі лямбліозу кишківника; кишкової гіпермотильності; стану неінфекційного запалення кишечника (алергічної або імунної природи).

За результатами дослідження, відсутність позитивних результатів мікробіологічних тестів не виключає інфекційне захворювання, й серед дітей із невстановленими причинами діареї є малюки з функціональними розладами кишечника. Оцінювання комбінації симптомів лихоманки, блювання, анемії, прискореної ШОЕ, значень фекального кальпротектину та вуглеводів у випорожненнях, враховуючи результати бактеріологічних і вірусологічних тестів, може підвищити рівень діагностики інфекційних або неінфекційних діарей.

Висновки

Класифікація хворих, яку здійснили, стала можливою завдяки застосуванню мікробіологічних тестів і високоінформативних маркерів кишкового здоров'я – фекального кальпротектину та показника вмісту редуруючих субстанцій (вуглеводів) у випорожненнях.

Перспективи подальших досліджень. Використання нових копрологічних маркерів, як-от коротколанцюгових жирних кислот, еозинофільного нейротоксину, а також маркерів харчової інтолерантності дасть змогу здійснювати точнішу діагностику інфекційної та неінфекційної (функціональної) діареї в дітей молодшої вікової групи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.03.2021

Після доопрацювання / Revised: 24.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 04.06.2021

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)

Бондаренко В. М., аспірантка каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

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

Bondarenko V. M., MD, PhD student, Department of Propedeutics of Children Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Иванько О. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бондаренко В. М., аспирант каф. пропедевтики детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Майданник В. Д., Іванишин Л. М. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей. Київ, 2013. 66 с.
- [2] Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea / C. Walker, I. Rudan, L. Liu et al. *Lancet*. 2013. Vol. 381, Iss. 9875. P. 1405-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60222-6)
- [3] Zeevenhooven J., Koppen I. J., Benninga M. A. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2017. Vol. 20, Iss. 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>
- [4] Grad S., Dumitrascu D. L. Irritable Bowel Syndrome Subtypes: New Names for Old Medical Conditions. *Digestive diseases*. 2020. Vol. 38, Iss. 2. P. 122-127. <https://doi.org/10.1159/000505287>
- [5] Бельмер С. В., Хавкин А. И., Печуров Д. В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). Москва 2018. 160 с.
- [6] Sung V. Infantile colic. *Australian prescriber*. 2018. Vol. 41, Iss. 4. P. 105-110. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.033>
- [7] Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, Iss. 6. P. 1257-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
- [8] Walsham N. E., Sherwood R. A. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2016. Vol. 2016, Iss. 9. P. 21-29. <https://doi.org/10.2147/CEG.S51902>
- [9] Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases / G. P. Caviglia, D. G. Ribaldone, C. Rosso et al. *Panminerva medica*. 2018. Vol. 60, Iss. 1. P. 29-34. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03405-5>
- [10] Kolho K. L., Alfthan H. Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0-18 years. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2020. Vol. 55, Iss. 9. P. 1024-1027. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1794026>
- [11] Urinary Tract Infection as a Cause of Parenteral Diarrhea in Children / J. M. Afridi, S. Amir, Y. Rehman, F. Rahim. *Medical. Forum*. 2018, Vol. 29, Iss. 5. P. 11-14.
- [12] Guiraldes E., Roessler J. L. Functional Diarrhea in Toddlers (Chronic Nonspecific Diarrhea). *Pediatric Neurogastroenterology* / eds. : C. Faure, N. Thapar, C. Di Lorenzo. Cham.: Springer, 2017. P. 381-383. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43268-7_35
- [13] Kehar M. Chronic diarrhea in children. *Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy*. 2016. Vol. 40, Iss. 3. P. 40-43. <https://doi.org/10.15761/GHE.1000110>
- [14] Kliegman R. M., Geme J. S. Nelson textbook of pediatrics. 21st ed. Philadelphia : Elsevier, 2019. Vol. 2. P. 1833-1836.
- [15] Dunn N., Juergens A. L. Giardiasis. *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513239/>

References

- [1] Maidannyk, V. D., & Ivanyshyn, L. M. (2013). *Klinichni rekomendatsii z diahnostyky ta likuvannya funktsionalnykh hastrointestynalnykh rozladiv u ditei* [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in children]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Walker, C., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z. A., O'Brien, K. L., Campbell, H., & Black, R. E. (2013). Global burden of

- childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*, 381(9875), 1405-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60222-6)
- [3] Zeevenhooven, J., Koppen, I. J., & Benninga, M. A. (2017). The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 20(1), 1-13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>
- [4] Grad, S., & Dumitrascu, D. L. (2020). Irritable Bowel Syndrome Subtypes: New Names for Old Medical Conditions. *Digestive diseases*, 38(2), 122-127. <https://doi.org/10.1159/000505287>
- [5] Bel'mer, S. V., Khavkin, A. I., & Pechkurov D. V. (2018). *Funktsional'nye narusheniya organov pishchevareniya u detei. Printsipy diagnostiki i lecheniya (v svete Rimskikh kriteriev IV)* [Functional disorders of the digestive system in children. Principles of diagnosis and treatment (in Rome IV criteria)]. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
- [6] Sung V. (2018). Infantile colic. *Australian prescriber*, 41(4), 105-110. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.033>
- [7] Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016). Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 150(6), 1257-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
- [8] Walsham, N. E., & Sherwood, R. A. (2016). Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology*, 2016(9), 21-29. <https://doi.org/10.2147/CEG.S51902>
- [9] Caviglia, G. P., Ribaldone, D. G., Rosso, C., Saracco, G. M., Astegiano, M., & Pellicano, R. (2018). Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. *Panminerva medica*, 60(1), 29-34. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03405-5>
- [10] Kolho, K. L., & Alfthan, H. (2020). Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0-18 years. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 55(9), 1024-1027. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1794026>
- [11] Afridi, J. M., Amir, S., Rehman, Y., & Rahim, F. (2018). Urinary tract infection as a cause of parenteral diarrhea in children. *Medical Forum*, 29(5), 11-14.
- [12] Guiraldes, E., Roessler, J. L. (2017) Functional Diarrhea in Toddlers (Chronic Nonspecific Diarrhea). In: C. Faure, N. Thapar, C. Di Lorenzo (Eds.), *Pediatric Neurogastroenterology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43268-7_35
- [13] Kehar, M. (2016). Chronic diarrhea in children. *Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy*, 1(2), 40-43. <https://doi.org/10.15761/GHE.1000110>
- [14] Kliegman, R. M., & Geme, J. S. (2019). *Nelson textbook of pediatrics*, (Vol. 2, 21st ed.) (pp. 1833-1836). Elsevier.
- [15] Dunn, N., & Juergens, A. L. Giardiasis. (2020). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513239/>