

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

БАЯЗ АСАФ ГЫЗЫ БАБАЕВА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ КОРОТКОЦЕПочечНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У
ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПРИ ВИРУСНЫХ ДИАРЕЯХ**

3220.01 – Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2016

Работа выполнена на кафедре Детских болезней II Лечебно-профилактического факультета АМУ

Научный руководитель:

Заслуженный деятель наук,
доктор наук по медицине, профессор

Н.Д.ГУЛИЕВ

Официальные оппоненты:

доктор наук по медицине, профессор

Н.М.ГУСЕЙНОВА

доктор философии по медицине

Н.А.ГУСЕЙНОВА

Ведущее учреждение: Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им.А.Алиева, кафедра педиатрии

Защита диссертации состоится “14_____”_06_____2016 года в “_____” часов на заседании Диссертационного совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете

Адрес: Аз1007, г.Баку, ул. Бакиханова 23 (здание, 2-й этаж, конференц зал)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета

Автореферат разослан “_____” _____2016 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета FD 03.012
доктор наук по медицине

Н.Г.СУЛТАНОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Острые кишечные инфекции до настоящего времени занимают ведущее место в инфекционной патологии детского возраста. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется до 1–1,2 млрд. диарейных заболеваний [Учайкин В.Ф., Нисевич К.А., 2008; Parashar et al., 2011]. Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из главных причин летальности у детей раннего возраста и являются вторыми по распространенности после острых респираторных вирусных инфекций [Захарова И.Н., 2009; Лазарева Т.С., 2011].

В развитых и развивающихся странах значительная доля острых кишечных инфекций принадлежит вирусным диареям, тогда как в малоразвитых странах – бактериальным. По данным статистики с вирусным поражением связывают 50 – 80 % диарей у детей [Горбунова М.Г., 2010; Бабик Р.К., 2013].

Ротавирусный гастроэнтерит распространен повсеместно и наиболее часто из всего спектра кишечных инфекций обуславливает развитие тяжелой диареи с обезвоживанием у детей первых лет жизни [Грачева Н.М. и соавт., 2006; Quliyev N.C, 2012; Kandemir I, 2014]. По частоте встречаемости среди вирусных диарей второе место после ротавирусов занимают аденовирусы. На долю кишечной аденовирусной инфекции приходится 5-20% случаев вирусных диарей [Козина Г.А., 2010; Yazıcı V., Manzur Y., 2013].

При вирусных диареях возникают условия для нарушений микробиоценоза в желудочно-кишечном тракте, поэтому особенно актуальной является количественная и качественная оценка состава микрофлоры кишечника, необходимой для выбора оптимальной тактики лечения [Бабин В.Н, Доморадский И.В., 2006].

Бактериологический метод анализа кала позволяет оценить количество и соотношение микроорганизмов в испражнениях больного. Но при всей простоте и доступности этого исследования имеется масса факторов, влияющих на достоверность результата. Установленный в последние годы факт синтеза облигатной микрофлорой низкомолекулярных метаболитов послужил основой для создания принципиально новых методов оценки состояния микробиоценоза кишечника [Булатова Е.М., 2009; Binder, 2010].

В экспериментах установлено, что к метаболитам, ответственным за энергообеспечение эпителия, поставку субстратов липо- и

глюконеогенеза, поддержание ионного обмена, активацию местного иммунитета, регуляцию и дифференцировку эпителия и др., относят короткоцепочечные монокарбоновые жирные кислоты и их соли, продуцируемые анаэробными микроорганизмами в результате сахаро- и протеолиза [Ардатская М.Д., 2003; Камалова А.А., 2010].

При различных заболеваниях и патофизиологических состояниях желудочно-кишечного тракта, в том числе и при вирусных диареях, процесс образования, всасывания и утилизации короткоцепочечных жирных кислот нарушается, поэтому концентрации, и особенно, соотношения отдельных короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях меняются. Следовательно, отклонения от физиологической нормы уровней и содержания этих метаболитов могут служить биохимическими маркерами структурных и функциональных нарушений кишечного микробиоценоза, что может иметь диагностическое и прогностическое значение [Ильина Н.О., Кондракова и соавт., 2006].

Цель работы:

Изучить клинико – диагностическое и прогностическое значение количественно – качественных изменений показателей короткоцепочечных жирных кислот у детей первого года жизни с вирусными диареями.

В соответствии с намеченной целью поставлены следующие **задачи:**

1. Выявить степень нарушения микробиоценоза кишечника у детей первого года жизни при вирусных диареях.
2. Определить содержание и профиль низкомолекулярных метаболитов сахаролитической и протеолитической микрофлоры при вирусных диареях.
3. Установить диагностическую и прогностическую значимость определения короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей первого года жизни с вирусными диареями для оценки степени тяжести заболевания.
4. Изучить влияние пробиотика метаболитного типа Хилак форте на метаболитный статус микрофлоры кишечника в остром периоде ОКИ вирусной этиологии у детей первого года жизни.

Научная новизна.

- проведено изучение метаболической активности кишечной микрофлоры по уровню и спектрам короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) при кишечных инфекциях вирусной этиологии у детей первого года жизни

в сопоставлении с клиническими проявлениями и степенью тяжести ротавирусной и кишечной аденовирусной инфекции у детей.

- установлено, что изменения уровня и спектра КЦЖК в копрофильtrate адекватно отражают характер и глубину микрoэкологических и метаболических нарушений в кишечнике и играют важную роль в патогенезе вирусных диарей у детей. Изучаемые показатели являются объективными и информативными критериями прогнозирования тяжести течения болезни.

- определено влияние пробиотика метаболитного типа Хилак форте на метаболическую активность микрофлоры кишечника, разработан дифференцированный подход к назначению патогенетической терапии у детей, больных вирусными диареями.

Практическая значимость работы.

- Изучение метаболической активности микрофлоры кишечника по уровням и спектрам КЦЖК в копрофильtrate позволит оценить степень функциональных и микрoэкологических нарушений в кишечнике у детей с вирусными диареями, что может быть использовано как дополнительный прогностический и диагностический критерий тяжести течения заболевания.

- Обоснована целесообразность и показана клинико-метаболическая эффективность включения в комплексную терапию Хилак форте в качестве метаболической коррекции качественных и количественных нарушений кишечной микрофлоры при вирусных диареях у детей первого года жизни.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У детей первого года жизни при вирусных диареях наблюдаются количественные и качественные нарушения микрофлоры кишечника различной степени.

2. Вирусные диареи сопровождаются угнетением метаболической активности сахаролитической микрофлоры кишечника. Имеют место разнонаправленные изменения концентраций КЦЖК при моно- и микст вариантах течения вирусных диарей.

3. При вирусных диареях ротавирусной этиологии имеется четкая корреляционная связь между тяжестью течения и уровнем содержания уксусной, пропионовой, масляной кислот и общего уровня КЦЖК.

4. При вирусных диареях у детей первого года применение пробиотика метаболитного типа Хилак форте способствует восстановлению баланса аэробных/анаэробных популяций и росту метабо-

лической активности нормальной микрофлоры кишечника по сравнению с другими пробиотиками.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты исследования внедрены в практику отделения инфекционных болезней Научно-исследовательского Института Педиатрии им.К.Фараджевой.

Апробация работы.

- Первичное обсуждение диссертационной работы было проведено 10.06.2015 с участием сотрудников Научно-исследовательского Института Педиатрии и кафедр Неонатологии, Детских болезней лечебно-профилактического факультета, Детских болезней I и II Азербайджанского Медицинского Университета. Апробация диссертации была проведена 17.11.2015 на заседании апробационной комиссии Диссертационного Совета FD №03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ (в том числе 6 статей в лицензируемых ВАК журналах, 3 тезисов)

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 23 таблицы и 26 рисунков, дополнена 6 клиническими примерами. Список литературы содержит 188 библиографических источников (8-отечественных и 180 иностранных авторов)

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа выполнялась в период 2008 - 2010 гг. на кафедре Детских болезней II лечебно-профилактического факультета Азербайджанского Медицинского университета на базе Научно-исследовательского института Педиатрии им. К. Я. Фараджевой.

Исследование проводилось у 123 детей в возрасте 0-1 года, больных ОКИ. Из них у 64 больных диагностировалась ОКИ ротавирусной этиологии, у 12 больных - ОКИ аденовирусной этиологии, у 47 больных детей – диарея, вызванная условно-патогенной микрофлорой. Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей.

Диагноз заболевания идентифицировался на основе оценки анамнестических, клинико-лабораторных и эпидемиологических данных.

Лабораторные методы включали в себя общеклинические обследования и комплексное исследование кала, с проведением микробиологического анализа (выявление патогенной и условно-патогенной микрофлоры), обнаружения ротавирусного и аденовирусного антигенов в копрофильtrate методом экспресс-агглютинации и иммуноферментного анализа, а также определения уровней КЦЖК (C_2 – уксусная, C_3 – пропионовая, C_4 – масляная, C_5 – валериановая, iC_4 – изомаляная, iC_5 – изовалериановая) и их общего уровня, а также индекса изокислот и анаэробного индекса методом газо-жидкостной хроматографии.

Результаты исследований заносились в специально разработанную карту обследования больного, в которой были отражены клиника заболевания, его диагностика и лабораторные показатели. Полученные результаты были подвергнуты обработке с применением непараметрического U-критерия Уилкоксона (Манна-Уитни) и параметрического критерия Стьюдента. Для изучения взаимосвязей показателей короткоцепочечных жирных кислот между собой и клиническими показателями нами использован корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных нами исследований было выявлено, что при ОКИ вирусной этиологии имеет место изменение метаболической активности микрофлоры толстой кишки, характеризующееся различными нарушениями в спектре уксусной, пропионовой, масляной, валериановой кислот и их изомеров, что имеет дифференциально-диагностическое значение.

В основе метаболических нарушений у детей с вирусными диареями лежит микробиологический дисбаланс с дефицитом анаэробов и снижением их ферментативной активности. Анализ результатов биохимических исследований уже в первый день заболевания показал снижение уровня, как отдельных короткоцепочечных жирных кислот, так и их суммарного количества, что связано с селективным угнетением нормальной микрофлоры.

Так, при моно варианте течения вирусных диарей концентрация уксусной кислоты (C_2) уменьшалась в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой и составила $2,702 \pm 0,058$ мг/мл ($p < 0,001$), при микст вариантах – в 1,8 раз и составила $2,295 \pm 0,084$ мг/мл ($p < 0,001$). Причем, содержание C_2 при микст течении вирусных диарей было в 1,2 раза ниже, чем при моно варианте ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели концентраций КЦЖК при моноротавирусной и моноаденовирусной и ротавирусной и аденовирусной инфекциях, ассоциированных с УПМ

КЦЖК (мг/мл)	Моноротавирусная и моноаденовирусная инфекция	Ротавирусная и аде- новирусная инфекция, ассоциированная с УПМ
Уксусная (C ₂)	2,702±0,058 [1,935-3,398] ***###	2,295±0,084 [1,361-3,138] ***##^ ^^
Пропионовая (C ₃)	0,619 ±0,019 [0,358-0,798] ***###	0,458±0,021 [0,267-0,733] ***^^^
Масляная (C ₄)	0,584 ±0,017 [0,339-0,824] ***###	0,409±0,029 [0,124-0,737] ***^^^
Изомасляная (iC ₄)	0,068±0,002 [0,052-0,104] *###	0,089±0,010 [0,06-0,405] ^
Валериановая (C ₅)	0,082±0,001 [0,067-0,119] ***###	0,067±0,001 [0,053-0,09] ***###^ ^^
Изовалериановая (iC ₅)	0,127±0,002 [0,091-0,152] *###	0,168±0,004 [0,123-0,222] *##^ ^^
Общий уровень метаболитов (ОУМ)	4,181±0,077 [3,126-5,197] ***###	3,485±0,114 [2,296-4,602] ***###^ ^^
Индекс изокислот (ИИ)	0,301±0,008 [0,203-0,449] ***###	0,638±0,060 [0,316-1,867] ***^^^
Анаэробный индекс (АИ)	0,554±0,011 [0,348-0,718] ***	0,529±0,017 [0,396-0,839] ***

Примечание: статистически значимая разница с показателями:

1. контрольной группы: * - p<0,05; ** - p<0,01; ***- p<0,001
2. с I группой: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001
3. со Ша группой: ^ - p₁<0,05; ^^ - p₁<0,01; ^^ - p₁<0,001

Пропионовая кислота (C_3) при моно варианте уменьшалась в 1,5 раза по отношению к контрольной группе и опускалась до уровня $0,619 \pm 0,019$ мг/мл ($p < 0,001$), тогда как при микст варианте уменьшалась в 2 раза и составила $0,458 \pm 0,021$ мг/мл ($p < 0,001$). При микст вариантах уровень C_3 был в 1,4 раз ниже, чем при моно варианте течения вирусных диарей ($p < 0,001$).

При анализе показателей концентраций масляной кислоты (C_4) при моно варианте отмечалось уменьшение показателей в 2,5 раза по отношению к контрольной группе до уровня $0,584 \pm 0,017$ мг/мл ($p < 0,001$), тогда как при микст варианте в 3,6 раза, что составило $0,409 \pm 0,029$ мг/мл ($p < 0,001$). Уровень C_4 при микст вариантах был в 1,4 раз ниже, чем при моно варианте течения вирусных диарей ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ валериановой кислоты (C_5) показал снижение ее концентрации при моно- и микст вариантах течения вирусных диарей в 1,4 раз - до $0,082 \pm 0,001$ мг/мл ($p < 0,001$), и в 1,8 раз - до $0,067 \pm 0,001$ мг/мл ($p < 0,001$) соответственно. Причем, содержание C_5 при микст вариантах были в 1,2 раза ниже, чем при моно вариантах течения ($p < 0,001$).

Анализ изменений изоформ КЦЖК, являющихся конечным продуктом ферментации протеолитической микрофлоры кишечника, позволил выявить разнонаправленные изменения изомасляной и изовалериановой кислот.

Изомасляная кислота (iC_4) при микст вариантах течения вирусных диарей статистически достоверно была повышена в 1,3 раз по отношению к ее содержанию при моно вариантах ($p < 0,05$). Также при моно вариантах отмечалось снижение iC_4 на 10,3% по отношению к контрольной группе и составило $0,068 \pm 0,002$ мг/мл ($p < 0,05$), тогда как при микст варианте отмечалось повышение в 1,2 раза до $0,089 \pm 0,010$ мг/мл.

Изовалериановая кислота (iC_5) при моно течении вирусных диарей достоверно снижалась в 1,2 раза по отношению к контрольной группе - $0,127 \pm 0,002$ мг/мл ($p < 0,05$), тогда как при микст течении наблюдалось достоверное повышение на 14,1% по отношению к контрольной группе - $0,168 \pm 0,004$ мг/мл ($p < 0,05$). Показатели iC_5 при микст вариантах были достоверно выше в 1,3 раз показателей при моно течении ($p < 0,001$).

При оценке общего уровня метаболитов было выявлено их достоверное снижение относительно контрольного диапазона. При

моно варианте течения ОУМ был снижен в 1,6 раз и составил $4,181 \pm 0,077$ мг/мл ($p < 0,001$), а при микст варианте – в 2,0 раза и составил $3,485 \pm 0,114$ мг/мл ($p < 0,001$). Причем при микст варианте показатель был достоверно снижен в 1,2 раза по сравнению с моно вариантом течения вирусных диарей ($p < 0,001$).

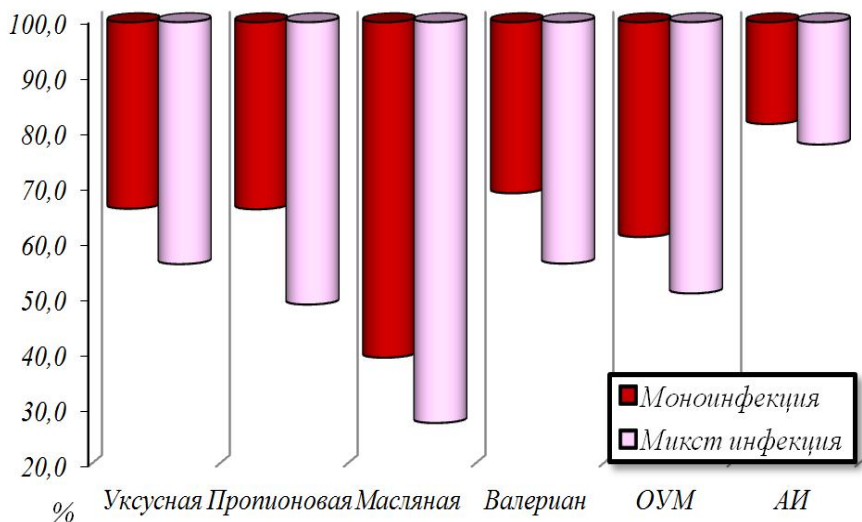


Рис.1 Показатели концентраций КЦЖК при моноротавирусной и моноаденовирусной и ротавирусной и аденовирусной инфекциях, ассоциированных с УПМ

Анаэробный индекс (АИ) - «вклад анаэробной микрофлоры» - отношение суммы КЦЖК, кроме уксусной к уровню уксусной кислоты. Значение АИ используется как показатель инфраструктуры микробиоценоза, соотношения анаэробных и факультативно анаэробных (аэробных) популяций, поскольку источниками уксусной кислоты можно считать почти всю индигенную кишечную микрофлору, а более восстановленных метаболитов (все кислоты, за исключением уксусной) - только строгих анаэробов. При оценке АИ при вирусных диареях, протекающих изолированно, отмечалось его снижение в 1,2 раза ($p < 0,001$), при вирусных диареях, протекающих ассоциировано с УПМ - в 1,3 раза ($p < 0,001$).

Индекс изо-кислот (ИИ) — соотношение суммы изо-масляной, изо-валериановой, и суммы, соответствующих нормальных КЦЖК (масляная, валериановая), является показателем соотношения протеолитической и сахаролитической активности анаэробной микрофлоры. При моно течении вирусных диарей отмечалось повышение этого показателя в 2,0 раза ($p < 0,001$), при присоединении УПМ ИИ повышался в 4,2 раза ($p < 0,001$).

Поиск корреляций между показателями КЦЖК и клиническими и лабораторными симптомами вирусных диарей позволил выявить следующее.

Обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь между степенью тяжести заболевания и концентрациями C_2 ($p < 0,05$), C_3 ($p < 0,05$), C_4 ($p < 0,01$), а также ОУМ ($p < 0,01$), то есть более тяжелое течение заболевания сопровождается более значительным снижением их концентраций в кале. Прямая корреляционная взаимосвязь между степенью тяжести заболевания и концентрацией iC_5 ($p < 0,01$) и ИИ ($p < 0,01$).

Также обнаружена обратная корреляция между частотой кала и показателями C_2 ($p < 0,05$), C_3 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,01$), а также ОУМ ($p < 0,01$). Прямая корреляция между частотой стула и концентрацией iC_5 ($p < 0,05$) и ИИ ($p < 0,01$). Обнаружена обратная корреляционная связь между активизацией УПМ, отягощающей течение ротавирусной инфекции и концентрацией C_2 ($p < 0,001$), C_3 ($p < 0,001$), C_4 ($p < 0,001$), C_5 ($p < 0,001$) и ОУМ ($p < 0,001$). Прямая корреляционная взаимосвязь между активизацией УПМ, отягощающей течение ротавирусной инфекции и концентрацией iC_4 ($p < 0,05$), iC_5 ($p < 0,001$) и ИИ ($p < 0,001$).

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между степенями дисбактериоза и содержанием C_4 ($p < 0,01$), C_5 ($p < 0,05$), ОУМ ($p < 0,05$), а также прямая корреляционная связь с уровнем iC_5 ($p < 0,05$) и ИИ ($p < 0,01$). Обратная взаимосвязь между содержанием лейкоцитов в кале, и содержанием C_2 ($p < 0,001$), C_3 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,001$), C_5 ($p < 0,001$) и ОУМ ($p < 0,001$).

Прямая взаимосвязь между содержанием лейкоцитов и концентрацией iC_5 ($p < 0,001$) и индекса изо-кислот ($p < 0,001$). Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием слизи в кале и концентрацией C_2 ($p < 0,001$), C_3 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,01$), C_5 ($p < 0,001$) и ОУМ ($p < 0,001$), а также прямая корреляционная

взаимосвязь с концентрацией iC_5 ($p < 0,001$) и индекса изокислот ($p < 0,05$).

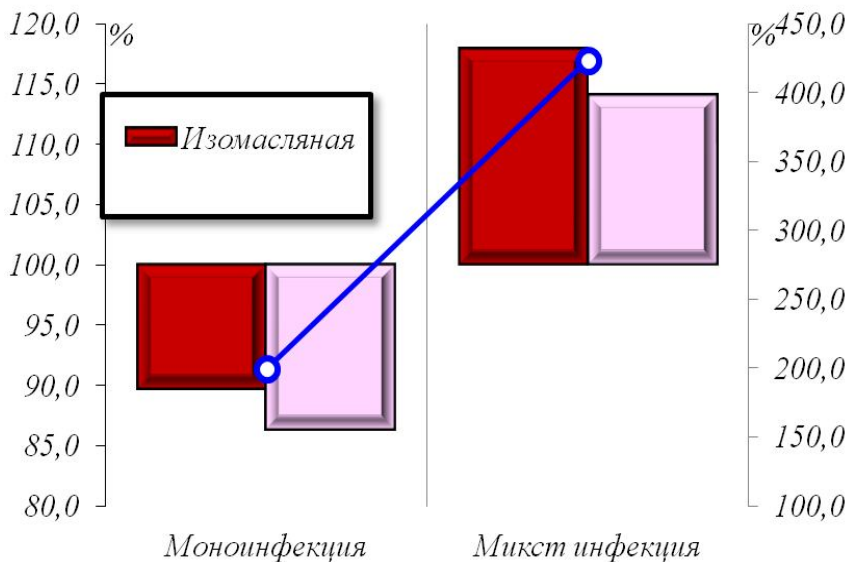


Рис. 2 Показатели концентраций изомеров КЦЖК при моноротавирусной и моноаденовирусной и ротавирусной и аденовирусной инфекциях, ассоциированных с УПМ

Установленные нами метаболические изменения микробиоценоза у детей раннего возраста, больных вирусными диареями являются основанием для включения в комплекс лечения заболевания средств, способствующих нормализации количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, за счет содержания КЦЖК.

С целью оценки эффективности проводимого лечения больные были разделены на 2 группы: основная группа, в которую входило 36 детей, получавшие в комплексном лечении Хилак форте и Бифидумбактерин, и группа сравнения, 40 детей, получавшие в комплексном лечении только Бифидумбактерин.

Анализ результатов показателей метаболической активности кишечной микрофлоры в динамике вирусных диарей, после терапии пробиотиком метаболитного типа Хилак форте показал повышение

концентраций КЦЖК, ОУМ, АИ, а также понижение уровня ИИ, по сравнению с группой, получавшей только Бифидумбактерин.

В динамике при проведении лечения Хилак форте, концентрация C_2 у 15 (41,7±8,2%) больных приближались к норме, что оставалось на 12,4% ниже контрольной группы ($p<0,001$), но стала выше показателя до лечения в 1,5 раза ($p<0,001$), однако у 21 (58,3±8,2%) больных этот показатель оставался ниже нормы ($\chi^2=20,76$, $p<0,001$). Это можно расценить как восстановление структурного баланса аэробных и анаэробных популяций. При сравнении показателей C_2 после лечения было выявлено достоверное повышение его в основной группе относительно группы сравнения в 1,2 раза ($p<0,001$).

На фоне лечения Бифидумбактерином концентрация C_2 повышалась на 13,5% ($p<0,001$) и у наблюдаемых нами больных оставались ниже показателей контрольной группы в 1,4 раза ($p<0,001$).

После курса препарата Хилак форте концентрация C_3 оставалась ниже контрольной группы на 10,0% ($p<0,01$). Причем у 22 (61,1±8,1%) больных повышалась до нормы, а у 14 (38,9±8,1%) оставалась ниже нормы по сравнению с контрольной группой. Сравнивая концентрации C_3 до и после лечения препаратом Хилак форте, наблюдали увеличение показателя в 1,6 раз. ($p<0,001$).

При оценке концентрации C_3 после лечения Бифидумбактерином отмечалось повышение ее концентрации до $0,729\pm 0,027$ мг/мл, что оставалось ниже контроля в 1,3 раза ($p<0,001$), но в 1,3 раза выше, чем до лечения ($p<0,001$).

Оценка показателей C_4 у детей основной группы при динамическом наблюдении у 31 (86,1±5,8%) больных, получавших Хилак форте, отмечалось достоверное повышение уровня C_4 до $1,042\pm 0,042$ мг/мл ($p<0,001$), и только у 5 (13,9±5,8%) больных показатели оставались низкими ($\chi^2=28,482$, $p<0,001$). Показатели C_4 оставались в 1,4 раза ниже контрольной группы ($p<0,001$), но повышались по отношению к показателям до лечения в 2,1 раз ($p<0,001$).

На фоне лечения Бифидумбактерином исходные показатели C_4 повышались до $0,752\pm 0,028$ мг/мл, что оставалось в 2 раза ниже контрольной группы ($p<0,001$), но в 1,4 раза выше, чем до лечения ($p<0,001$). При сравнении показателей в двух группах после лечения

отмечалось достоверно высокое содержание C_4 в основной группе в 1,4 раза ($p < 0,001$).

После лечения, в группе, получающих Хилак форте, показатель C_5 достоверно повышался относительно показателя до лечения в 1,5 раза ($p < 0,001$). При сравнении с контрольной группой показатели оставались низкими, однако различия статистически недостоверны. У 35 (97,2±2,7%) больных содержание C_5 приближалось к норме ($\chi^2=7,559$, $p < 0,01$).

После лечения, в группе больных, получающих Бифидумбактерин, концентрация C_5 достигала 0,083±0,002 мг/мл, что оставалось достоверно ниже контрольной группы в 1,4 раз ($p < 0,001$), но на 8,1% выше, чем до лечения ($p < 0,05$). Так, у 10 (25±6,8%) уровень C_5 оставался ниже нормативных показателей, а у 30 (75±6,8%) приближался к норме. При сравнении с группой, получающей Бифидумбактерин, в основной группе после лечения показатель был достоверно выше в 1,4 раз ($p < 0,001$).

Как показали наши исследования, после применения Хилак форте отмечалось повышение общего уровня КЦЖК в 1,6 раз относительно показателей до лечения ($p < 0,001$), оставаясь при этом в 1,2 раза ниже контрольной группы ($p < 0,001$). У 16 (44,4±8,3%) больных он приближался к норме, у 20 (55,6±8,3%) детей оставался ниже нормы. ($\chi^2=22,519$, $p < 0,001$). При сравнении с группой сравнения после лечения показатель был достоверно выше в 1,2 раза ($p < 0,001$). Это свидетельствует о положительном влиянии препарата Хилак форте на восстановление метаболитного статуса кишечной микрофлоры.

После курса Бифидумбактерином показатель ОУМ повысился до 4,743±0,103 мг/мл, оставаясь в 1,4 раза ниже показателей контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении с ОУМ до лечения показатель повысился в 1,2 раза ($p < 0,001$). Причем ни у одного больного ОУМ не приближался к контрольным показателям.

При анализе АИ в основной группе до лечения отмечалось достоверное снижение этого показателя относительно контрольной группы в 1,2 раза ($p < 0,001$) до значений 0,558±0,016 мг/мл. После лечения отмечалось достоверное повышение показателей на 13,4% по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,01$). Так, у 5 (13,9±5,8%) больных АИ оставался ниже контрольной группы, у 28 (77,8± 6,9%) - приближался к норме и 3 (8,3±4,6%) больных был

выше нормы ($\chi^2=22,519$). Однако, после лечения индекс оставался недостоверно ниже относительно контрольной группы и составил $0,633\pm 0,021$ мг/мл. Достоверное повышение показателей АИ на фоне лечения Хилак форте можно расценивать как положительный клинико-лабораторный эффект, связанный с повышением метаболической активности анаэробных популяций нормальной микрофлоры и стабилизации эубиоза. При сравнении показателей после лечения с группой сравнения достоверных различий нами обнаружено не было.

После лечения в группе сравнения АИ достоверно увеличился на 10,5% ($p<0,01$) и составил $0,585\pm 0,014$ мг/мл. Этот показатель оставался достоверно ниже контрольной группы в 1,2 раза ($p<0,001$). Причем у 34 ($85\pm 5,6\%$) он приближался к норме, у 6 ($15\pm 5,6\%$) оставался ниже нормы.

Результаты изучения значений ИИ показали, что после лечения отмечалось достоверное снижение значений ИИ до показателей группы здоровых детей, что свидетельствовало о восстановлении структурного и метаболического дисбаланса внутри анаэробных популяций микрофлоры кишечника.

Так, после лечения препаратом Хилак форте ИИ достоверно снижался относительно показателей до лечения в 2,2 раза ($p<0,001$), но оставался выше показателей контрольной группы детей в 1,3 раза ($p<0,01$) и составил $0,201\pm 0,010$ мг/мл. Причем у 32 ($88,9\pm 5,2\%$) ИИ приближался к норме, и лишь у 4 ($11,1\pm 5,2\%$) оставался выше контрольных значений ($\chi^2=1,7332$).

После лечения в группе сравнения он достоверно понижался в 2 раза относительно показателя до лечения ($p<0,001$) и составил $0,221\pm 0,008$ мг/мл. Этот показатель оставался достоверно выше контрольных значений в 1,5 раза ($p<0,001$). Причем, у 31 ($77,5\pm 6,6\%$) он приближался к норме, а у 9 ($22,5\pm 6,6\%$) оставался выше нормы. При сравнении показателей после лечения с основной группой достоверных различий нами обнаружено не было.

Таким образом, полученные результаты оценки влияния пробиотика метаболитного типа Хилак форте на состояние микробиоценоза кишечника, позволили установить положительный клинический эффект и влияние на стимуляцию функциональной активности нормальной, сахаролитической микрофлоры по стабилизации показателей уксусной, масляной и пропионовой кислоты, что позволяет рекомендовать препарат для использования у

детей раннего возраста в острый период кишечных инфекций вирусной этиологии.

ВЫВОДЫ

1. При вирусных диареях у детей первого года жизни нарушение микрофлоры при диарее ротавирусной этиологии наблюдается чаще (у $93,8 \pm 3,0\%$) и носит более глубокий характер, чем у детей с диареей аденовирусной этиологии, при которой эти нарушения регистрируются у $83,3 \pm 10,8\%$ больных.

2. Вирусные диареи сопровождаются угнетением метаболической активности сахаролитической микрофлоры кишечника. Сочетанное течение вирусных диарей с условно-патогенной микрофлорой характеризуется повышением протеолитической активности анаэробной микрофлоры с повышением концентрации изомасляной в 1,2 раза, изовалериановой кислот на $14,1\%$ ($p < 0,05$), и индекса изокилот в 4,2 раза ($p < 0,001$). При моно течении вирусных диарей показатели снижаются на $10,3\%$ - изомасляная ($p < 0,05$), в 1,2 раза - изовалериановая ($p < 0,05$) и повышение индекса изокилот в 2 раза ($p < 0,001$), что может служить достоверным критерием для постановки диагноза.

3. Установлено, что при вирусных диареях ротавирусной этиологии имеется обратная корреляционная взаимосвязь между тяжестью течения и уровнем уксусной ($p < 0,05$), пропионовой ($p < 0,05$), масляной кислот ($p < 0,01$) и общего уровня короткоцепочечных жирных кислот ($p < 0,01$), а также прямая корреляционная взаимосвязь между тяжестью заболевания и концентрацией изовалериановой кмслоты ($p < 0,01$) и индекса изокилот ($p < 0,01$). При тяжелом течении изменения носят более выраженный характер.

4. Применение пробиотика метаболитного типа Хилак форте, содержащего короткоцепочечные жирные кислоты, способствует восстановлению баланса аэробных/анаэробных популяций и росту метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника при вирусных диареях по сравнению с другими пробиотиками. Общий уровень метаболитов после лечения Хилак форте увеличился в 1,6 раза, после лечения Бифидумбактерином повысился лишь в 1,2 раза. Это определяет преимущество выбора Хилак форте при коррекции дисбиотических нарушений вирусных ОКИ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую информативность и нетрудоёмкость биохимического анализа кала с определением уровня и спектра КЦЖК, целесообразно включить его в комплекс обследования при вирусных диареях, наряду с общепринятым бактериологическим методом как дополнительный критерий диагностики и прогнозирования микрoэкологических нарушений.

2. Показатели содержания общего уровня КЦЖК, C₂-C₅, iC₄, iC₅ в копрофильtrate, определяющие степень нарушения метаболических процессов микрофлоры кишечника следует использовать в качестве оценки степени тяжести заболевания.

3. Нарушения микробиоценоза кишечника и изменения содержания и профиля короткоцепочечных жирных кислот являются основанием к включению пробиотика метаболитного типа Хилак форте в комплексное лечение вирусных диарей у детей раннего возраста.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Значение летучих жирных кислот в патогенезе вирусных диарей // Sağlamlıq, 2011, №2, s.29-37.

2. Сравнительная характеристика клинической картины и течения острых кишечных инфекций вирусной и бактериальной этиологии у детей первого года жизни // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2012, №1, s.106-110

3. Диагностическое значение короткоцепочечных жирных кислот в оценке нарушений кишечной микрофлоры при диареях ротавирусной и аденовирусной этиологии у детей первого года жизни // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2012, №3, s.104-107 (соавт. Гулиев Н.Д.)

4. Диагностическое значение короткоцепочечных жирных кислот при острых кишечных инфекциях ротавирусной этиологии у детей первого года жизни // Украинский журнал экстремальной медицины, 2012, том 13, №2, с.87-91

5. Эффективность применения пробиотика метаболитного типа в лечении ротавирусной инфекции у детей первого года жизни // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2012, № 3, с.11-15

6. Значение короткоцепочечных жирных кислот в оценке нарушений кишечной микрофлоры при диареях вирусной этиологии у детей первого года жизни/ Сборник материалов XVII Съезда педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии", Москва, 2013, с.26

7. Количественно-качественные изменения показателей короткоцепочечных жирных кислот при острых кишечных инфекциях ротавирусной этиологии. / Ümummilli lider Heydər Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr edilmiş I Beynəlxalq neonatoloji konqresin materialları, Bakı, 2014, с.133

8. Сравнительный анализ показателей метаболической активности микрофлоры кишечника при изолированном и сочетанных вариантах течения ротавирусных диарей. //Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, 2015, том1, №3, s.42-47 (соавт. Гулиев Н.Д.)

9.Сравнительный анализ показателей метаболической активности микрофлоры кишечника в зависимости от степени тяжести заболевания при вирусных диареях, протекающих ассоциировано с условно-патогенной микрофлорой. /Türk dünyası və Avrasiya pediatrların XV beynəlxalq konqresin materialları, Bakı, 2015, с.119 (соавт. Гулиев Н.Д.)

BƏYAZ ASƏF qızı BABAYEVA

**VIRUS DIAREYALAR ZAMANI BİR YAŞA QƏDƏR UŞAQLARDA
QISA ZƏNCİRLİ YAĞ TURŞULARININ KLİNİK-DİAQNOSTİK
VƏ PROQNOSTİK ƏHƏMIYYƏTİ**

XÜLASƏ

Biryaşaqədər uşaqlarda virus diareyaları zamanı qıszəncirli yağ turşularının göstəricilərin kəmiyyət-keyfiyyət dəyişikliklərinin diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətini öyrənmək məqsədi ilə 123 kəskin bağırsağ infeksiyalı (KBİ) uşaq müayinə edilib. Onlardan 64 nəfəri-rotavirus etiologiyalı KBİ, 12 nəfəri –adenovirus etiologiyalı KBİ, 47 –şərti patogen mikroflora etiologiyalı KBİ. Nəzarət qrupunu 30 şərti sağlam uşaq təşkil edib. Bütün uşaqlarda ümümklinik müayinələr ilə yanaşı maye-qaz xromotoqrafiya üsulu vasitəsi ilə nəcisdə qısa zəncirli yağ turşuları təyin edilib. Bu məqsədlə nəcisdə sirkə, propion, yağ, valerian turşuları və onların izomerləri, metabolitlərin ümumi səviyyəsi (MÜS), anaerob indeks (Aİ) və izomerlərin indeksi (İİ) öyrənilib.

Alınmış nəticələrin əsasında məlum olub ki, virus diareyaları zamanı öyrənilmiş göstəricilərin sağlam uşaqlar ilə müqaisədə müəyyən dəyişiklikləri qeyd olunur. Belə ki, virus diareyaları zamanı xəstə uşaqlarda qısa zəncirli yağ turşularının, onların izomerlərinin, MÜS, Aİ və İİ səviyyəsinin patologiyanın etiologiyası və ağırlıq dərəcəsiindən asılı olaraq müəyyən dəyişiklikləri aşkar olunub.

Yuxarıda qeyd olunmuş bağırsağın metabolik göstəricilərini korreksiya etmək məqsədi ilə Xilak forte preparatının virus diareyaları zamanı uşaqlarda effektivliyi təyin edilib. Bunun üçün xəstələr 2 qrupa bölünüb: əsas qrup (n=36) kompleks terapiyada Bifidumbakterin və Xilak forte alıb, müqaisə qrupu isə (n=40) yalnız Bifidumbakterin preparatını alıb. Qısa zəncirli yağ turşuları dinamikada izlənilib. Alınan nəticələr göstərir ki, əsas qrupda Xilak forte preparatı fonunda aşkar müsbət dinamika qeyd edilib. Buna əsasən bağırsağ mikroflorasının metabolik aktivliyinin korreksiyası məqsədi ilə Xilak forte preparatının virus etiologiyalı KBİ –nin kompleks terapiyaya daxil edilməsi məqsədəuyğun sayıla bilər.

BAYAZ ASAF BABAeva

CLINIK-DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE VALUE THE SHORT CHAIN FATTY ACIDS AT CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE AT VIRAL DIARRHEAS

SUMMARY

With a research objective of quantitative and qualitative value of indicators the short chain fatty acids at viral diarrheas 123 children of the first year of life were examined. 64 children have an acute intestinal infection of a rotavirus etiology, at 12 - acute intestinal infection of an adenoviral etiology, at 47 - the diarrhea caused by opportunistic microflora. The control group was made by 30 healthy children. To all children, along with all-clinical inspections, were defined the short chain fatty acid by method of a gas-liquid chromatography. Acetic, propionic, butirat, valerian acids and their isomers, the general level of metabolites, an anaerobic index and an index of isoacids were for this purpose studied.

As a result of the obtained data, it was revealed that at viral diarrheas in comparison with healthy children certain changes are observed. So, at viral diarrheas at children, depending on an etiology of acute intestinal infection and severity of course indicators the short chain fatty acids and from isomers, the general level of metabolites, an anaerobic index, an index of isoacids changes.

For the purpose of correction of indicators of metabolic activity of intestines at viral diarrheas efficiency of a probiotic Xilak forte was studied. For this purpose patients were subdivided into 2 groups: the main group (n=36), received in complex therapy Xilak forte both Bifidumbakterin and group of comparison (n=40), receiving only Bifidumbakterin. The short chain fatty acids in dynamics were studied. The received results showed that in the main group, against reception of a preparation of Xilak forte positive dynamics was observed. On this basis, for the purpose of correction of metabolic activity of intestinal microflora purpose of a preparation Xilak forte in complex therapy is reasonable.

Список сокращений

АИ – анаэробный индекс

ИИ – индекс изокислот

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ОКИ – острая кишечная инфекция

ОУМ – общий уровень метаболитов

C₂ – уксусная кислота

C₃ – пропионовая кислота

C₄ – масляная кислота

C₅ – валериановая кислота

iC₄ – изомасляная кислота

iC₅ – изовалериановая кислота

УПМ – условно-патогенная микрофлора

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 671. Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

AZƏRBAYC
SƏHİYYƏ

PUBLİKASI
İRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

BƏYAZ ASƏF QIZI BABAYEVA

**VİRUS DİAREYALARI ZAMANI BİR YAŞA QƏDƏR
UŞAQLARDA QISA ZƏNCİRLİ YAG TURŞULARININ KLİNİK-
DİAQNOSTİK VƏ PROQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ**

3220.01 – Pediatriya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2016