



Бабаева Б.А. ✉, Талышлы З.С., Гасангулиева Г.М., Алиева У.А., Велиева К.Т.
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Роль короткоцепочечных жирных кислот в прогнозировании течения вирусных диарей у детей первого года жизни

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бабаева Б.А. – концепция и дизайн исследования, анализ литературы и окончательное редактирование; Талышлы З.С. – сбор и обработка данных, анализ результатов; Гасангулиева Г.М. – сбор и обработка данных, анализ результатов; Алиева У.А., Велиева К.Т. – сбор и обработка данных, подготовка статьи.

Подана: 10.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

Введение. Исследование биохимической активности кишечной микрофлоры при вирусных диареях ротавирусной и аденовирусной этиологии у детей первого года жизни позволяет выявить степень нарушения микробиоценоза, что поможет спрогнозировать течение заболевания.

Цель. Установить диагностическую значимость определения короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале у детей первого года жизни с вирусными диареями для прогнозирования течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 64 ребенка первого года жизни с диагнозом «ротавирусный гастроэнтерит» (A08.0) и 12 детей с диагнозом «аденовирусный гастроэнтерит» (A08.2). Количество мальчиков – 42, девочек – 34. В контрольную группу вошло 30 условно здоровых детей. Общий уровень КЦЖК, а также их отдельное содержание в кале определялись методом газожидкостной хроматографии. Полученные результаты обрабатывали методом t-критерия Фишера – Стьюдента, критерия хи-квадрат (χ^2 – распределения) и U-критерия Уилкоксона. Для изучения взаимосвязей показателей короткоцепочечных жирных кислот между собой и клиническими показателями нами использован корреляционный анализ.

Результаты. Установлено, что при вирусных диареях имеется обратная взаимосвязь между тяжестью течения и уровнем уксусной ($p < 0,05$), масляной ($p < 0,05$) кислот и общего уровня короткоцепочечных жирных кислот ($p < 0,01$). При тяжелом течении изменения носят более выраженный характер.

Заключение. Результаты исследования показали изменения биохимической активности микрофлоры кишечника в зависимости от степени тяжести вирусных диарей, что может использоваться как информативный и достоверный критерий для оценки течения заболевания.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, аденовирусная инфекция, короткоцепочечные жирные кислоты, метаболическая активность микрофлоры кишечника

Bayaz A. Babayeva ✉, Zahira S. Talyshly, Gulyara M. Gasanguliyeva, Ulviya A. Aliyeva, Kamalya T. Veliyeva
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The Role of Short Chain Fatty Acids in Predicting the Course of Viral Diarrhea in Infants

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bayaz A. Babayeva – study concept and design, literature review and final editing; Zahira S. Talyshly – data collection and processing, analysis of results; Gulyara M. Gasanguliyeva – data collection and processing, analysis of results; Ulviya A. Aliyeva, Kamalya T. Veliyeva – data collection and processing, article preparation.

Submitted: 10.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

Introduction. The study of the biochemical activity of the intestinal microflora in viral diarrhea of rotavirus and adenovirus etiology in children of the first year of life makes it possible to identify the degree of microbiocenosis disturbance, which will help predict the course of the disease.

Purpose. To establish the diagnostic significance of the determination of short-chain fatty acids (SCFA) in feces in children of the first year of life with viral diarrhea for predicting the course of the disease.

Materials and methods. 64 children of the first year of life with a diagnosis of rotavirus gastroenteritis (A08.0) and 12 children with a diagnosis of adenoviral gastroenteritis (A08.2) were examined. The number of boys – 42, the number of girls – 34. The control group included 30 apparently healthy children. The total level of SCFAs, as well as their individual content in feces, was determined by gas-liquid chromatography. The results obtained were processed using the Fisher-Student t-test, chi-square test (χ^2 – distribution) and Wilcoxon U-test. To study the relationship between the indicators of short-chain fatty acids among themselves and clinical indicators, we used a correlation analysis.

Results. It was found that in viral diarrhea there is an inverse relationship between the severity of the course and the level of acetic ($p < 0.05$), butyric acids ($p < 0.05$) and the total level of short-chain fatty acids ($p < 0.01$). In severe cases, the changes are more pronounced.

Conclusion. The results of the study showed changes in the biochemical activity of the intestinal microflora depending on the severity of viral diarrhea, which can be used as an informative and reliable criterion for assessing the course of the disease.

Keywords: rotavirus infection, adenovirus infection, short-chain fatty acids, metabolic activity of the intestinal microflora

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать одно из лидирующих мест среди причин смертности детей первых лет жизни. Ротавирусная инфекция является наиболее частой среди острых кишечных инфекций у детей, особенно раннего возраста [1–3]. Смертность от ротавирусной инфекции (РВИ) в развивающихся странах

достигает почти 82% всех смертельных случаев от РВИ на планете [4, 5]. В 18 странах Европейского союза (ЕС) средняя смертность от ротавирусного гастроэнтерита составляет менее 0,1 случая на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, а заболеваемость тяжелой формой, приводящей к госпитализации, – не менее 300–600 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет ежегодно [7]. Применение ротавирусной вакцины, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), характеризовалось значительным снижением детской смертности, что привело к рекомендациям введения ее в календарь прививок, но, к сожалению, во многих развивающихся странах с высокой детской смертностью от диареи эти вакцины экономически недоступны [7, 8].

В последние годы аденовирусная инфекция является наиболее частой причиной острых кишечных инфекций неустановленной этиологии после ротавирусов [9].

Генетическое и антигенное разнообразие ротавирусов (род *Rotavirus*, семейство *Reoviridae*) и аденовирусов, стабильность в окружающей среде определяют широкий спектр клинических проявлений инфекции – от бессимптомного носительства и легких форм до развития тяжелых вариантов болезни, протекающих с осложнениями, в ряде случаев несовместимыми с жизнью [9, 10].

Для прогнозирования течения диарей клинических признаков зачастую бывает недостаточно, что диктует необходимость поиска более информативных и достоверных критериев, отражающих степень тяжести заболевания. Общеизвестным фактом является то, что течение вирусных диарей у детей первого года жизни зависит от многих условий, среди которых немаловажную роль играет состояние микрофлоры кишечника. Микробиота кишечника имеет ключевое значение в регуляции метаболических, эндокринных и иммунных функций. Бактериальные метаболиты включают короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые являются наиболее распространенными анионами в толстой кишке. Незрелость кишечной стенки и ферментативной активности желудочно-кишечного тракта в детском возрасте способствует нарушению метаболизма нормальной микрофлоры и развитию дисбиоза, при котором, как правило, изменяется также и соотношение метаболитов [11, 12].

Исходя из этого, интересным представляется сопоставление изменений показателей КЦЖК в зависимости от выраженности клинической картины при вирусных диареях.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить диагностическую значимость определения короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей первого года жизни с вирусными диареями для прогнозирования течения заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 76 больных первого года жизни с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии, из которых у 64 диагностировалась ротавирусная инфекция, у 12 – аденовирусная. Количество мальчиков – 42, девочек – 34. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Диагноз заболевания идентифицировался на основе оценки анамнестических, клинико-лабораторных и эпидемиологических данных. Согласно современной классификации, оценка формы тяжести заболевания проводилась на основании выраженности симптомов интоксикации (нарушение общего самочувствия, сна, аппетита, температурная реакция),

а также степени поражения желудочно-кишечного тракта (наличие тошноты, кратность рвоты, частота и характер стула).

Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст детей до года, наличие рвоты, диареи и повышенной температуры, информированное согласие от родителей детей.

Критериями исключения были: возраст пациентов старше 1 года, отсутствие подтверждения диагноза «ротавирусный гастроэнтерит» и «аденовирусный гастроэнтерит», отсутствие согласия родителей на обследование и лечение детей.

Лабораторные методы включали в себя общеклинические обследования и комплексное исследование кала, выявление ротавирусного антигена в копрофильtrate методом экспресс-агглютинации и иммуноферментного анализа, а также определение уровней КЦЖК (уксусная – C₂, пропионовая – C₃, масляная – C₄, валериановая – C₅, изомасляная – iC₅, изовалериановая – iC₆) и их общего уровня методом газожидкостной хроматографии.

Полученные результаты обрабатывали методом t-критерия Фишера – Стьюдента, критерия хи-квадрат (χ^2 – распределения) и U-критерия Уилкоксона. Для изучения взаимосвязей показателей короткоцепочечных жирных кислот между собой и клиническими показателями нами использован корреляционный анализ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе метаболических нарушений у детей с вирусными диареями лежит микробиологический дисбаланс с уменьшением количества анаэробов и снижением их ферментативной активности. Анализ результатов исследования биохимической активности микрофлоры кишечника уже в первый день заболевания показал

Таблица 1
Показатели концентраций КЦЖК в зависимости от степени тяжести заболевания при ротавирусной и аденовирусной инфекциях
Table 1
Indicators of SCFA concentrations depending on the severity of the disease in rotavirus and adenovirus infections

Короткоцепочечные жирные кислоты (мг/мл)	Степень тяжести заболевания		
	Легкая 23 (M±m) [min – max]	Среднетяжелая 39 (M±m) [min – max]	Тяжелая 14 (M±m) [min – max]
Уксусная (C ₂)	3,280±0,090 [3,104–3,398]***	2,686±0,066 [1,948–3,254]***	2,577±0,110 [1,935–2,972]***
Пропионовая (C ₃)	0,688±0,067 [0,567–0,798]***	0,617±0,024 [0,358–0,798]***	0,604±0,038 [0,402–0,733]***
Масляная (C ₄)	0,823±0,001 [0,823–0,824]**	0,568±0,017 [0,356–0,754]***	0,558±0,035 [0,339–0,722]***
Валериановая (C ₅)	0,089±0,002 [0,085–0,091]	0,080±0,001 [0,068–0,089]***	0,086±0,005 [0,067–0,119]**
Общий уровень метаболитов	5,080±0,060 [5–5,197]***	4,145±0,085 [3,126–4,913]***	4,019±0,131 [3,293–4,478]***
Анаэробный индекс	0,550±0,031 [0,511–0,611]	0,549±0,014 [0,348–0,718]***	0,568±0,026 [0,447–0,702]**

Примечание: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

снижение уровня как отдельных КЦЖК, так и их общего количества, что связано с избирательным угнетением нормальной микрофлоры.

При проведении сравнительного анализа показателей уксусной кислоты при различных степенях тяжести вирусных диарей было выявлено следующее. Концентрация C_2 при легкой степени тяжести была снижена в 1,2 раза относительно контрольной группы ($p<0,001$) и составила $(3,280\pm0,090)$ мг/мл. Тогда как при среднетяжелой и тяжелой степенях заболевания этот показатель понижался в 1,5 и 1,6 раза ($p<0,001$) и составил $(2,686\pm0,066)$ мг/мл и $(2,577\pm0,110)$ мг/мл соответственно. Сравнение показателей пропионовой кислоты показало понижение ее при легкой форме заболевания относительно контрольных значений в 1,4 раза, что составило $(0,688\pm0,067)$ мг/мл ($p<0,001$). При среднетяжелой и тяжелой формах концентрация C_3 достоверно снижалась в 1,5 раза ($p<0,001$). Так, при среднетяжелой форме этот показатель был равен $(0,617\pm0,024)$ мг/мл, при тяжелой – $(0,604\pm0,038)$ мг/мл. Анализ показателей масляной кислоты выявил достоверное снижение в 1,8 раза относительно контроля при легкой форме заболевания, что составило $(0,823\pm0,001)$ мг/мл ($p<0,01$), в 2,6 раза при среднетяжелой форме – $(0,568\pm0,017)$ мг/мл ($p<0,001$) и в 2,7 раза ($p<0,001$) при тяжелой форме – $(0,558\pm0,035)$ мг/мл. Концентрация вале-риановой кислоты недостоверно снижалась при легкой степени заболевания относительно контрольных значений в 1,3 раза, достигая значений $(0,089\pm0,002)$ мг/мл. При среднетяжелой форме показатель C_5 достоверно снижался в 1,5 раза и составил $(0,080\pm0,001)$ мг/мл ($p<0,001$). При тяжелой форме заболевания наблюдалось досто-верное снижение концентрации в 1,4 раза ($p<0,001$) – $(0,086\pm0,005)$ мг/мл.

При сравнении содержания изомеров КЦЖК было выявлено следующее. Изо-масляная и изовалериановая кислоты при легкой степени тяжести заболевания недостоверно понижались в 1,2 раза и на 6,6%, составляя $(0,063\pm0,009)$ мг/мл и $(0,138\pm0,006)$ мг/мл соответственно. При средней тяжести заболевания concentra-ция iC_4 недостоверно понижалась на 10,1%, составляя $(0,068\pm0,002)$ мг/мл, тогда как iC_5 достоверно понижалась в 1,2 раза, составляя $(0,127\pm0,002)$ мг/мл ($p<0,05$).

Таблица 2
Показатели концентраций изомеров КЦЖК и индекса изокислот в зависимости от степени тяжести заболевания при ротавирусной и аденовирусной инфекциях
Table 2
Concentrations of SCFA isomers and isoacid index depending on the severity of the disease in rotavirus and adenovirus infections

Короткоцепочечные жирные кислоты (мг/мл)	Степень тяжести заболевания		
	Легкая степень (n=23) (M±m) [min – max]	Среднетяжелая (n=39) (M±m) [min – max]	Тяжелая (n=14) (M±m) [min-max]
Изомасляная (iC_4)	$0,063\pm0,009$ [0,054–0,081]	$0,068\pm0,002$ [0,052–0,104]	$0,069\pm0,004$ [0,056–0,098]
Изовалериановая (iC_5)	$0,138\pm0,006$ [0,132–0,149]	$0,127\pm0,002$ [0,093–0,152]*	$0,126\pm0,005$ [0,091–0,137]
Индекс изокислот	$0,220\pm0,017$ [0,203–0,253]*	$0,305\pm0,008$ [0,213–0,449]***	$0,311\pm0,020$ [0,218–0,44]***

Примечание: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Содержание iC_4 и iC_5 при тяжелой форме достоверно снижалось до значений ($0,069 \pm 0,004$) мг/мл и ($0,126 \pm 0,005$) мг/мл соответственно.

При оценке общего уровня метаболитов (ОУМ) наблюдалось снижение этого показателя относительно контрольной группы при легкой форме заболевания в 1,3 раза ($p < 0,001$), при среднетяжелой – в 1,6 раза ($p < 0,001$), при тяжелой – в 1,7 раза ($p < 0,001$), что составило ($5,080 \pm 0,060$) мг/мл, ($4,145 \pm 0,085$) мг/мл и ($4,019 \pm 0,131$) мг/мл соответственно.

Индекс изокилот (ИИ) – соотношение суммы изомасляной, изовалериановой и суммы соответствующих нормальных КЦЖК (масляная, валериановая) – является показателем соотношения протеолитической и сахаролитической активности анаэробной микрофлоры. При сравнении индекса изокилот отмечалось повышение его относительно контрольной группы при легкой степени заболевания в 1,5 раза ($p < 0,05$), что составило ($0,220 \pm 0,017$) мг/мл. При среднетяжелой и тяжелой формах заболевания индекс увеличивался в 2,1 раза ($p < 0,001$) и 2,0 раза ($p < 0,001$) и достигал уровня ($0,305 \pm 0,008$) мг/мл и ($0,311 \pm 0,020$) мг/мл соответственно.

Анаэробный индекс (АИ) – это 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. Анализ анаэробного индекса показал достоверное понижение относительно контрольного диапазона в 1,2 раза при всех формах заболевания и составил ($0,550 \pm 0,031$) мг/мл при легкой степени (н/д), ($0,549 \pm 0,014$) мг/мл при среднетяжелой форме ($p < 0,001$) и ($0,568 \pm 0,026$) мг/мл [$0,447 - 0,702$] при тяжелой форме заболевания ($p < 0,01$).

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 ($p < 0,01$), т. е. более тяжелое течение заболевания сопровождается более значительным снижением их концентраций в кале. Прямая корреляционная взаимосвязь выявлена 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 ($p < 0,01$) и ОУМ ($p < 0,01$), а также прямая корреляция между частотой стула и концентрацией iC_5 ($p < 0,05$) и ИИ ($p < 0,01$).

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между степенями дисбактериоза и содержанием C_4 , C_5 и ОУМ, а также прямая корреляционная связь между степенями дисбактериоза и уровнем iC_5 ($p < 0,05$) и ИИ ($p < 0,01$). Обратная взаимосвязь наблюдалась между лабораторными показателями воспалительного процесса в кале, лейкоцитами, 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 обнаруживалась между содержанием лейкоцитов, и концентрацией iC_5 ($p < 0,001$), и индексом изокилот ($p < 0,001$), т. е. увеличение содержания лейкоцитов в кале сопровождается увеличением концентрации iC_5 и ИИ. Выявляется 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 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,001$), C_5 ($p < 0,001$) и ОУМ ($p < 0,001$), а также прямая корреляционная взаимосвязь между

содержанием слизи в кале, и концентрацией iC_5 ($p < 0,001$), и индексом изокислот ($p < 0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных нами данных позволяет утверждать, что степень выраженности изменений биохимической активности микрофлоры кишечника меняется в зависимости от степени тяжести диареи и по мере ее нарастания приобретает более достоверный характер. Этот факт может служить верным и информативным критерием прогнозирования течения вирусных диарей, что, в свою очередь, будет способствовать своевременной объективной оценке состояния пациента и проведению необходимых лечебных мероприятий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kozlovsky A.A. Rotavirus infection in children. *Medical news*. 2021;7:29–34. <http://elilib.gsmu.by/handle/GomSMU/9187>. (In Russian)
2. *Viral intestinal infections in children: diagnosis, treatment and prevention*. Tutorial. St. Petersburg: Publishing House of the North-Western State Medical University im. I.I. Mechnikov; 2018. 44 p. (In Russian)
3. Guarino A., Lo Vecchio A., Zakharova I.N. et al. Tactics of management of children with acute gastroenteritis at the prehospital stage: implementation of international recommendations in pediatric practice. *Russian Med J*. 2014;21:1483. (In Russian)
4. Gorbunov S.G., L.N. Mazankova, A.N. Os'kin. The role of TLR-3 in the course and outcomes of rotavirus infection in infants. *Children's Infections*. 2022;21(3):5–9. doi:10.22627/2072-8107-2022-21-3-5-9. (In Russian)
5. Burke RM, Tate JE, Parashar UD. Global Experience with Rotavirus Vaccines. *J Infect Dis*. 2021 Dec 20;224(12 Suppl 2):S792–S800. doi: 10.1093/infdis/jiab399. PMID: 34374426. PMCID: PMC687052
6. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 28;2019(10):CD008521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 17;11:CD008521. PMID: 31684685. PMCID: PMC6816010
7. Bondarev VP, Shevtsov VA, Indikova IN, Evreinova EE, Gorenkov DV. Epidemiology of rotavirus infection and vaccination tactics. *BIOPreparations. Prevention, diagnosis, treatment*. 2019;19(2):81–87. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-2-81-87. (In Russian)
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>
9. Rustamova L.I., Kuliyeva Z.M., Mukhtarov M.M., Azizova N.A., Mamedova M.N. Adenovirus gastroenteritis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(2):84–87. doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–84–87. (In Russian)
10. Andreeva E.V., Miromanova N.A., Dolina A.B. Epidemiological features of rotavirus infection among hospitalized pediatric patients in Chita. *ENI Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;2:1–9. doi: 10.52485/19986173_2021_2_1. (In Russian)
11. Yang L, Shi S, Na C, Li B, Zhao Z, Yang T, Yao Y. Rotavirus and Norovirus Infections in Children Under 5 Years Old with Acute Gastroenteritis in Southwestern China, 2018–2020. *J Epidemiol Glob Health*. 2022 Sep;12(3):292–303. doi: 10.1007/s44197-022-00050-8. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35857268. PMCID: PMC9297278
12. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, Khalil M, Wang DQ, Sperandio M, Di Ciaula A. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 20;23(3):1105. doi: 10.3390/ijms23031105. PMID: 35163038. PMCID: PMC8835596