

# Лабораторні ознаки мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

Н. В. Воробйова \*<sup>B,C,D</sup>, О. В. Усачова <sup>A,E,F</sup>

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:

ротавірусна інфекція, синдром мальабсорбції вуглеводів, мальабсорбція лактози, діти раннього віку.

Патологія. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 72-79

## \*E-mail:

[Natahich1981988@gmail.com](mailto:Natahich1981988@gmail.com)

**Мета роботи** – з'ясувати лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у динаміці ротавірусної інфекції (РВІ) в дітей раннього віку та виявити фактори, що впливають на його виразність.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 60 дітей віком 1–24 місяці з ротавірусною інфекцією при грудному вигодовуванні, яким на 2–3, 5, 7, 10 добу хвороби виконали рН-метрію калу, напівкількісно визначили загальний рівень вуглеводів (методом Бенедикта), лактози (методом Мальфатті) та глюкози (тест-системами Глюкофан) у фекаліях.

**Результати.** Синдром мальабсорбції вуглеводів виявили у 98,3 % пацієнтів. Рівень вуглеводів калу, підвищуючись уже на 2–3 добу до клінічно значущого 0,50 [0,20; 1,50] %, досягав максимальних показників у розпал хвороби – з 5 до 7 доби (0,75 [0,50; 1,65] % та 0,87 [0,40; 1,65] % відповідно) і знижувався в період реконвалесценції до 0,50 [0,20; 1,50] % ( $p < 0,05$  щодо 10 доби), але залишався підвищеним у 81,7 % хворих ( $p < 0,05$  щодо здорових). Протягом усього періоду РВІ спостерігали лактазну недостатність і мальабсорбцію глюкози ( $p < 0,05$  щодо здорових). На всіх етапах РВІ визначали сильний прямий кореляційний зв'язок між загальним рівнем вуглеводів і лактозою у фекаліях (на 2–3, 5, 7 та 10 добу  $r = 0,91$ ,  $r = 0,86$ ,  $r = 0,91$ ,  $r = 0,89$  відповідно). Встановили вікову залежність виразності лабораторних показників мальабсорбції вуглеводів. Діти перших 6 місяців життя мали найвищі максимальні рівні вуглеводів і лактози калу – 1,75 [1,00; 2,00] % і 3,50 [2,00; 4,00] + відповідно ( $p < 0,05$  щодо дітей віком 12–24 міс.) та вірогідно вищі значення цих показників у динаміці ротавірусної інфекції ( $p < 0,05$  щодо показників дітей віком 12–24 місяці на 2–3, 5 та 10 добу). Діти з супутньою харчовою алергією, атопічним дерматитом і залізодефіцитною анемією мали вищі у 2,0 та 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) максимальні рівні вуглеводів і лактози в калі, а також більші значення цих показників у динаміці хвороби – на 3 та 5 добу ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Абсолютна більшість хворих раннього віку з ротавірусною інфекцією має синдром мальабсорбції вуглеводів, що виникає з перших діб хвороби та має максимальну виразність на 5–7 добу ( $p < 0,05$  щодо 10 доби), реалізуючись передусім шляхом лактазної недостатності. Найвиразніший синдром мальабсорбції вуглеводів і лактазну недостатність в динаміці хвороби мають діти перших 6 місяців життя. Факторами, що збільшують виразність мальабсорбції вуглеводів шляхом вторинної лактазної недостатності в гострий період ротавірусної інфекції, є супутня харчова алергія, атопічний дерматит і залізодефіцитна анемія.

## Key words:

rotavirus infection, carbohydrate malabsorption syndrome, lactase intolerance, early age children.

Pathologia 2021; 18 (1), 72-79

## Laboratory signs of carbohydrate malabsorption in early age children with rotavirus infection

N. V. Vorobiova, O. V. Usachova

**The aim** – to determine the laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in the dynamics of rotavirus infection in early age children and to identify the factors that influence its severity.

**Materials and methods.** The study included 60 breastfed children aged 1–24 months with rotavirus infection, who underwent pH-metry of feces, semi-quantitative determination of total carbohydrates (Benedict's method), lactose (Malfatti method) and glucose (test systems Glucophan) in feces on the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days of the disease.

**Results.** Carbohydrate malabsorption syndrome was observed in 98.3% of patients. The level of fecal carbohydrates increased on the second-third day to a clinically significant 0.50 [0.20; 1.50] %, reached its maximum in the midst of the disease – from the fifth to the seventh day (0.75 [0.50; 1.65] % and 0.87 [0.40; 1.65] %, respectively), decreasing during convalescence to 0.50 [0.20; 1.50] % ( $P < 0.05$  relative to the 10<sup>th</sup> day), but remained elevated in 81.7 % of patients ( $P < 0.05$  relative to healthy children). Lactase deficiency and glucose malabsorption ( $P < 0.05$  relative to healthy children) were observed throughout the RVI period. At all stages of RVI there was a strong direct correlation between the total level of carbohydrates and lactose in the feces (on the second, third, fifth, seventh and tenth days  $r = 0.91$ ;  $r = 0.86$ ;  $r = 0.91$ ;  $r = 0.89$ , respectively). The age dependence of the severity of laboratory indicators of carbohydrate malabsorption was established. Children in the first 6 months had the highest maximum levels of carbohydrates and fecal lactose – 1.75 [1.00; 2.00] % and 3.50 [2.00; 4.00] + respectively ( $P < 0.05$  relative to 12–24 months children) and significantly higher values of these indicators in the dynamics of RVI ( $P < 0.05$  relative to 12–24 months children) for the second-third, fifth and the tenth day). Children with concomitant food allergies, atopic dermatitis and iron deficiency anemia had 2.0 and 1.5 times higher maximum levels of carbohydrates and lactose in the stool, respectively ( $P < 0.05$ ), as well as higher values of these indicators in the dynamics of the disease – on the third and fifth days ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** The vast majority of young patients with rotavirus infection have carbohydrate malabsorption syndrome, which occurs from the first days of the disease and is most pronounced on the fifth to seventh day ( $P < 0.05$  relative to the 10<sup>th</sup>

day), realized mainly due to lactase deficiency. The most pronounced carbohydrate malabsorption syndrome and lactase deficiency in the dynamics of the disease are present in children of the first six months of life. Factors that increase the severity of carbohydrate malabsorption due to secondary lactase deficiency in the acute period of rotavirus infection are concomitant food allergies, atopic dermatitis and iron deficiency anemia.

## Лабораторные признаки мальабсорбции углеводов у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией

Н. В. Воробьёва, Е. В. Усачёва

**Цель работы** – выяснить лабораторные проявления синдрома мальабсорбции углеводов в динамике ротавирусной инфекции (РВИ) у детей раннего возраста и определить факторы, влияющие на его выраженность.

**Материалы и методы.** В исследование включили 60 детей в возрасте 1–24 месяца с ротавирусной инфекцией при грудном вскармливании, которым на 2–3, 5, 7, 10 сутки болезни провели рН-метрию кала, полуколичественное определение общего уровня углеводов (методом Бенедикта), лактозы (методом Мальфатти) и глюкозы (тест-системами Глюкофан) в кале.

**Результаты.** Синдром мальабсорбции углеводов отмечен у 98,3 % пациентов. Уровень углеводов кала, повышаясь уже на 2–3 сутки до клинически значимого 0,50 [0,20; 1,50] %, достигал максимальных показателей в разгар болезни – с 5 по 7 сутки (0,75 [0,50; 1,65] % и 0,87 [0,40; 1,65] % соответственно) и снижался в период реконвалесценции до 0,50 [0,20; 1,50] % ( $p < 0,05$  относительно 10 дня), однако оставался повышенным у 81,7 % больных ( $p < 0,05$  относительно здоровых). В течение всего периода РВИ отмечали лактазную недостаточность и мальабсорбцию глюкозы ( $p < 0,05$  относительно здоровых). На всех этапах РВИ отмечена сильная прямая корреляционная связь между общим уровнем углеводов и лактозы в кале (на 2–3, 5, 7, 10 сутки  $r = 0,91$ ,  $r = 0,86$ ,  $r = 0,91$ ,  $r = 0,89$  соответственно). Установлена возрастная зависимость выраженности лабораторных показателей мальабсорбции углеводов. Дети первых 6 месяцев жизни имели наивысшие максимальные уровни углеводов и лактозы в кале – 1,75 [1,00; 2,00] % и 3,50 [2,00; 4,00] + соответственно ( $p < 0,05$  относительно детей в возрасте 12–24 месяца) и достоверно более высокие значения этих показателей в динамике РВИ ( $p < 0,05$  относительно детей в возрасте 12–24 месяца на 2–3, 5 и 10 сутки). Дети с сопутствующей пищевой аллергией, атопическим дерматитом и железодефицитной анемией имели в 2,0 и 1,5 раза более высокие максимальные уровни углеводов и лактозы в кале ( $p < 0,05$ ), а также более высокие значения этих показателей в динамике болезни – на 3 и 5 сутки ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У абсолютного большинства детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией отмечен синдром мальабсорбции углеводов, возникающий с первых суток болезни и максимально выраженный на 5–7 сутки ( $p < 0,05$  относительно 10 дня), который реализуется в большей мере за счет лактазной недостаточности. Наиболее выраженный синдром мальабсорбции углеводов и лактазную недостаточность в динамике болезни имеют дети первых 6 месяцев жизни. Факторы, усугубляющие мальабсорбцию углеводов за счет вторичной лактазной недостаточности в острый период ротавирусной инфекции, – сопутствующие пищевая аллергия, атопический дерматит и железодефицитная анемия.

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция, синдром мальабсорбции углеводов, мальабсорбция лактозы, дети раннего возраста.

**Патология. 2021. Т. 18, № 1(51). С. 72-79**

Діарейні захворювання – серйозна проблема для системи охорони здоров'я та провідна причина дитячої смертності, особливо у країнах із низьким рівнем доходів, становлячи у світі 8 % усіх смертей дітей до п'яти років життя [1,2].

Ротавірусна інфекція (РВІ) – основна причина тяжких дегідратувальних гастроентеритів у дітей раннього віку [3,5]. Незважаючи на впровадження вакцинації проти ротавірусу, за даними ВООЗ, призводить до понад 200 000 смертей щороку [4].

Діарея, що викликана ротавірусом, має незапальний характер і включає два патогенетичні механізми розвитку: осмотичний і секреторний [6]. Секреторний компонент реалізується індукцією NSP4-ентеротоксину ротавірусу фосфоліпази С, що спричиняє підвищення рівня внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , активує кальцій-залежні хлоридні канали на мембрані ентероциту, викликаючи надмірну секрецію  $Cl^-$  і  $Na^+$  у просвіт кишечника, а також NSP4-індукованою секрецією 5-гідрокситриптаміну (5-HT) ентероендокринними клітинами ворсинок, який, посилюючи перистальтику кишечника, стимулює вивільнення вазоактивного кишкового пептиду (VIP), що зумовлює розвиток секреторної діареї через підвищення рівня цАМФ і секреції  $NaCl$ , води у просвіт кишківника [6,7].

Осмолярний механізм ротавірусної діареї пов'язаний із розвитком синдрому вторинної мальабсорбції вуглеводів, що складається з двох компонентів: дисахаридазної недостатності та порушення абсорбції моносахаридів у тонкому кишечнику. Дисахаридазна недостатність виникає через інгібування NSP4-протеїном ротавірусу ферменту лактази-флоризин гідролази щіткової облямівки ентероцитів, який гідролізує лактозу до моносахаридів (глюкози та галактози) та пригнічення функціональної активності сахарозо-ізомальтазного комплексу, що врешті призводить до накопичення дисахаридів у просвіті кишечника [6]. В основі зниження абсорбційної функції кишкового епітелію лежать такі механізми: втрата інфікованих ентероцитів ворсинок та опосередковане NSP4-протеїном зниження активності симпортерів, пов'язаних із натрієм, які беруть участь у реабсорбції великих об'ємів води у фізіологічних умовах (головним чином, SGLT-1 ко-транспортера  $Na^+$ -D-глюкози). Отже, відбувається накопичення олігосахаридів у кишковому люмені, а це призводить до осмолярної діареї [6,8].

Зважаючи на високу поширеність і здебільшого тяжкий перебіг ротавірусного гастроентериту в дітей раннього віку, виникає необхідність поглибленого

вивчення його патогенетичних механізмів. Особливої уваги потребує вивчення синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей цієї вікової категорії, оскільки молоко та молочні продукти – основа їхнього раціону. Дисахарид лактози становить 80–85 % грудного молока та є найважливішим нутрієнтом у ранньому віці [9]. У сучасних фахових літературних джерелах, присвячених вивченню лактазної недостатності та синдрому мальабсорбції вуглеводів на тлі РВІ в дітей раннього віку, є доволі суперечливі дані щодо частоти його виникнення [10,11].

Деякі вітчизняні вчені досліджували особливості перебігу РВІ в дітей раннього віку залежно від варіанта алельного поліморфізму С > Т 13910 гена лактази, але без визначення основних лабораторних параметрів мальабсорбції вуглеводів і лактазної недостатності (загальна кількість вуглеводів, лактози у фекаліях, рН фекалій) [12,13]. Крім того, в жодній доступній роботі не знайшли опису ступеня виразності порушення метаболізму вуглеводів у кишечнику в динаміці РВІ та тривалості цих порушень. На нашу думку, дослідження саме цих аспектів РВІ в дітей раннього віку є дуже важливим і актуальним, оскільки дасть змогу визначити оптимальну патогенетичну терапію.

## Мета роботи

З'ясувати лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у динаміці ротавірусної інфекції в дітей раннього віку та виявити фактори, що впливають на його виразність.

## Матеріали і методи дослідження

У відкрите проспективне дослідження залучили 90 дітей віком 1–24 місяці, які були на грудному вигодуванні. Малюків поділили на основну групу та групу порівняння.

В основну групу включили 60 дітей із РВІ, які протягом перших трьох діб від початку хвороби госпіталізовані в дитяче кишкове відділення КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, де отримували стаціонарне лікування. РВІ підтверджено виявленням антигена ротавірусу у фекаліях імунохроматографічним методом із використанням тест-систем СІТО TEST ROTA.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: вік дітей до 1 місяця та понад 24 місяці, госпіталізація пізніше третьої доби хвороби, наявність вродженої та/чи хронічної патології шлунково-кишкового тракту, наявність вродженого та набутого імунодефіциту, виділення з фекалій патогенної кишкової флори, відсутність інформованої згоди батьків на участь у дослідженні.

За віком дітей поділили на три підгрупи: до 6 місяців ( $n = 14$ , 23,3 %), 6–12 місяців ( $n = 18$ , 30,0 %) та 12–24 місяці ( $n = 28$ , 46,7 %). Хлопці становили 63,3 % ( $n = 38$ ), дівчата – 36,7 % ( $n = 22$ ).

Тяжкість перебігу ротавірусного гастроентериту в дітей визначали за шкалою Везикарі, за якою 70,0 % дітей мали тяжкий перебіг хвороби, 23,3 % – середньої тяжкості, 6,7 % – легкий.

Серед коморбідних патологій фіксували залізодефіцитну анемію (ЗДА) легкого та середнього ступенів тяжкості (у 27 дітей), харчову алергію (ХА), atopічний дерматит (АД) (у 20 дітей), білково-енергетичну недостатність (БЕН) легкого ступеня (у 2 дітей), ГРЗ протягом останніх двох місяців (8 дітей) і вроджені вади серця (в 4 дітей).

У групу порівняння включили репрезентативних за віком і статтю 30 малюків без діареї та інших клінічних ознак синдрому мальабсорбції вуглеводів.

Для реалізації мети дослідження, крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження пацієнтів з інфекційною діареєю, всім дітям основної групи в динаміці (на 2–3, 5, 7 та 10 добу хвороби) і дітям групи порівняння одноразово вимірювали рН фекалій і напівкількісно визначали загальний рівень вуглеводів, глюкози та лактози у фекаліях. Показники мальабсорбції вуглеводів визначали в копрофільтратах, що готували зі свіжозібраних чи заморожених фекалій. Визначення рН калу виконали за допомогою універсального іономіра ЭВ-74.

Методом Бенедикта визначили загальний рівень екскретованих вуглеводів, що здатні відновлювати мідь зі стану  $Cu^{2+}$  до  $Cu^+$  (глюкоза, галактоза, лактоза, фруктоза, мальтоза). Метод дає змогу визначити сумарне порушення розщеплення дисахаридів та абсорбції моносахаридів ентероцитами тонкого кишківника [14,15].

Для визначення динамічних змін лактазної недостатності та порушень абсорбції моносахаридів визначали рівень лактози та глюкози у фекаліях. Рівень екскретованої лактози встановили за допомогою проби Мальфатті, заснованої на здатності лактози з аміаком у лужному середовищі під час нагрівання утворювати забарвлені речовини. Результат оцінювали за модифікованою кольоровою шкалою, створеною заздалегідь: відсутність зміни кольору «0» – відсутність лактози, світло-жовтий «+» – 0,2–0,4 % лактози, колір кленового сиропу «++» – 0,5–1,0 % лактози; колір червоного бурштину «+++» – 1,1–1,5 %; рубіновий колір «++++» – 2 % і більше лактози. Рівень глюкози визначали за допомогою тест-систем Глюкофан виробництва компанії Erba Lachema (Чеська Республіка).

У терапії малюків додатково не застосовували препарати лактази, жодна дитина не була переведена на низьколактозну чи безлактозну суміш.

Статистичну обробку даних виконали з використанням сформованої бази даних пацієнтів у програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., №JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу у вибірках визначали з використанням показників ексцесу та асиметрії. Через відхилення від нормального закону розподілу для опрацювання результатів використовували методику непараметричної статистики. Кількісні значення наведені як медіана (Me) та міжквартильний розмах (IQR:  $Q_{25}-Q_{75}$ ). Для оцінювання вірогідності відмінностей між кількісними ознаками у двох незалежних групах використовували критерій Манна–Вітні. Для порівняння понад двох груп застосовували тест Крускала–Волліса. Для порівняння показників у динаміці хвороби використовували критерій Вілкоксона для двох залежних груп. Статистичну

значущість різниці між групами для порівняння частотних характеристик визначали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Як рівень статистичної вірогідності визначили  $p < 0,05$ . Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між кількісними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена ( $\rho$ ).

## Результати

Синдром мальабсорбції вуглеводів визначили в абсолютній більшості дітей із РВІ – 98,3 % пацієнтів мали підвищені показники проби Бенедикта протягом хвороби порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку. Виразність цього синдрому різна в динаміці захворювання. На *рис. 1* показано, що в загальній групі рівень вуглеводів у фекаліях уже на 2–3 добу хвороби підвищувався до 0,50 [0,20; 1,50] %, у 3,33 раза перевищував показники здорових дітей. Найвищі значення проби Бенедикта фіксували в розпал хвороби, з 5 до 7 доби – 0,75 [0,50; 1,65] % та 0,87 [0,40; 1,65] % відповідно, зниження показників фіксували в періоді реконвалесценції – до 0,50 [0,20; 1,50] %. Відзначимо, що на всіх етапах РВІ діти мали вірогідно вищі рівні екскретованих вуглеводів, ніж здорові ( $p < 0,05$ ). Крім того, навіть на 10 день РВІ у 81,7 % хворих кількість відновлювальних цукрів у фекаліях не досягла нормальних значень, перевищуючи їх більш ніж утричі.

Аналіз концентрації лактози у фекаліях дітей із РВІ (*табл. 1*) показав, що її рівень підвищувався вже в перші дні захворювання та протягом 10 днів залишався вірогідно вищим, ніж у дітей групи порівняння. Це свідчило про ранній розвиток лактазної недостатності та збереження цього синдрому протягом усього періоду хвороби ( $p < 0,05$ ). Лактазна недостатність мала максимальну виразність із 5 до 7 доби РВІ, про що свідчило максимальне підвищення рівня екскретованої лактози в ці терміни – 2,00 [1,00; 3,00] +. У періоді реконвалесценції рівень лактози у фекаліях вірогідно знижувався до 1,00 [1,00; 3,00] +, що еквівалентно 0,2–0,4 % лактози ( $p < 0,05$ ), але залишався підвищеним у 81,7 % дітей щодо показників у здорових. Встановили сильний пряий кореляційний зв'язок між загальним рівнем вуглеводів у фекаліях і рівнем у них лактози на 2–3, 5, 7 та 10 добу хвороби ( $r = 0,91$ ,  $r = 0,86$ ,  $r = 0,91$ ,  $r = 0,89$  відповідно).

Протягом усього періоду РВІ не визначали наявності кореляційних зв'язків між рівнем екскретованих цукрів і глюкози в калі. Підвищення рівня глюкози зафіксували в 90 % (50 дітей) основної групи. На початку хвороби її рівень у фекаліях зростав до 2,00 [0,00; 4,00] +, знижувався вдвічі на 5 добу та залишався майже на тому самому рівні протягом усього періоду РВІ без значущої різниці показників у динаміці, але вірогідно перевищував на всіх етапах хвороби рівень екскретованої глюкози у здорових дітей (*табл. 1*).

Кислотність фекалій на всіх етапах РВІ вірогідно нижча щодо показника здорових дітей цього віку ( $p < 0,05$  на 3, 5, 7 та 10 добу) (*табл. 1*), набуваючи різко кислих значень у 66,7 % дітей протягом хвороби, максимально знижувалася до 5,25 [4,92; 5,60]. Максимальне зниження рН у кожній дитини з

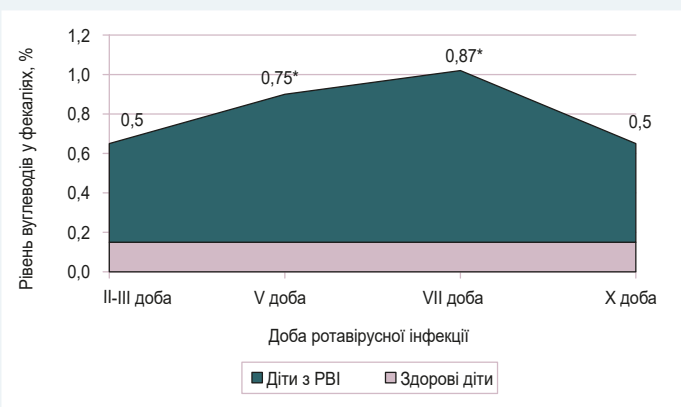


Рис. 1. Динамічні зміни рівня вуглеводів у фекаліях дітей раннього віку з РВІ.

\*:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показника за критерієм Вілкоксона щодо 10 доби.

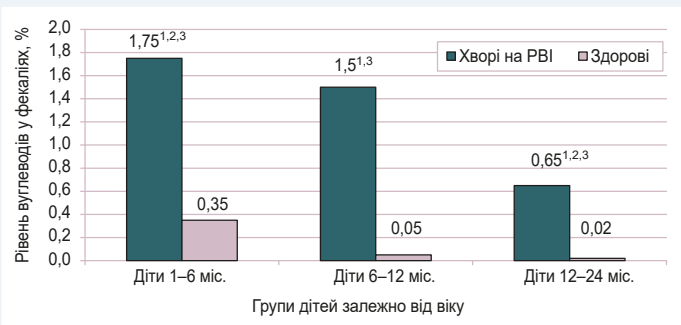


Рис. 2. Порівняльне оцінювання максимального рівня вуглеводів у фекаліях дітей різних вікових груп на тлі РВІ та здорових дітей.

1:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників дітей віком 1–6 місяців, 6–12 місяців і 12–24 місяці за критерієм Крускала–Волліса; 2:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників у групах 1–6 місяців і 12–24 місяці за критерієм Манна–Вітні; 3:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників дітей із РВІ та здорових дітей за критерієм Манна–Вітні.

РВІ відбувалося в різні строки хвороби без значущої різниці показників у динаміці.

Враховуючи відомості про різну вікову фізіологічну забезпеченість лактазою дітей раннього віку, оцінили лабораторні зміни при РВІ в різних вікових групах (*рис. 2*).

Встановили статистично значущі відмінності лабораторних показників мальабсорбції вуглеводів у пацієнтів із РВІ залежно від віку ( $p < 0,05$ ). Так, хворі перших 6 місяців життя мали найвищі максимальні значення проби Бенедикта протягом хвороби, що у 2,7 раза перевищували цей показник у дітей віком 12–24 місяці ( $p < 0,05$ ); максимальні рівні лактози у фекаліях досягали 3,50 [2,00; 4,00] + у цій віковій групі, що в 1,75 раза перевищувало показник дітей другого року життя ( $p < 0,05$ ) (*табл. 2*).

За даними, що наведені в *таблиці 2*, найістотніша різниця показників проби Бенедикта між віковими групами визначена на початку хвороби: діти перших 6 місяців життя мали найвищі рівні екскреції відновлювальних цукрів, що в 1,75 і 3,5 раза були вищими за показники дітей віком 6–12 місяців і понад 1 рік (на 3 добу,  $p < 0,01$ ). У розпал РВІ спостерігали збереження цієї тенденції, але з вірогідною різницею значень тільки у вікових групах 1–6 місяців і 12–24 місяці на

Таблиця 1. Динаміка основних лабораторних показників синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей із РВІ, Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Діти з РВІ (n = 60)		рН фекалій	Проба Бенедикта, %	Лактоза фекалій, «+»	Глюкоза фекалій, «+»
Доба хвороби	3 доба	5,75 [5,15; 6,20] <sup>2</sup>	0,50 [0,20; 1,50] <sup>2</sup>	1,00 [1,00; 3,00] <sup>2</sup>	2,00 [0,00; 4,00] <sup>2</sup>
	5 доба	5,68 [5,10; 6,20] <sup>2</sup>	0,75 [0,50; 1,65] <sup>1,2</sup>	2,00 [1,00; 3,00] <sup>1,2</sup>	1,00 [0,00; 3,00] <sup>2</sup>
	7 доба	5,51 [5,24; 6,70] <sup>2</sup>	0,87 [0,40; 1,65] <sup>1,2</sup>	2,00 [1,00; 3,00] <sup>1,2</sup>	1,50 [1,00; 3,00] <sup>2</sup>
	10 доба	5,60 [5,30; 6,01] <sup>2</sup>	0,50 [0,20; 1,50] <sup>2</sup>	1,00 [1,00; 3,00] <sup>2</sup>	1,00 [0,00; 2,00] <sup>2</sup>
Здорові діти (n = 30)		5,94 [5,39; 7,20]	0,15 [0,00; 0,20]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]

<sup>1</sup>: p < 0,05 – вірогідна різниця показників за критерієм Вілкоксона щодо 10 доби; <sup>2</sup>: p < 0,05 – вірогідна різниця показників за критерієм Манна–Вітні порівняно зі здоровими дітьми.

Таблиця 2. Динамічні зміни рівня вуглеводів і лактози фекалій дітей із РВІ різних вікових груп, Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

Показник, одиниці вимірювання		Вік		
		1–6 місяців (n = 14)	6–12 місяців (n = 18)	12–24 місяці (n = 28)
Проба Бенедикта, %	3 доба	1,70 [0,95; 2,00] <sup>1,2</sup>	1,00 [0,20; 1,50] <sup>1</sup>	0,50 [0,20; 0,75] <sup>1,2,4</sup>
	5 доба	1,50 [0,50; 1,75] <sup>2</sup>	1,00 [0,50; 1,65]	0,50 [0,50; 1,00] <sup>2,4</sup>
	7 доба	1,25 [0,70; 1,70]	1,00 [0,40; 1,65] <sup>4</sup>	0,40 [0,20; 1,65]
	10 доба	1,00 [0,50; 1,50] <sup>1,2</sup>	0,62 [0,40; 1,50] <sup>1,4</sup>	0,40 [0,20; 0,65] <sup>1,2</sup>
	Макс.	1,75 [1,00; 2,00] <sup>1,2</sup>	1,50 [0,50; 1,65] <sup>1</sup>	0,65 [0,50; 1,65] <sup>1,2</sup>
	Здорові діти	0,35 [0,15; 0,50]	0,05 [0,00; 0,20]	0,02 [0,00; 0,15]
Лактоза фекалій, «+»	3 доба	4,00 [2,00; 4,00] <sup>1,2</sup>	2,00 [1,00; 3,00] <sup>1</sup>	1,00 [0,00; 2,00] <sup>1,2,4</sup>
	5 доба	2,00 [1,00; 4,00] <sup>1</sup>	2,50 [1,00; 4,00] <sup>1,3</sup>	1,00 [1,00; 2,00] <sup>1,3,4</sup>
	7 доба	2,50 [1,50; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]
	10 доба	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]
	Макс.	3,50 [2,00; 4,00] <sup>1,2</sup>	3,00 [2,00; 4,00] <sup>1,3</sup>	2,00 [1,00; 3,00] <sup>1,2,3</sup>
	Здорові діти	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]

**1:** p < 0,05 – вірогідна різниця показників дітей віком 1–6 місяців, 6–12 місяців і 12–24 місяці за критерієм Крускала–Волліса; **2:** p < 0,05 – вірогідна різниця показників дітей віком 1–6 місяців і 12–24 місяці за критерієм Манна–Вітні; **3:** p < 0,05 – вірогідна різниця показників дітей віком 6–12 місяців і 12–24 місяці за критерієм Манна–Вітні; **4:** p < 0,05 – вірогідна різниця показників за критерієм Вілкоксона.

5 добу (p < 0,05). У реконвалесцентному періоді в жодній дитині перших 6 місяців життя нормалізацію показника проби Бенедикта не зафіксували, на 10 добу хвороби він залишався на високому рівні та становив 1,0 [0,5; 1,5] проти 0,6 [0,4; 1,5] % і 0,4 [0,2; 0,7] % у дітей віком 6–12 місяців і другого року життя відповідно (p < 0,05 на 10 добу).

Таку закономірність визначили і для рівня екскретованої лактози, який був вищим у дітей, які молодші за віком. Так, у гострому періоді РВІ фіксували вірогідну різницю показників нерозщепленої лактози в калі дітей названих вікових груп (p < 0,01 і p < 0,05 на 3 та 5 добу відповідно). У період реконвалесценції рівень екскретованої лактози в дітей першого року життя вдвічі вищий, ніж у дітей другого року та становив 2,00 [1,00; 3,00;] + проти 1,00 [1,00; 2,00;] + відповідно, але без статистично значущої різниці (табл. 2). Протягом усього періоду хвороби загальна кількість вуглеводів, лактози та глюкози в калі в усіх вікових групах дітей вірогідно перевищувала відповідні показники здорових дітей, репрезентативних за віком.

Характеризуючи динаміку виразності мальабсорбції вуглеводів у пацієнтів різних вікових категорій, треба відзначити, що діти перших 6 місяців життя саме на початку РВІ мали найвищі показники проби Бенедикта (1,70 [0,95; 2,00] %), що поступово знижувалися протягом усього періоду хвороби і становили 1,00 [0,50; 1,50] % на 10 добу, але без статистично значущої різниці (рис. 3). У дітей другого пів року життя загальна кількість екскретованих вуглеводів становила 1,00 [0,20; 1,50] % у перші дні РВІ, залишаючись на цьому рівні протягом усього тижня та вірогідно знижуючись в 1,6 раза тільки на 10 добу хвороби (p < 0,05), але

перевищувала клінічно значущий поріг у 0,5 %. У дітей віком 12–24 місяці максимальні рівні екскретованих вуглеводів визначили в розпал хвороби – 0,50 [0,50; 1,00] %, поступове зниження до мінімальних значень 0,40 [0,20; 0,65] % визначили на 10 добу. Тобто тільки у групі дітей, які старші від дітей першого року життя, показник проби Бенедикта в реконвалесцентний період набував значень, що менші за клінічно вагомий (≥0,5 %), але залишався вірогідно вищим, ніж у здорових дітей цього віку (p < 0,01).

Проаналізували додаткові фактори ризику порушення метаболізму вуглеводів у кишечнику дітей із РВІ. Виявилось, що хворі з обтяженим преморбідним тлом мали виразніші зміни лабораторних показників синдрому мальабсорбції в динаміці хвороби. Найбільший вплив мали такі коморбідні патології, як ЗДА, ХА та АД (рис. 4). У дітей без цих преморбідних станів максимальний рівень екскретованих вуглеводів становив 0,70 [0,50; 1,50] %, тобто у 2,5 раза менше, ніж у хворих із ЗДА та алергією в анамнезі (p < 0,05). У дітей із ХА та АД встановили вірогідно вищі показники мальабсорбованих цукрів саме в гострий період РВІ (з 3 до 5 доби хвороби) – 1,50 [0,65; 1,87] % та 1,65 [0,62; 1,75] % відповідно, що в 3,0 та 3,3 раза перевищували показники дітей без алергії в анамнезі (p < 0,01; p < 0,05 відповідно). Хворі на ЗДА також мали вірогідно вищі значення проби Бенедикта саме в ці терміни хвороби – 1,00 [0,20; 1,75] % та 1,5 [0,75; 1,65] % проти 0,50 [0,17; 1,00] % та 0,50 [0,40; 1,12] % у хворих без ЗДА (p < 0,01; p < 0,05 відповідно).

Встановили аналогічну закономірність щодо різниці рівнів екскретованої лактози в калі дітей із названими коморбідними патологіями та без них у гострий період

РВІ (табл. 3). Так, за наявності ХА та АД на 3 і 5 добу хвороби значення проби Мальфатті становило 3,00 [1,50; 4,00] + та 2,50 [1,50; 4,00] + в 3,0 і 2,5 рази перевищуючи показник хворих без алергії ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  відповідно). У дітей із ЗДА в ці терміни РВІ рівень лактози у фекаліях був удвічі та втричі вищий, ніж у хворих без ЗДА – 2,00 [1,0; 4,00] + та 3,00 [2,00; 3,00] + проти 1,00 [0,0; 2,00] + та 1,00 [1,00; 2,00] + відповідно ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  відповідно). У періоді реконвалесценції хвороби спостерігали тільки тенденцію до підвищення рівня екскретованих цукрів і лактози в калі дітей з обтяженим преморбідним тлом, але без статистично значущої різниці показників. Ступінь екскреції глюкози з калом у пацієнтів із коморбідною патологією та без неї статистично не відрізнявся протягом усього періоду РВІ. Це вказує на відсутність істотного впливу цих факторів ризику на процес абсорбції моносахаридів ентероцитами тонкого кишечника. Підвищення загальної кількості цукрів калу переважно внаслідок збільшення лактози у хворих на ХА, АД і ЗДА вказувало на їхній найбільший вплив саме на лактазну недостатність.

Наведені обтяжливі фактори впливали на виразність синдрому мальабсорбції незалежно один від одного, адже між ними не встановили вірогідний зв'язок (коефіцієнт асоціації  $< 0,5$ ).

## Обговорення

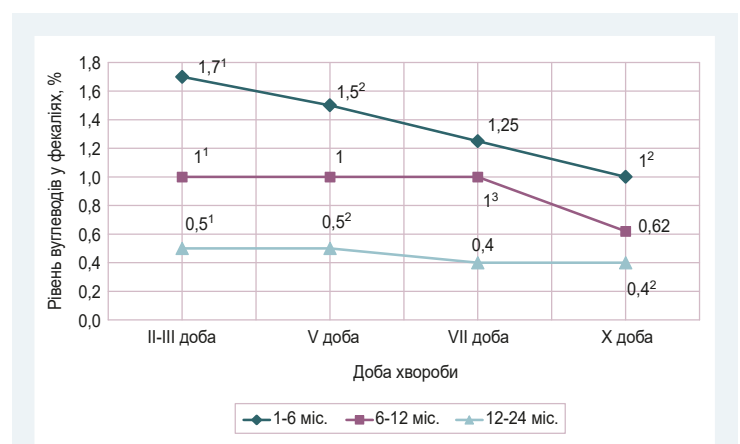
У сучасних наукових роботах, присвячених вивченню синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусним гастроентеритом, наведені відомості про частоту виявлення цього синдрому, що суттєво відрізняються. Так, за даними О. Р. Мескіної, підвищені рівні вуглеводів у фекаліях мали 63–82 % дітей раннього віку, і тільки хворі з обтяженим преморбідним тлом (кишкові дисфункції в анамнезі, ГРВІ або гостра кишкова інфекція за останні 1–2 місяці та попередня госпіталізація у стаціонар). Діти без таких анамнестичних даних мали нормальні показники проби Бенедикта при РВІ [10]. В іншому дослідженні порушення метаболізму вуглеводів у кишечнику виявили в 91,7 % дітей, але клінічно значущі рівні вуглеводів мали тільки 75,1 % хворих [11]. За нашими даними, мальабсорбцію олігосахаридів при ротавірусному гастроентериті спостерігали майже в усіх хворих – 98,3 %, але з максимальним ступенем виразності лише на 5–7 добу хвороби. На нашу думку, це пояснює нижчі показники в названих дослідженнях, де визначення вуглеводів калу здійснювали одноразово в перші дні РВІ, а їхній рівень може підвищуватися в пізніші терміни хвороби.

Результати, що одержали, майже збігаються з даними Н. Д. Денисюк щодо реалізації мальабсорбції вуглеводів не тільки внаслідок лактазної недостатності, але і через порушення всмоктування моносахаридів ентероцитами тонкої кишки. Більшість (60,5 %) дітей із помірним і виразним порушенням метаболізму вуглеводів у кишечнику мали змішану форму мальабсорбції, 34,8 % – мальабсорбцію внаслідок дисахаридазної недостатності, менше ніж 5 % – тільки порушення всмоктування глюкози [11]. У нашому дослідженні порушення розщеплення лактози (96,7 %) та мальабсорбцію моносахаридів

**Таблиця 3.** Порівняння максимальних значень показників синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей, що зафіксовані протягом РВІ, залежно від наявності коморбідної патології, Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]

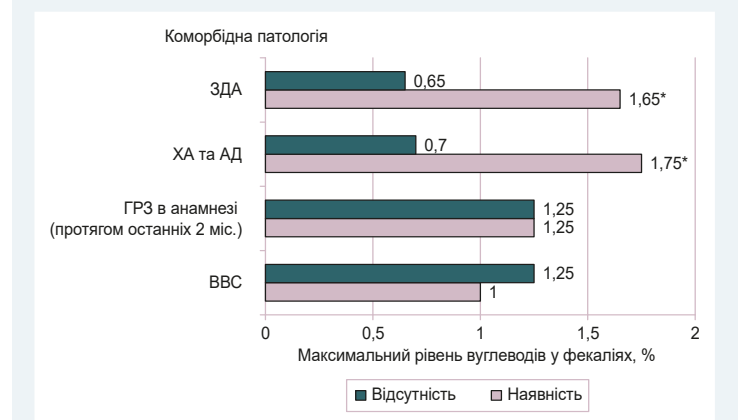
Коморбідна патологія		Загальний рівень вуглеводів калу, «%»	Лактоза фекалій, «+»
ВВС	«+» (n = 6)	1,00 [0,65; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]
	«-» (n = 54)	1,25 [0,50; 1,75]	2,00 [1,00; 3,00]
ГРЗ в анамнезі (за останні 2 міс.)	«+» (n = 8)	1,25 [0,40; 1,70]	2,00 [1,00; 3,00]
	«-» (n = 52)	1,25 [0,50; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]
ХА та АД	«+» (n = 20)	1,75 [1,65; 2,00] <sup>2</sup>	3,00 [2,00; 4,00] <sup>1</sup>
	«-» (n = 40)	0,70 [0,50; 1,50]	2,00 [1,00; 3,00]
ЗДА	«+» (n = 27)	1,65 [0,75; 2,00] <sup>1</sup>	3,00 [2,00; 4,00] <sup>2</sup>
	«-» (n = 33)	0,65 [0,50; 1,65]	2,00 [1,00; 3,00]

<sup>1</sup>:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників порівняно з хворими без цієї коморбідної патології за критерієм Манна–Вітні; <sup>2</sup>:  $p < 0,01$  – вірогідна різниця показників порівняно з хворими без цієї коморбідної патології за критерієм Манна–Вітні.



**Рис. 3.** Зміни загального рівня вуглеводів у фекаліях дітей у динаміці РВІ залежно від віку.

<sup>1</sup>:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників дітей віком 1–6 місяців, 6–12 місяців і 12–24 місяці за критерієм Крускала–Волліса; <sup>2</sup>:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників дітей віком 1–6 місяців і 12–24 місяці за критерієм Манна–Вітні; <sup>3</sup>:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників щодо 10 доби за критерієм Вілкоксона.



**Рис. 4.** Максимальний рівень вуглеводів у фекаліях дітей із РВІ залежно від наявності коморбідної патології

\*:  $p < 0,05$  – вірогідна різниця показників у групах за критерієм Манна–Вітні.

(83,3 %) встановлено в абсолютній більшості дітей, що підтверджує наведені у фаховій літературі механізми викликані ротавірусом осмотичної діареї (порушення NSP4-протеїном ротавірусу вивільнення

ферменту лактази-флоризин гідролази з ентероциту, зниження активності SGLT1-транспортера Na<sup>+</sup> та глюкози на мембранах ентероцитів ворсинок) [6]. У нашій роботі вперше визначили динамічні закономірності виразності порушень метаболізму олігосахаридів у кишечнику та лактазної недостатності, що полягали в максимальних змінах проби Бенедикта та Мальфатті в період розпалу хвороби (з 5 до 7 доби) без нормалізації в більшості дітей (81,7 %) навіть на 10 добу; на це слід звернути увагу, обираючи тактику лікування дітей раннього віку з РВІ.

На відміну від результатів дослідження [10] щодо відсутності лабораторних проявів мальабсорбції вуглеводів у дітей із необтяженим преморбідним тлом, яку автори пояснюють адекватною реакцією кишкової мікрофлори та повною ферментацією надлишку простих цукрів, ми не визначили різницю за частотою виникнення цих порушень залежно від наявності коморбідної патології. Однак у нашому дослідженні діти з супутньою ХА та АТ, а також ЗДА мали виразнішу мальабсорбцію внаслідок вторинної лактазної недостатності в гострий період хвороби. Вважаємо, що результати мають патогенетичне пояснення. Алергічне запалення слизової оболонки кишечника супроводжується uszkodженням структури ентероцитів і навіть їхнім руйнуванням [15], зважаючи на розташування β-глікозидазного комплексу (лактази) у зрілих ентероцитах верхівок ворсинок, це може призвести до суттєвого зменшення ферменту лактази та збільшення ступеня вторинної лактазної недостатності при РВІ. На наявність цих обтяжливих факторів необхідно зважати, призначаючи патогенетичне лікування РВІ у дітей раннього віку.

## Висновки

1. Синдром мальабсорбції вуглеводів виникає при ротавірусній інфекції в абсолютній більшості дітей раннього віку (98,3 % випадків) і досягає максимальної виразності з 5 до 7 доби, що підтверджується найвищими рівнями вуглеводів у фекаліях у ці терміни хвороби до 0,75 [0,50; 1,65] % та 0,87 [0,40; 1,65] % відповідно ( $p < 0,05$  щодо 10 доби) без нормалізації показників на 10 добу в 81,7 % хворих ( $p < 0,05$  порівняно з показниками здорових дітей).

2. Порушення метаболізму вуглеводів у тонкому кишечнику при РВІ реалізується двома механізмами: лактазною недостатністю та мальабсорбцією глюкози, що проявляється підвищенням рівня ескретованої лактози та глюкози в калі протягом усього періоду хвороби ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$  відповідно щодо здорових дітей).

3. Мальабсорбція вуглеводів у тонкому кишечнику асоціюється передусім із лактазною недостатністю. Про це свідчить сильний прямий кореляційний зв'язок між загальним рівнем вуглеводів і лактози в калі на всіх етапах хвороби ( $r = 0,91$ ;  $r = 0,86$ ;  $r = 0,91$ ;  $r = 0,89$ , на 3, 5, 7 та 10 добу відповідно).

4. Найбільш виразний синдром мальабсорбції вуглеводів і лактазну недостатність при РВІ мають діти віком 1–6 місяців, в яких максимальні рівні відновлювальних цукрів і лактози в калі становлять 1,75 [1,00; 2,00] % та 3,50 [2,00; 4,00] +, перевищуючи в 1,2

раза показники дітей віком 6–12 місяців, в 2,70 і 1,75 раза відповідно – дітей другого року життя ( $p < 0,05$ ).

5. Харчова алергія, atopічний дерматит і залізодефіцитна анемія – фактори ризику розвитку виразної мальабсорбції вуглеводів унаслідок лактазної недостатності в гострий період РВІ, що підтверджується у 3,0 та 2,5 раза вищими рівнями ескретованої лактози у фекаліях дітей з алергією на 3 і 5 добу хвороби ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  відповідно), вдвічі та тричі вищим рівнем лактози калу в дітей із залізодефіцитною анемією в терміни РВІ ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні впливу виразності мальабсорбції вуглеводів на клінічні особливості перебігу РВІ в дітей раннього віку та вивчення впливу метаболічної активності кишкової мікрофлори на лабораторні та клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей із РВІ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 21.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 02.02.2021

## Відомості про авторів:

Воробійова Н. В., PhD аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0001-7610-8067](https://orcid.org/0000-0001-7610-8067)

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8413-027X](https://orcid.org/0000-0002-8413-027X)

## Information about authors:

Vorobiova N. V., PhD student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Воробьева Н. В., PhD аспирант каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Усачева Е. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Childhood diarrheal diseases in developing countries / H. U. Ugboko, O. C. Nwinyi, S. U. Oranusi, J. O. Oyewale. *Heliyon*. 2020. Vol. 6, Iss. 4. e03690. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03690>
- [2] Diarrhea. *UNICEF*: Веб-сайт. URL: <http://www.data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>
- [3] Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region / S. Badur, S. Öztürk, P. Pereira et al. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019. Vol. 15, Iss. 11. P. 2754-2768. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984>
- [4] Clinical and Environmental Surveillance of Rotavirus Common Genotypes Showed High Prevalence of Common P Genotypes in Egypt / W. M. El-Senousy, A. Abu Senna, N. A. Mohsen et al. *Food and environmental virology*. 2020. Vol. 12, Iss. 2. P. 99-117. <https://doi.org/10.1007/s12560-020-09426-0>
- [5] Macro- and microelements determination in children with rotavirus infection / O. I. Smiyan, K. O. Smiyan-Horbunova, A. M. Loboda et al. *Zaporozhye medical journal*. 2018. Vol. 20, Iss. 3, P. 371-374. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130456>

- [6] Rotavirus infection / S. E. Crawford, S. Ramani, J. E. Tate et al. *Nature reviews. Disease primers*. 2017. Vol. 3. P. 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
- [7] The Contributions of Human Mini-Intestines to the Study of Intestinal Physiology and Pathophysiology / H. Yu, N. M. Hasan, J. G. In et al. *Annual review of physiology*. 2017. Vol. 79. P. 291-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105211>
- [8] Das S., Jayaratne R., Barrett K. E. The Role of Ion Transporters in the Pathophysiology of Infectious Diarrhea. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 6, Iss. 1. P. 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.02.009>
- [9] Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management / B. Misselwitz, M. Butter, K. Verbeke et al. *Gut*. 2019. Vol. 68, Iss. 11. P. 2080-2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>
- [10] Мескина Е. Р. Синдром мальабсорбции углеводов у детей с вирусным гастроэнтеритом. *Альманах клинической медицины*. 2015. № 42. С. 79-86. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86>
- [11] Денисюк Н. Б. Мальабсорбция углеводов при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.08. Оренбург, 2010. 20 с.
- [12] Забігайло Ю. Ю. Особливості ротавірусної інфекції, що перебігає з дисахаридною недостатністю, у дітей : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.10. Запоріжжя, 2015. 21 с.
- [13] Незгода І., Науменко О. Перебіг ротавірусної інфекції у дітей з різними варіантами алейного поліморфізму С >Т 13910 гена лактази. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, Iss. 7. P. 566-578. <http://doi.org/10.5281/zenodo.59126>
- [14] Kasirga E. The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2019. Vol. 54, Iss. 3. P. 141-148. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2018.00483>
- [15] Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited / R. G. Heine, F. AlRefaee, P. Bachina et al. *The World Allergy Organization journal*. 2017. Vol. 10, Iss. 1. P. 41. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>

## References

- [1] Ugboko, H. U., Nwinyi, O. C., Oranusi, S. U., & Oyewale, J. O. (2020). Childhood diarrhoeal diseases in developing countries. *Heliyon*, 6(4), e03690. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03690>
- [2] UNICEF. (2020, October). *Diarrhoea*. <http://www.data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>
- [3] Badur, S., Öztürk, S., Pereira, P., AbdelGhany, M., Khalaf, M., Lagoubi, Y., Ozudogru, O., Hanif, K., & Saha, D. (2019). Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 15(11), 2754-2768. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1603984>
- [4] El-Senousy, W. M., Abu Senna, A., Mohsen, N. A., Hasan, S. F., & Sidkey, N. M. (2020). Clinical and Environmental Surveillance of Rotavirus Common Genotypes Showed High Prevalence of Common P Genotypes in Egypt. *Food and environmental virology*, 12(2), 99-117. <https://doi.org/10.1007/s12560-020-09426-0>
- [5] Smiyan, O. I., Smiyan-Horbunova, K. O., Loboda, A. M., Popov, S. V., Bynda, T. P., Vysotsky, I. Yu., Sichnenko, P. I., Petrashenko, V. O., Man'ko, Yu. A., Kosarchuk, V. V., & Gordienko, O. V. (2018). Macro- and microelements determination in children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*, 20(3), 371-374. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.3.130456>
- [6] Crawford, S. E., Ramani, S., Tate, J. E., Parashar, U. D., Svensson, L., Hagbom, M., Franco, M. A., Greenberg, H. B., O'Ryan, M., Kang, G., Desselberger, U., & Estes, M. K. (2017). Rotavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
- [7] Yu, H., Hasan, N. M., In, J. G., Estes, M. K., Kovbasnjuk, O., Zachos, N. C., & Donowitz, M. (2017). The Contributions of Human Mini-Intestines to the Study of Intestinal Physiology and Pathophysiology. *Annual review of physiology*, 79, 291-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105211>
- [8] Das, S., Jayaratne, R., & Barrett, K. E. (2018). The Role of Ion Transporters in the Pathophysiology of Infectious Diarrhea. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 6(1), 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.02.009>
- [9] Misselwitz, B., Butter, M., Verbeke, K., & Fox, M. R. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*, 68(11), 2080-2091. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>
- [10] Meskina, E. R. (2015). Синдром мальабсорбции углеводов у детей с вирусным гастроэнтеритом [Carbohydrate malabsorption syndrome in children with viral gastroenteritis]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, (42), 79-86. [in Russian]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86>
- [11] Denisyuk, N. B. (2010). *Mal'absorbtsiya uglevodov pri rotavirusnoi infektsii u detei rannego vozrasta* [Malabsorption of carbohydrates during rotavirus infection in young children]. Extended abstract of candidate's thesis. Orenburg: Orenburg State Medical Academy. [in Russian].