

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

На правах рукопису

ЗАБІГАЙЛО ЮЛІАНА ЮРІЇВНА

УДК: 616.34-022.7:578.823.91]-06:
616.33/.34-008.83.458.2-008.64]-053.3/.4

ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ З
ДИСАХАРИДАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, У ДІТЕЙ

14.01.10 – педіатрія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Абатуров Олександр Євгенович
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя -2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ З ДИСАХАРИДАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ДІТЕЙ.....	13
1.1. Поширеність та сучасний погляд на патогенез ротавірусної інфекції у дітей.....	13
1.2. Ротавірус-індукована активація неспецифічних механізмів захисту.....	19
1.3. Дисахаридазна недостатність при ротавірусній інфекції.	24
1.4. Клінічні прояви і підходи до лікування ротавірусної інфекції.....	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	39
2.2. Методи дослідження ротавірусної інфекції, що перебігає з дисахаридазною недостатністю у дітей.....	47
2.3. Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	51
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ З ДИСАХАРИДАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, У ДІТЕЙ.....	53
3.1. Значення фекального кальпротектину при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку.....	53
3.2. Динаміка змін вмісту лактоферину при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку.....	57
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНУ ЛАКТАЗИ.....	62

4.1. Клінічні прояви ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гену лактази.....	62
4.2. Вміст фекального кальпротектину у дітей з ротавірусною інфекцією з різними генотипами гену лактази	66
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНА ВІРОГІДНІСТЬ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЯКА ПОТРЕБУЄ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ В СТАЦІОНАРНИХ УМОВАХ.....	70
РОЗДІЛ 6. ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСАХАРИДАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ З РОТАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ.....	81
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	91
ВИСНОВКИ.....	108
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	110
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	111

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BR	-	відносний ризик
KP	-	кальпротектин;
DK	-	діагностичний коефіцієнт
KP	-	кальпротектин
LN	-	лактазна недостатність
LF	-	лактоферин;
RVI	-	ротавірусна інфекція;
PK	-	прогностичний коефіцієнт
IFN	-	інтерферони
<i>LCT</i>	-	ген лактази;
NLR	-	NOD-подібні рецептори
RLR	-	RIG-подібні рецептори
TLR	-	Toll-like receptors

ВСТУП

Актуальність теми

Впродовж останніх десятиріч діагностика та лікування гострих кишкових інфекцій (ГКІ) залишається одним з актуальних завдань інфекційної патології. За світовими статистичними даними, захворюваність на бактеріальні та вірусні діареї різного походження поступається лише гострим респіраторним захворюванням, а в структурі дитячої смертності серед причин інфекційної патології її частка перевищує 30% [32, 81].

В останні роки до 50-80% випадків ГКІ у дітей пов'язують з вірусним ураженням кишечника [44]. Вірусні діареї спричинюють ротавіруси, аденовіруси, каліцівіруси, торовіруси, астровіруси, коронавіруси та інші інфекційні агенти, причому їх перелік постійно зростає. Серед вірус-асоційованих діарей у дітей провідне місце за частотою займає ротавірусна інфекція (РВІ), особливо у дітей раннього віку [113, 116, 174].

Зростання захворюваності на ротавірусну інфекцію (РВІ) в останні роки визначає важливість даної проблеми в педіатричній практиці [47]. Щорік у світі реєструється близько 3 млн. випадків дитячої смертності, 440 тисяч з них припадає на РВІ [4]. В Україні частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі кишкових інфекцій різної етіології складає від 23 до 50%, а серед дітей до 3-х років – перевищує 60% [40].

До три-, п'ятирічного віку всі діти переносять РВІ хоча б один раз [68, 181, 201]. Встановлено, що серед дітей, які хворіють на гострі кишкові та гострі респіраторні вірусні інфекції, позитивні результати обстеження на ротавіруси складають 39,7 та 13,0% відповідно [53].

Більша частина випадків РВІ перебігає в легкій формі, однак при відсутності адекватних лікувальних заходів стан дітей може швидко погіршуватись і призвести до смертельного наслідку [41]. За даними Jacqueline E. Tate та співавт. (2012), РВІ є причиною 453 000 смертей дітей молодшого віку, що складає 5% від усіх летальних випадків [87].

Однією з найвагоміших ланок діарейного синдрому при РВІ є мальабсорбція вуглеводів, що пов'язана з набутою вторинною дисахаридазною недостатністю, яка виникає внаслідок ураження епітеліоцитів проксимальних відділів тонкого кишечника. Нерозщеплені дисахариди залишаються у просвіті кишечника, викликають осмодіарею, а при потраплянні у товстий кишечник зазнають мікробного розкладання з утворенням органічних кислот, які підсилюють перистальтику кишечника [40, 87, 108].

На сьогодні більшість науковців обмежуються лише констатацією наявності дисахаридазної недостатності при РВІ [5, 17, 18], тому ця важлива ланка патогенезу РВІ потребує подальшого поглибленого вивчення.

Останніми роками зростає інтерес дослідників до участі у противірусному захисті протимікробних пептидів, зокрема до одного з компонентів імунної системи макроорганізму - лактоферину (ЛФ), який бере участь в системі неспецифічного гуморального імунітету, регулює функції імунокомпетентних клітин, має антибактеріальні, антивірусні, імуномодулюючі та інші властивості [101, 106]. Проте його значення у противірусному захисті у дітей з РВІ вивчено недостатньо. Уточнення діагностичних можливостей визначення рівнів фекальних маркерів запалення, зокрема кальпротектину, також є актуальним напрямком наукових досліджень [129].

Ефективність використання ферментних препаратів, які містять лактазу, підтверджена роботами зарубіжних і вітчизняних фахівців [20, 110]. В той же час, їх клінічна ефективність в лікуванні дисахаридазної недостатності у дітей з РВІ потребує подальшого дослідження.

Таким чином, актуальність теми обумовлена необхідністю пошуку оптимальних методів діагностики та лікування дисахаридазної недостатності у дітей з РВІ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Профілактика й прогноз несприятливого перебігу інфекційно-запальних захворювань респіраторного й травного тракту у дітей» (державний реєстраційний номер № 0108U011278). Здобувачем особисто підготовлено матеріали для розділів, що присвячені особливостям перебігу ротавірусної інфекції у дітей, стану нативного імунітету при ротавірусній інфекції, а також розроблено таблиці прогнозування тяжкості перебігу РВІ.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей шляхом дослідження особливостей перебігу захворювання, патогенетичних механізмів протиінфекційного вродженого захисту організму, факторів ризику розвитку дисахаридазної недостатності та вивчення клініко-імунологічної ефективності препарату, який містить фермент лактазу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості проявів ротавірусної інфекції у дітей раннього віку.
2. Визначити динаміку концентрації антимікробних пептидів у калі в залежності від вираженості проявів дисахаридазної недостатності при РВІ.
3. Вивчити особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей з різним генотипом гену лактази (*LCT*).
4. Виявити фактори ризику розвитку дисахаридазної недостатності у дітей із ротавірусною інфекцією.
5. Вивчити ефективність та обґрунтувати доцільність застосування препарату, що містить фермент лактазу, при лікуванні дисахаридазної недостатності у дітей із ротавірусною інфекцією.

Об'єкт дослідження: ротавірусна інфекція з дисахаридазною недостатністю у дітей.

Предмет дослідження: клінічний перебіг ротавірусної інфекції, механізми протиінфекційного захисту, фактори ризику розвитку дисахаридазної недостатності, поліморфізм гену лактази, прогнозування необхідності стаціонарного лікування, фармакологічна корекція лактазної недостатності у дітей раннього віку.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, дані фізикального обстеження, оцінка клінічного стану, аналіз крові), загальний аналіз сечі, копрограма) - для оцінки соматичного стану дітей, біохімічні (α -амілаза, загальний білок, глюкоза крові, білірубін, АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, електроліти), експрес-тестування (визначення антигену ротавірусної інфекції у зразках фекалій СІТО TEST ROTA, визначення рН калу), імуноферментні (визначення рівня лактоферину в слині та сироватці крові, фекальний кальпротектин), генетичні (поліформізм гену *LCT*), бактеріологічні (дослідження калу на дисбактеріоз, назоцитограма); методи статистичної обробки (параметричні та непараметричні, кореляційний аналіз, метод послідовного аналізу Вальда).

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено особливості перебігу ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей раннього віку з різними генотипами гену лактази. Доведено, що у дітей з генотипом С/С-13910 гену *LCT* спостерігається більш сприятливий перебіг захворювання, а у дітей, що мають генотип С/Т-13910 гену *LCT*, ротавірусна інфекція має схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, ацетонемічним синдромом.

Доповнені наукові дані про те, що у процесі розвитку ротавірусної інфекції у дітей з дисахаридазною недостатністю відбуваються зміни концентрації антимікробних пептидів: концентрація лактоферину в гострий

період підвищується у 3,4 рази в ротоглотковому секреті та у 1,5-2 рази - у сироватці крові; вміст кальпротектину в калі в гострий період підвищується у 3,9 рази та знижується у 5 разів до періоду реконвалесценції захворювання ($p < 0,05$). Уточнено фактори ризику розвитку тяжкої ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей: наявність харчової алергії, непереносимість молочних продуктів та анемія, захворювання в осінньо-зимовий сезон року, вік дитини від 2 до 4 років, вік матері при народженні дитини від 28 до 36 років.

Доповнені наукові дані про те, що додавання до комплексної терапії ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю препарату, який містить фермент лактазу, супроводжується покращенням клінічного стану дітей раннього віку з РВІ, сприяє відновленню процесів перетравлення та всмоктування (показники копрограми покращилися в середньому у 2,5 рази: від 1,8 до 2,7), впливає на скорочення термінів і дозволяє уникнути необхідності проведення інфузійної терапії (у 56% хворих), підвищує ефективність проведення оральної регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії, дозволяє відмовитись від штучних лікувальних сумішей, а також сприяє продовженню грудного вигодовування дітей під час захворювання.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено і запропоновано новий спосіб діагностики, який дає змогу прогнозувати перебіг РВІ у дітей за допомогою вивчення генотипу гену лактази. Розроблено математичну модель немашинного застосування, що дозволяє розрахувати індивідуальну вірогідність наявності РВІ, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах. Запропоновано використовувати показник концентрації кальпротектину у калі та вмісту лактоферину в ротоглотковому секреті дітей у якості додаткового критерію тяжкості перебігу РВІ. Розроблено рекомендації про включення до схеми лікування РВІ у дітей ферментозамісної терапії у вигляді дотації екзогенної лактази (*Aspergillus oryzae*), що дає змогу підвищити ефективність терапії,

скоротити тривалість основних синдромів захворювання. За результатами дисертаційного дослідження видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 203-2013 «Застосування ферменту лактази в лікуванні ротавірусної інфекції у дітей».

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність Дніпропетровської обласної дитячої клінічної лікарні, Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Запорізької обласної дитячої клінічної лікарні. Теоретичні положення дисертації використовуються при читанні курсу лекцій та проведенні практичних занять на кафедрі факультетської педіатрії та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Автором самостійно проведено патентно-інформативний пошук та узагальнення літературних даних, визначено мету та завдання дослідження, розроблено план проведення дослідження та його загальну методологію. Дисертант особисто провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження дітей, хворих на ротавірусну інфекцію з дисахаридазною недостатністю, а також контрольної групи, виконала забір крові для лабораторних досліджень. Здобувачем проведено дослідження рН калу пацієнтів та відбір матеріалу для імуноферментних, генетичних, бактеріологічних досліджень в динаміці. Дисертант особисто доставляла біологічні середовища з дотриманням правил перевезення біоматеріалів і контролювала вчасне виконання результатів досліджень лабораторіями.

Імуноферментний аналіз виконувався при безпосередній участі дисертанта на базі ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, м. Полтава. Здобувач самостійно сформувала комп'ютерну базу даних, статистично опрацювала і проаналізувала результати досліджень,

написала всі розділи дисертації, сформулювала основні положення, обґрунтувала висновки і практичні рекомендації, оформила дисертацію.

Автор особисто підготувала наукові матеріали до публікації, виступи до конференцій з міжнародною участю, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. У публікаціях, написаних у співавторстві, в тому числі в матеріалах монографії, дисертант забезпечувала відбір й обстеження пацієнтів, аналіз клінічних, інструментальних та імуноморфологічних показників, статистичну обробку матеріалів, підготовку матеріалів до друку.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на X науково-практичній конференції «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя 2012), XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (м. Судак, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (м. Харків, 2014), I науковій сесії Інституту гастроентерології НАМНУ «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (м. Дніпропетровськ, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології та нутриціології» (м. Київ, 2013), XI науково-практичній конференції «Питання імунології в педіатрії» (м. Київ, 2013), науково-практичній конференції «Півстолітній шлях розвитку гастроентерології в Україні. Від науки до практики» (м. Дніпропетровськ, 2014). Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр факультетської педіатрії та медичної генетики, госпітальної педіатрії № 2 та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» 20 листопада 2014 р.

Публікації

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 9 наукових праць, з них 5 статей – у фахових наукових виданнях України, 3 статті – в журналах, включених до міжнародних наукометричних баз, 3 тез в матеріалах наукових конференцій, 1 робота – без співавторів. Видано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України. У складі авторського колективу видано 1 монографію.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ З
ДИСАХАРИДАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, У ДІТЕЙ

1.1. Поширеність та сучасний погляд на патогенез ротавірусної інфекції у дітей

У структурі інфекційної захворюваності дітей, особливо в ранньому дитячому періоді, одне з пріоритетних місць стабільно займають гострі кишкові інфекції [41]. Щорічно у світі реєструється приблизно 1,4 млрд. випадків гострої діареї у дітей перших п'яти років життя. Понад 475 млн. випадків з них припадає на дітей першого року життя [124,134]. В етіологічній структурі гострих гастроентеритів частка вірус-асоційованих інфекцій складає 30-50%. Збудниками діарейних захворювань у 24,0-35,5% випадків є ротавіруси, у 24,1-17,6 – норовіруси, у 19,1% - аденовіруси, у 3,7-8,9% - астровіруси [4, 15, 21, 23, 27, 29, 45, 56, 61, 63, 69].

До три-, п'ятирічного віку всі діти переносять РВІ хоча б один раз [68, 181, 201]. Вірогідно, декілька епізодів РВІ в перші роки життя не є винятком. Встановлено, що вперше перенесена РВІ, як правило, перебігає з більш вираженою тяжкістю, ніж повторні епізоди. Так, частота середньотяжких і тяжких форм діареї зменшується у дітей з повторною РВІ, а її третій епізод найчастіше перебігає безсимптомно [13, 79, 167].

Більша частина випадків РВІ має легку форму, однак при відсутності адекватних лікувальних заходів стан дітей може швидко погіршуватись і закінчитися смертю [41]. На підставі аналізу даних Jacqueline E. Tate і співавт. за 2008 рік [87] встановлено, що РВІ стала причиною 453000 смертей дітей молодшого віку, що склало 5% від усіх летальних випадків. Враховуючи серйозність соціально-медичної проблеми РВІ, з 2008 року

Всесвітня організація охорони здоров'я здійснює координацію Глобальної мережі стеження за РВІ. У листопаді 2013 р. стратегічна консультативна група експертів ВООЗ з імунізації (SAGE) схвалила висновки та рекомендації, зроблені групою з використання протиротавірусної вакцини, і відзначила потенційні можливості використання даної мережі в якості платформи для оцінки ефективності інших вакцин [204].

У Європі з приводу РВІ за медичною допомогою звертається близько 25 млн. пацієнтів перших 5 років життя, з них 2 млн. госпіталізуються. Це істотно знижує якість життя інфікованих дітей та їх батьків, а також призводить до значних економічних витрат [140, 154]. Актуальність вивчення теоретичних та практичних питань щодо РВІ пояснюється також і тим фактом, що ротавіруси - найбільш поширена причина внутрішньолікарняної інфекції, особливо у дітей раннього віку. До 69% нозокоміальних гострих кишкових інфекцій пов'язують з ротавірусами [41]. Високий рівень контагіозності та вірулентності ротавіруса в госпітальних умовах пояснюється високою стійкістю збудника до звичайних дезінфектантів, легкістю передачі через забруднені руки, іграшки, медичний інструментарій, низькою дозою збудника, яка необхідна для інфікування. Інфікуванню дітей сприяє також часте вірусоносійство серед медичного персоналу (до 20% персоналу дитячих медичних закладів виділяють ротавіруси) та інших дітей (25-50% дітей у віці до 24 місяців життя, госпіталізованих з різною патологією, виділяють ротавіруси при відсутності порушень з боку шлунково-кишкового тракту) [33, 38].

Останнім часом активно вивчається участь адаптивної імунної системи в саногенезі РВІ. Проте отримані дані носять розрізнений і часто суперечливий характер. Незважаючи на досягнення в розумінні патогенезу РВІ, багато процесів елімінації вірусного агента, які обумовлені функціонуванням механізмів неспецифічного захисту, залишаються недостатньо вивченими [80].

Ротавіруси належать до родини Reoviridae, роду Rotavirus. На підставі антигенних властивостей і відмінностей амінокислотної послідовності молекули структурного протеїну VP6 ротавіруси розділені на серогрупи (або види) А, В, С, D, Е, F, Н [179, 198]. Патогенними для людини є серогрупи А, В і С. Найчастіше (у 98%) гострий вірусний гастроентерит у людини асоційований з ротавірусами серогрупи А. Дана серогрупа переважно викликає захворювання у дітей до п'ятирічного віку [8, 104]. У дорослих спостерігаються вірусні гастроентерити, викликані ротавірусами серогрупи В (ADRV) [120]. Спалахи гастроентериту, викликані ротавірусами серогрупи С, як правило, носять епізодичний характер і пов'язані з порушеннями санітарно-гігієнічних норм в громадських установах [187].

Геном ротавірусів складається з 11 фрагментів дволанцюгової РНК та 3-х білкових оболонок. Поверхневу оболонку утворюють два білки, які визначають серотипи вірусу (G і Р-типи) і є головними антигенами. Патогенним для людини визначено 11 Р-типів та 10 G-типів ротавірусу [64]. Шість протеїнів є структурними (VP1-VP4 і VP6, VP7), а решта (NSP1-NSP6) - не є структурними протеїнами (табл. 1.1). Ротавірус має тришаровий ікосаедричний капсид, діаметр якого становить приблизно 70-100 нм [100].

Таблиця 1.1

Ротавірусні гени та протеїни [136]

РНК-сегменти	Розмір (кількість пар основ)	Назва протеїну	Молекулярна маса (кДа)	Локалізація	Функція
1	2	3	4	5	6
1	3302	VP1	125	На верхівках ядра	РНК-залежна РНК-полімераза
2	2690	VP2	102	Внутрішній шар ядра	Формує внутрішній шар, стимулює реплікацію, взаємодіє з VP1
3	2591	VP3	88	На верхівках ядра	Фермент РНК копіювання

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5	6
4	2362	VP4	87	Шипи зовнішнього шару	Є шипами зовнішнього шару, взаємодіє з мембраною клітини, визначає серотип Р-типу ротавірусу А, вірулентність, патогенність
5	1611	NSP1	59	Неструктурний	Інгібує імунну відповідь
6	1356	VP6	45	Проміжний шар	Формує проміжний шар, структурний і видоспецифічний антиген
7	1104	NSP3	37	Неструктурний	Підсилює активність вірусної мРНК і синтез клітинних протеїнів
8	1059	NSP2	35	Неструктурний	Зв'язується з оцРНК, проявляє нуклеозидтрифосфатазну, нуклеозиддифосфаткіназну, РНК трифосфатазну активність
9	1062	VP7-1, VP7-2	38 и 34	Поверхневий шар	Глікопротеїн, який формує зовнішній шар, визначає серотип G-типу ротавірусу А
10	751	NSP4	20	Неструктурний	Ентеротоксин
11	667	NSP5, NSP6	22	Неструктурний	Бере участь у формуванні віроплазм

Зовнішня архітектура ротавірусу характеризується ікосаедричною формою, наявністю 60 шипів, організованих протеїном VP4, що

піднімаються над поверхнею віріону на висоту 120 Å, і 132 каналів, мають протяжність до 140 Å і зв'язують ядро віріону із зовнішньою поверхнею [179]. Канали забезпечують дифузію іонів і малих регуляторних молекул у транскрипційно активну зону та вивільнення позитивного ланцюга РНК ((+) оцРНК) з віріона. Канали, залежно від їх розташування в T=13 ікосаедричній решітці, діляться на три типи. Канали I типу розташовані на ікосаедричних вершинах і характеризуються відносно вузькими порами, в той час як канали II типу розташовані у квазі-шостому положенні недалеко від каналів I типу, а канали III типу розташовані у квазі-шостому положенні поблизу до ікосаедричної осі третього порядку і відрізняються порами великих розмірів. Шипи локалізовані по краях пор каналів II типу [192, 193, 194].

Основним компонентом внутрішнього шару віріонного капсиду є протеїн VP2. 120 молекул VP2 оточує 11 геномних сегментів дцРНК (від ~ 700 до ~ 3100 пар нуклеотидів) ротавірусу й 11 або 12 копій двох невеликих білків: вірусної РНК-залежної РНК-полімерази VP1 і ферменту копіювання РНК VP3. Протеїни VP1, VP2, VP3 і дцРНК утворюють ядро віріона. Зовні ядро оточують молекули протеїну VP6. Ядро в шарі протеїнів VP6 представляє так звану двошарову частинку - "double-layered particles" (DLP). Саме DLP, після скидання віріоном зовнішнього капсидного шару, проникають у клітину [100, 119]. Протеїн VP6 є єдиним компонентом проміжного шару. Зовнішній протеїновий шар віріона складається з 260 тримерів вірусного глікопротеїну VP7. Віріон з трьома шарами називають тришаровою часткою (triple-layered particles - TLP). Із зовнішнього боку до шару VP7 у вигляді шипів прикріплено 60 молекул протеїну VP4. Розщеплення шипів VP4 протеазами супроводжується появою двох поліпептидів VP8 і VP5. Протеїн VP8 являє собою кулясту голову шипа, а VP5 утворює стебло і підставу шипа [137, 168, 176].

Розвиток діареї при ротавірусній інфекції. Ротавірусна хвороба як гостре інфекційне захворювання, яке викликається патогенними ротавірусами та проявляється ентеритом, блювотою, вираженими

симптомами інтоксикації, короткочасною лихоманкою, характерними змінами слизової оболонки ротоглотки, а у дітей і носа [47, 75, 82].

Ротавірусна інфекція - висококонтагіозне захворювання, яке має характерний циклічний перебіг епідемічного процесу. Для цієї хвороби властива зимово-весняна сезонність (січень – лютий місяці) [28].

Відносно виникнення діареї при РВІ до останнього часу домінувало уявлення про те, що РВІ супроводжується втратою значної частини зрілих ентероцитів тонкого кишечника. Ці патологічні зміни індукують переміщення клітин крипт на поверхню ворсинок і обумовлюють зниження активності як пристінкового травлення, так і всмоктування поживних речовин у кишечнику, тим самим створюючи морфологічну основу розвитку мальабсорбції. Проте дана гіпотеза була спростована безліччю робіт різних груп дослідників [153, 154]. Виявилось, що морфологічні ознаки пошкодження епітелію тонкого кишечника при РВІ мінімальні, можливе виникнення ішемії ворсинок внаслідок вивільнення інфікованими ентероцитами вазоактивних агентів у деяких випадках. Але дія ротавірусу або його протеїнів викликає виражені функціональні ушкодження ентероцитів [170].

Основною причиною розвитку ротавірус-індукованої діареї вважають вірус-асоційовану дисфункцію молекулярних механізмів абсорбції і секреції, у зв'язку з чим ротавірус-індукована діарея може проявлятися без істотних морфологічних ознак ураження ентероцитів і запалення слизової оболонки кишечника [154].

Отже, аналіз оглядової літературної інформації дає підставу зробити висновок, що дослідження клініко-патогенетичних особливостей РВІ у дітей є достатньо актуальним і вимагає подальших наукових пошуків. Це обумовлено значним зростанням поширеності ротавірусних гастроентеритів у дитячому віці, погіршенням якості життя маленьких пацієнтів, розвитком вторинної дисахаридазної недостатності та подальшим порушенням процесів росту та розвитку дитини, невідворотністю розвитку та прогресування

патологічних змін в кишечнику за умов відсутності специфічного лікування, недостатньою ефективністю існуючих лікувально-профілактичних заходів.

1.2. Ротавірус-індукована активація неспецифічних механізмів захисту

У розпізнаванні патоген-асоційованих молекулярних структур (PAMP) вірусів беруть участь кілька типів образ-розпізнавальних рецепторів: Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори (NLR) і RIG-подібні рецептори (RLR) [3, 205]. Основними сенсорами неспецифічної системи захисту PAMP ротавірусів є TLR і RLR. Рецептори TLR3 і RLR розпізнають молекули дцРНК, а TLR7 і TLR8 - оцРНК. Сигнал збудження з ендосомних TLR7, TLR8 передається за допомогою адаптерної молекули MyD88, з TLR3 - за допомогою адаптерної молекули TRIF, з RLR - за допомогою адаптерної молекули IPS-1/MAVS. Ліганд-опосередкована активація обох TLR- і RLR-асоційованих сигнальних шляхів приводить до активації факторів транскрипції NF-κB, IRF, мітоген-активованих протеїнкіназ, які індуюють транскрипцію прозапальних, противірусних генів та генів, які кодують антимікробні пептиди [148, 162]. Так, у дітей спостерігається достовірне підвищення рівня концентрації IFN-α до другої доби перебігу ротавірусної інфекції [173].

Ротавірусні нуклеїнові кислоти можуть бути розпізнані мембранозв'язаними TLR і цитоплазматичними RLR епітеліоцитів тонкого кишечника. Збудження TLR3 приводить до активації адаптерної молекули TRIF, яка індує сигнальні шляхи, фосфорилує фактори транскрипції IRF3 і NF-κB [185]. Активація RLR супроводжується порушенням адаптерної молекули IPS-1, яка рекрутує компоненти сигнального комплексу і також обумовлює транслокацію IRF3 і NF-κB в ядро клітини, де вони зв'язуються з промотором IFN-β гену разом із c-Jun/ATF-2, формують енхансесому та ініціюють транскрипцію мРНК IFN-β. IFN-β індує синтез фактора

транскрипції IRF7, який збуджує синтез IFN- α генів. Інтерферон-індуцибельна протеїнкіназа, що активується дцРНК (PKR), взаємодіє з дцРНК ротавірусу, фосфорилує сериновий залишок у 51 положенні молекули фактора ініціації трансляції eIF2 α і перешкоджає ініціації трансляції. Представниками TLR, які беруть участь у рекогніції PAMP ротавірусів, були ідентифіковані TLR3, TLR7 [185].

У клітинах кишкового епітелію в гострий період захворювання різко підвищується рівень експресії TLR3, але не TLR7 і RLR. Цілком імовірно, що посилення експресії TLR3 ентероцитами носить протективний характер. На підставі дослідження біопсій слизової оболонки дванадцятипалої кишки було встановлено, що у дітей старше 5-річного віку спостерігається достовірно вищий рівень експресії TLR3, який корелював з підвищеною резистентністю до ротавірусної інфекції [94]. Збудження TLR3 супроводжується посиленням продукції інтерферонів і хемокінів. Зокрема, при ротавірусній інфекції посилюється TRIF-залежна продукція хемокінів CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10 і CXCL8/IL-8, які рекрутують імунокомпетентні ефektorні клітини в локус ураженого епітелію, обумовлюючи елімінацію вірусних агентів. Максимальний рівень продукції CCL5/RANTES, CXCL10/IP-10 і CXCL8/IL-8 ротавірус-інфікованими клітинами спостерігається з 24 до 48 години з моменту інфікування [172]. У той же час інфікування HT-29 клітин ротавірусом не супроводжується посиленням продукції TNF- α , IL-1 α , IL-1 β [131].

Основними компонентами механізму внутрішньоклітинного розпізнавання ротавірусних РНК є RLR - RIG-I, MDA5. Встановлено, що дцРНК, в порівнянні з іншими формами нуклеїнових кислот - оцРНК і ДНК, є значно потужнішим індуктором механізмів інтерферонової відповіді [102, 105, 186, 200, 205].

Інтерферони (IFN) I і III типів відіграють визначальну роль в противірусному захисті організму. IFN I типу реалізують свою дію, збуджуючи гетеродімерний рецепторний комплекс IFNAR, що активує

Jak/STAT сигнальний шлях і експресію ISG, які забезпечують противірусний захист [188]. Сімейство IFN III типу складається з трьох представників: IFN- λ 1/IL29, IFN- λ 2/IL28A і IFN- λ 3/IL28B, які зв'язуються з гетеродімерним рецептором IL28R, утвореним IL28R α і IL10R β ланцюгами. У той час як рецептори типу I IFN присутні на більшості, якщо не на всіх ядерних клітинах, функціональні рецептори IFN III типу переважно експресуються на епітеліальних клітинах [142]. Низький рівень відповіді епітеліоцитів кишечника на дію IFN I типу обумовлений лімітованою експресією IFNAR. Тому IFN I типу як ендогенно, так і екзогенно введений практично не впливає на перебіг ротавірусної інфекції [184].

Встановлено, що епітелій тонкого кишечника у відповідь на ротавірусну інтервенцію в більшій мірі продукує IFN- λ , ніж IFN I типу [142]. Причому IFNAR1-дефіцитні миші не проявляють підвищеної чутливості до ротавірусу, а миші, позбавлені рецепторів до IFN- λ , високочутливі до ротавірусної інфекції. Продукція IFN- λ та експресія ISG15 в умовах високої вірусної реплікації не залежить від активності TLR3/TRIF-асоційованих сигнальних шляхів, а, ймовірно, обумовлена збудженням RLR [142, 94]. Продукція IFN- λ здійснюється STAT1-залежним механізмом, оскільки реплікація ротавірусів значно вища у STAT1-дефіцитних, у порівнянні з IFNAR1-дефіцитними мишами. Внесок IFN- λ , який продукується епітеліоцитами слизової оболонки кишечника, у противірусний захист не може бути компенсований дією IFN- α/β [94, 143]. Однак не можна недооцінювати дію IFN I типу. З активністю їхньої продукції пов'язані клональна експансія CD8⁺ Т-клітин, розвиток гуморального імунітету [111].

Таким чином, 11 дцРНК й 11 мРНК ротавірусу, збуджуючи TLR3, TLR7, RIG-I, MDA, індукують інтерферонову відповідь. Однак ротавірус-інфіковані клітини, як правило, продукують IFN у відносно невеликих обсягах [143]. Основна противірусна активність неспецифічних механізмів захисту при ротавірусній інфекції обумовлена переважно ефектами IFN- λ . Низький рівень експресії рецепторів IFN I типу ентероцитами лежить в

основі неефективності терапії препаратами інтерферону. Збудження ентероцитів призводить до продукції хемокінів та інтерлейкінів, вплив яких предетермінує умови специфічної імунної відповіді.

Інфікування ротавірусом імуноцитів змінює спектр продукованих цитокінів, обумовлюючи розвиток запального процесу. Так, встановлено, що інфіковані ротавірусом макрофаги продукують хемокін CXCL2/MIP2, який індукує хемотаксис нейтрофілів у зону ураження [37, 155].

Ротавірусний протеїн NSP4 викликає експресію індукцибельної синтази монооксиду азоту (iNOS) в макрофагах. Продемонстровано, що під час ротавірусної інфекції, як мінімум протягом перших 5 днів захворювання, спостерігається посилення експресії мРНК iNOS, яка супроводжується генерацією монооксиду азоту в регіоні клубової кишки, але не в дванадцятипалій кишці [145].

Роль антимікробних пептидів у протівірусному захисті. Останніми роками зріс інтерес дослідників до участі у протівірусному захисті протимікробних пептидів, зокрема до одного з компонентів імунної системи макроорганізму – лактоферину (ЛФ), що бере участь в системі неспецифічного гуморального імунітету, регулює функції імунокомпетентних клітин, має антибактеріальні, антивірусні, імуномодельючі та інші каталітичні властивості. Також інтереси вчених спрямовані на вивчення діагностичних можливостей фекальних маркерів запалення, зокрема кальпротектину (КП).

Кальпротектин - маркер запалення слизової шлунково-кишкового тракту. Являє собою основний білок цитозола, зв'язуючий кальцій і цинк, продукується поліморфноядерними нейтрофілами, моноцитами і плоским епітелієм, окрім епітелію шкіри [31,2]. Після зв'язування з кальцієм стає стійким до розщеплення під дією лейкоцитарних і мікробних ферментів. Конкуруючи з різними ферментами за обмежену кількість цинку, КП здатний інгібувати достатньо цинк-залежних ферментів і вбивати мікроорганізми, викликати апоптоз, проявляє хемотаксичну активність. Стійкий до

ферментного розщеплення, стабільний у калі протягом 7 днів при кімнатній температурі. Концентрація КП досягає максимальних значень у пацієнтів з поєднаним ураженням товстої і клубової кишки і тотальним ураженням шлунково-кишкового тракту [31]. Професор Т.І. Долгих (2013 р.) зазначає, що в останній період у місті Омськ педіатрами спільно з інфекціоністами проводиться обстеження дітей, які перенесли кишкові інфекції (ешеріхіоз, ротавірусну інфекцію та ін); при цьому, згідно з результатами досліджень, відзначалося перевищення показника КП у 72,3% випадків [31]. Таким чином, науковці дійшли висновку, що використання неінвазивного методу визначення фекального біомаркера КП розширює діагностичні можливості і дозволяє оптимізувати лікування дітей з гострою кишковою інфекцією.

Кальпротектин має бактеріостатичну, противірусну та фунгіцидну дію. Антибактеріальна ефективність КП порівняна з активністю антибактеріальних лікарських засобів. Бактеріостатичну та фунгіцидну дію КП пов'язують із здатністю зв'язувати іони цинку і тим самим обмежувати споживання цинку мікроорганізмами [2].

В останні роки поширився інтерес до вивчення КП як маркера запалення при ЛН у дітей раннього віку. Аналіз наукових даних показав актуальність і в той же час недостатню вивченість цього питання. Отримані дані або стосувалися і дітей, і дорослих загалом, або мали опосередкований характер [96]. Так, дослідження КП в калі дітей перших місяців життя з кишковою колікою і без неї показало підвищений рівень КП в усіх дітей (у контрольній групі 197 ± 46 мкг/г при нормі у дорослих - до 50 мкг/г), що побічно підтверджує наявність слабкого ступеня запалення слизової оболонки кишечника в цьому віці [114]. Однак у немовлят з кишковою колікою рівень КП виявився вищим у 2 рази, ніж у контрольній групі (413 ± 71 мкг/г, $p=0,042$). Рівень КП у дітей з порушенням стану слизової оболонки кишечника виявився вище в порівнянні з групою абсолютно здорових дітей. Тому неінвазивне визначення фекального КП у дітей раннього віку має наукову доцільність, зміни рівнів КП можуть бути маркером інтенсивності

запалення слизової оболонки кишечника, наявності ЛН у дітей з РВІ [114, 96].

Особливу роль в неспецифічному захисті як респіраторного, так і кишкового тракту відіграє металозв'язуючий протеїн - ЛФ [135]. Лактоферин був ідентифікований у 1939 році в коров'ячому молоці, у 1960 році – в жіночому молоці, а в подальшому – в усіх екскретах екзокринних залоз [203].

Вважають, що ЛФ, зв'язуючись з вірусними структурними поліпептидами або з їх клітинними рецепторами макроорганізму, просторово роз'єднує інфекційний агент і рецептор [98]. Лактоферин чинить інгібуючу дію і на ротавіруси, а також на ВІЛ, віруси гепатиту В, С, цитомегаловіруси [99,199]. Показано, що апо-ЛФ (збіднений залізом ЛФ) і голо-ЛФ (насичений залізом ЛФ) коров'ячого молока інгібують реплікацію ротавірусу [146]. Зміни вмісту ЛФ в ротоглотковому секреті і сироватці крові, що відбуваються під час ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, в науковій літературі практично не висвітлені.

Таким чином, недостають вивченими залишаються питання ролі антимікробних пептидів у процесі розвитку ротавірусної інфекції у дітей з дисахаридазною недостатністю. Отже, актуальність досліджень, спрямованих на вивчення концентрації фекального кальпротектину, лактоферину ротоглоткової рідини і сироватки крові, не викликає сумніву.

1.3. Дисахаридазна недостатність при ротавірусній інфекції

Однією з найвагоміших ланок діарейного синдрому при РВІ є мальабсорбція вуглеводів, пов'язана з набутою вторинною дисахаридазною недостатністю, що виникає внаслідок ураження епітеліоцитів проксимальних відділів тонкого кишечника. Нерозщеплені дисахариди лишаються у просвіті кишечника, викликають осмодіарею, а при потраплянні в товстий кишечник зазнають мікробного розкладання з утворенням органічних кислот, які підсилюють перистальтику кишечника [20, 85].

На сьогодні в науковій літературі присутні дані про наявність дисахаридазної недостатності при ротавірусній інфекції [74]. Однак ця важлива ланка патогенезу ротавірусної інфекції досконало не вивчена.

Практично всі вуглеводи в кишечнику всмоктуються у вигляді моносахаридів (глюкози, фруктози, галактози), які є продуктами гідролізу дисахаридних структур і великих вуглеводних сполук. Сахароза під дією сахарази розпадається до глюкози і фруктози. Молочний цукор – лактоза, гідролізується в тонкому кишечнику до глюкози і галактози. Каталізує цей процес фермент лактаза. Активність лактази в кишечнику нижче інших дисахаридаз, тому зменшення її активності стає помітним для організму в першу чергу [71].

Лактоза (молочний цукор) - дисахарид, що складається з глюкози і галактози, на частку якого припадає 85% від загальної кількості вуглеводів молока (приблизно 12 г лактози у 250 мл коров'ячого молока). Лактоза міститься не тільки в молоці, але і додається при приготуванні інших продуктів харчування («прихована лактоза») [84]. Джерелами прихованої лактози є хліб і хлібопродукти (випічка, тістечка), кукурудзяні та пшеничні пластівці, супи швидкого приготування, чіпси, маргарин, готові м'ясні страви, за винятком кошерного м'яса, більшість приправ, цукерок, суміші для приготування млинців, бісквітів, печива тощо.

Лактоза додається в корм тварин і продукти харчування людини. Деякі напої для сніданку, порошки та продукти для схуднення можуть містити стільки ж лактози, скільки і молоко [161]. У травному тракті лактоза розщеплюється лактазою, що виробляється ентероцитами. Здатність розщеплювати лактозу - важлива умова виживання новонароджених всіх ссавців, за винятком ластоногих (морських левів і моржів). Приблизно 40% енергетичної потреби у грудних дітей забезпечується лактозою. Лактоза сприяє всмоктуванню іонів кальцію і знижує рН у товстому кишечнику. β -лактоза, яка міститься в жіночому молоці, перетравлюється в кишечнику повільніше, ніж α -лактоза, наявність якої характерна для коров'ячого молока.

Внаслідок цього вона у великих кількостях надходить в тонкий і, частково, в товстий кишечник у нерозщепленому вигляді, де служить субстратом для кишкових біфідо- і лактобактерій [84]. Нині розрізняють кілька фенотипів метаболізму лактози: лактазну персистенцію, яка характеризується збереженням високої активності ферменту лактази у людини в зрілому віці; гіполактазію або ЛН, яка може бути обумовлена фізіологічним віковим зниженням активності лактази або дефіцитом лактази за рахунок різних патологічних процесів травного тракту; мальабсорбцію лактози, в основі якої лежить неефективність її всмоктування; мальдігестію лактози, обумовлену порушенням ферментації лактози; непереносимість лактози [150, 151]. Порушення метаболізму лактози призводить до несприятливих наслідків для стану здоров'я людини. Перебіг РВІ та тяжкість дисахаридазної недостатності, яка виникає при цьому, напряду залежить від фенотипу метаболізму лактози у дитини.

Лактаза (повна назва - лактаза-флоризин гідролаза, LPH, Е.С. 3.2.1.108) являє собою димер 320 кДа, одна молекула якого складається з 1059 амінокислотних залишків, і є єдиним ферментом в організмі людини, що розщеплює молочний цукор лактозу [77]. Лактаза також має флоризин-гідролазну, глікозилцерамідазну і β -галактозидазну активність, у зв'язку з чим вона бере участь у розщепленні гліколіпідів. Лактаза - фермент мембранного травлення [152]. Відповідальними за синтез цього ензиму є ентероцити тонкого кишечника, ступінь диференціювання яких корелює з рівнем транскрипції гену лактази [127]. Сукупність мікрворсинок на поверхні ентероцитів утворює покреслену облямівку з добре розвиненим глікокаліксом. Лактаза, яка розщеплює дисахарид лактозу до двох мономерів - глюкози і галактози, утримується глікокаліксом у безпосередній близькості від клітинної мембрани епітеліоцитів кишечника, підвищуючи тим самим ефективність всмоктування кінцевих продуктів розпаду [169].

Лактаза щіткової кайми, в порівнянні з іншими дисахаридазами, розташована значно ближче до вершини ворсин, особливо в дванадцятипалій

кишці. Цим обумовлено більш часте виникнення вторинної ЛН при пошкодженні слизової будь-якої етіології в порівнянні з дефіцитом інших ферментів [84,159]. Максимальна активність лактази відзначена в дистальних відділах тонкої кишки. Дитина грудного віку отримує надмірну кількість лактози, навіть у здорових дітей вона розщеплюється неповністю [17, 59].

Сучасні положення про генотип гену лактази. Розкриття генома ротавірусу дозволило виявити, що РНК ротавірусу складається з 2 ниток і має 11 сегментів, які кодують 6 структурних (VP17, VP4, VP6 та VP7) і неструктурних (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5) білків [156]. Доведено, що саме білок NSP4 є специфічним для вірусу ентеротоксином, здатним викликати секреторну діарею подібно до бактеріальних токсинів холерного вібріона. Зниження в просвіті кишечника дисахаридазної активності, індуковане РВІ, більшою мірою обумовлене не загибеллю зрілих ентероцитів внаслідок реплікації вірусів або вірус-індукованого апоптозу, як це вважалося раніше, а блокадою функціонування деяких транспортних протеїнів щіткової кайми ентероцита основним діючим чинником патогенезу — ентеротоксином ротавірусу NSP4 [153, 175]. Зокрема, ротавірус інгібує функціональну активність SGLT1 (strong inhibition of both Na (+)-d-glucose) залежного симпорта Na⁺D-глюкози навіть за відсутності пошкодження ентероцитів, що зумовлює зниження всмоктування глюкози і реабсорбції води з кишкового люмена. Інгібіція симпорта Na⁺D-глюкози зумовлена дією неструктурного протеїну 4 (NSP4) ротавірусу [154]. NSP4 обумовлює порушення щільних контактів клітин, що супроводжується збільшенням парацелюлярної проникності і посиленням відтоку води з міжклітинного простору в люмен кишечника [165].

Відомо, що дисахаридазна недостатність, яка спостерігається при РВІ, переважно обумовлена дефіцитом лактази-флоризин гідролази (EC 3.2.1.23–62), яка гідролізує лактозу і є ферментом, що пов'язаний з апікальною поверхнею щіткової кайми ентероцитів. У ранній період захворювання ЛН обумовлена не ротавірус-індукованою загибеллю ентероцитів, не

порушенням синтезу ферменту, а пригніченням активності його вивільнення з ентероцитів. Вивільнення лактази-флоризин гідролази інгібоване протеїном NSP4 [97]. Таким чином, ЛН — це закономірний прояв РВІ. Тригером, що індукує розвиток і діареї, і ЛН протягом РВІ, є протеїн NSP4 [175].

Лактазна недостатність - широко розповсюджена патологія, пов'язана з неповним розщепленням лактози (молочного цукру) в тонкій кишці ферментом лактазою. Непереносимість лактози вперше описав Гіппократ близько 400 років до нашої ери, але тільки в останні 50 років стали визнаватися її клінічні прояви [5, 11, 43, 158].

Згідно з існуючими класифікаціями, розрізняють первинний і вторинний варіанти ЛН [60]. Симптоматика обох варіантів даного патологічного стану подібна і розрізняється лише термінами розвитку початкових проявів. При цьому враховується як вираженість і тривалість розвитку ферментної недостатності, так і її походження.

За синтез лактази відповідальний ген *LCT* (MIM 603202), у людини представлений однією копією, яка локалізується в довгому плечі другої хромосоми 2 (q21.3). Ген *LCT* складається із 17 екзонів, що кодують послідовність із 1927 амінокислот [132, 158].

Вивчення варіацій ДНК-послідовності кодуючих регіонів цього гену не виявило кореляції з толерантністю до лактози у дорослих. Подальші дослідження встановили, що рівень транскрипції гену лактази контролюється розташованим поруч *cis*-регуляторним елементом MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6) [189]. Незабаром були виявлені два основних варіанти поліморфізму енхансера MCM6, які повністю асоціювалися з біохімічно верифікованою непереносимістю лактози [141]. Один з них являє собою заміну цитозину на тимідин в положенні -13910, приблизно за 14 kb від локусу *LCT*, що сприяє збереженню продукції лактази протягом життя. Точний молекулярний механізм збереження лактазної активності невідомий. Припускають, що даний поліморфізм сприяє зв'язуванню чинників, які підсилюють транскрипцію гену лактази, з

регуляторною зоною 13000 до 14030 пар основ перед *LCT*. Другий поліморфізм картирований на 8 kb ближче до теломерної ділянки хромосоми - в положенні -22018; він характеризується заміною гуаніну на аденін і, меншою мірою, асоціюється з толерантністю до лактози у дорослих [197, 183]. Продемонстровано, що у дорослих з генотипом T-13910/A-22018 рівень транскрипції лактазної мРНК на порядок вище, ніж в осіб з генотипом C-13910/G-22018. Гетерозиготний варіант C/T-13910 G/A-22018 характеризувався проміжним значенням лактазної активності у дорослих, що дозволяє припустити у них підвищений ризик втрати лактазної активності при захворюваннях кишечника або інших провокуючих чинниках [183]. Оскільки поліморфізм C/T-13910 продемонстрував більш виражену кореляцію з ЛН у дорослих в порівнянні з G/A-22018, у клінічній практиці його визначення частіше використовують. Розрізняють варіанти генотипу: C/C-13910, асоційований зі зниженням продукції лактази; C/T-13910, асоційований з помірним збереженням продукції лактази; T/T-13910, асоційований з тривалим збереженням продукції лактази. У дорослих пацієнтів з генотипом T/T-13910 активність лактази в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з генотипом C/C-13910 [183]. У дослідженнях, проведених у північних регіонах Індії, була продемонстрована важливість визначення варіанту мононуклеотидного поліморфізму G/A-22018 для поліпшення діагнозу первинної ЛН [115]. У той же час автори відзначили у гомозиготних дітей G/G-22018 толерантність до невеликих порцій молока без значних змін клінічних симптомів у порівнянні з G/A-22018 і A/A-22018 генотипами.

В даний час крім SNP, асоційованих з лактазною персистенцією гену *LCT*-T-13910 і G-22018, які зустрічаються в європейських популяціях, визначено такі SNP гену *LCT*, як C-14010, G-14009, G-13907 і G-13915, переважно поширені в скотарських популяціях Африки та Аравійського півострова [132].

Враховуючи, що лактазна персистенція є домінантною ознакою, зниження продукції лактази після періоду грудного дитинства відзначається тільки у гомозигот дикого типу [141].

Первинна лактазна недостатність. Первинна ЛН обумовлена наявністю дикого генотипу гену *LCT*. Більшість людей (близько 4 мільярдів осіб), крім білих північних європейців і деяких інших етнічних груп (наприклад, бедуїнів та африканських племен, що займаються тваринництвом), характеризуються первинною гіполактазією, у зв'язку з тим, що у них протягом перших років життя втрачається 75% -90% активності лактази. ЛН можна вважати хворобою цивілізації, розвиток якої обумовлений додаванням в дієту молочних продуктів харчування в нелактотрофний період життя людини. Найбільшу значущість проблема має для дітей раннього віку, оскільки в цей віковий період молочні продукти є переважаючими в раціоні харчування [49, 76, 84, 86, 100, 150, 152]. Частота ЛН коливається в популяції від 5 до 100%, рідше зустрічається у жителів Англії, частіше у басків - понад 90%, у Росії – майже у 15% дорослого населення. У віці від 2 до 10 років ЛН спостерігається у 6-15% американців і жителів Північної Європи, 18-24% жителів Мексики, 25-60% південних африканців, 10-25% китайців і японців, 30% і більше - у жителів Перу. У Сибіру і на Далекому Сході деколи до 90% дітей до року мають ознаки непереносимості лактози [84].

Вторинна лактазна недостатність. ЛН може бути обумовлена не тільки поліморфізмом регуляторного елемента MCM6 (первинна), але й незрілістю кишкового епітелію (транзиторна, зустрічається у недоношених дітей і супроводжується зниженою активністю лактази) або пошкодженням кайомчастих ентероцитів внаслідок інфекцій, або іншої набутої патології (вторинна) [77, 169].

Якщо нерозщеплена лактоза досягає люмену товстого кишечника, вона під впливом ферментів бактерій розщеплюється і стає живильним середовищем для молочнокислих бактерій. Однак зброджування лактози проходить з утворенням водню (H_2), вуглекислого газу (CO_2), метану (CH_4)

та інших метаболітів [84]. Ступінь підвищення концентрації водню, метану або міченого CO₂ у видихуваному повітрі є основою для діагностики ЛН [158, 159]. Зброджування лактози в люмен товстого кишечника супроводжується утворенням таких метаболітів, як коротколанцюгові жирні кислоти, ацетальдегід, бутан 2,3 діол, диметилловий гліоксаль (діацетил), етанол, форміат, метан, пропан 1,3 діол, індол, скатол, а також пептидні і білкові токсини. Ці токсини реалізують свою дію в нервовій системі, м'язах серця та інших систем, в клітинах імунної системи. Лактоза і галактоза при всмоктуванні в кровоносне русло також можуть здійснювати токсичну дію [183]. Збільшення осмотичного тиску за рахунок продуктів зброджування лактози індукує розвиток діареї. Але існує ймовірність того, що в розвитку лактозо-індукованої діареї бере участь і невизначений сигнальний механізм, що регулює інтрацелюлярну проникність епітелію слизової оболонки кишечника. Представляє інтерес той факт, що харчова лактоза в більшій мірі сприяє росту біфідобактерій у товстому кишечнику в осіб з генотипом С/С-13910, ніж у осіб з генотипом С/Т-13910 і Т/Т-13910 [183, 122].

До особливостей перебігу гострої діареї, що спричинена ротавірусом, у дітей ранньої вікової групи належить досить часте залучення в процес тканин кишечника, чим з певною вірогідністю і пояснюють настільки частий феномен дисахаридазної недостатності. В той же час, корекція лактазної недостатності, безумовно, необхідна в комплексі лікування гострих інфекційних діарей [30].

Руйнування ферментативно активних ентероцитів мікроборсин тонкої кишки збудниками гострих кишкових інфекцій або їх токсинами призводить до розвитку вже згаданої вище дисахаридазної недостатності. Нерозщеплена, осмотично активна лактоза накопичується в просвіті кишечника й утримує там рідину, сприяючи розвитку діареї, утворенню великої кількості газу, появі спастичних болів у животі і тим самим визначаючи важкість перебігу РВІ у дитини [30]. Дослідження, які у 2012 році провели С.В. Халиуллина,

В.А. Анохин, И.А. Гутор і співавт., дозволили ще раз підтвердити факт розвитку лактазної недостатності при РВІ.

Таким чином, вивчення генів, що кодують метаболізм лактози у хворих з ротавірусним гастроентеритом, представляє значний інтерес для дослідників у зв'язку з можливістю використовувати ці дослідження для прогнозування розвитку і тяжкості дисахаридазної недостатності у дітей з РВІ.

1.4. Клінічні прояви і підходи до лікування ротавірусної інфекції

Клінічні прояви РВІ неспецифічні. Основними клінічними синдромами РВІ, які виникають майже одночасно, є інтоксикація та диспепсія. Однак першою ознакою РВІ є фебрильна і висока лихоманка, яка передуює появі діареї. Середня тривалість лихоманки становить 3-4 доби. Більшість випадків РВІ перебігають у середньоважкій формі. Важкий перебіг спостерігається у 2-5% хворих, переважно у 2-3-річних дітей. Тяжкість РВІ визначають синдроми токсикозу і/або ексикозу. Важкий перебіг захворювання супроводжується недостатньою продукцією IFN- γ , IFN- α , IL-1 α , IL-1 β [6,75]. Інтоксикаційний синдром характеризується лихоманкою, зниженням або відсутністю апетиту (75-88%), ірирацією і невмотивованим плачем, особливо у дітей першого року життя (81-96%), появою почуття загальної слабкості, гіподинамією (82-90%), блідістю шкірних покривів (53-69%). Диспепсичний синдром проявляється в більшості випадків у вигляді гастроентериту і в 2-5% - гастроентероколіту [25, 33]. Постійними симптомами РВІ є блювота (83-97%), яка приблизно у третини пацієнтів носить багаторазовий характер, і діарея. Діарея характеризується збільшенням частоти актів дефекації від 3 разів (25%) до 20 і більше разів на добу (75%). Випорожнення рясні, з домішкою великого обсягу вільної води, зелені і неперетравленої їжі, як правило, без слизу і крові. РВІ не властива наявність дистального коліту, гемоколіту. Діарея в 50-60% супроводжується больовим синдромом і в 30-

40% перебігає з ознаками метеоризму [38, 58]. Біль локалізується переважно у верхній половині живота. Багаторазова блювота і діарея приблизно у 40% хворих призводять до розвитку ексікозу, як правило, за ізотонічним типом. Практично у половини хворих тяжкість стану обумовлена ацетонемічним синдромом [65, 66, 67, 73, 80].

У хворих з РВІ в 7-35% випадків зустрічається респіраторний синдром. Катаральний синдром відзначається з перших днів захворювання і приблизно у 30% передує діареї [68,73]. Тривалість катарального синдрому в середньому становить 3-4 доби. Хворі скаржаться на нежить, закладеність носа, сухий кашель, у них відзначається гіперемія і зернистість слизової оболонки верхніх відділів респіраторного тракту. Вважають, що даний синдром може бути обумовлений як безпосередньою дією ротавірусу на слизову оболонку респіраторного тракту, так і впливом респіраторно-тропного вірусного агента, який інфікує організм дитини спільно з ротавірусом [68].

Ротавірусна інфекція може протікати з різним ступенем тяжкості. Легка форма РВІ характеризується гострим початком. У більшості дітей температура тіла підвищується в межах субфебрильних значень протягом одного, рідше двох днів. У 12-20% хворих з легкою формою РВІ відсутня лихоманка. Блювота виникає в перший день хвороби, повторюючись кілька разів на добу. Через кілька годин, а іноді одночасно з блювотою, частішають випорожнення до 2-3 разів на добу; окремі порції випорожнень - з домішкою вільної води. Тривалість захворювання в середньому становить 4-5 діб [34, 35]. При середньотяжкій формі характерна фебрильна лихоманка. Зазвичай, блювота багаторазова і передує появі діареї. Характерні блідість шкірних покривів, млявість, спрага. Випорожнення з першого дня з частотою до 8-16 разів на добу, розріджені, кашкоподібні в першу добу хвороби, потім стають рясними і водянистими. Тривалість періоду водянистої діареї - 1-3 дні. У період зворотного розвитку симптомів, як правило, спочатку зникає блювота, нормалізується температура тіла, втрачається водянистий характер

випорожнень, з'являються калові маси і до 6-7 дня стул стає оформленим. При важкій формі РВІ тяжкість стану досягає максимуму на 2-4 добу хвороби. У зв'язку блювотою і втратою рідини з діареєю, яка характеризується незліченною кількістю актів дефекації (більше 25-30 разів на добу) розвивається ексікоз. Діарея зберігається не менше 2-3 днів. Поява калових мас у стулі, зменшення кількості вільної води у випорожненнях вказують на початок одужання. Остаточне одужання в сприятливих випадках настає на 8-10 день хвороби. До чинників, які сприяють розвитку тяжкої форми РВІ, відносять ранній вік, вигодовування штучним сумішами, білково-енергетичну недостатність, бактеріальну мікст-інфекцію [35, 45, 64].

Дані копроцитограми свідчать про відсутність запального процесу або його мінімальну активність. У калі виявляються зерна крохмалю, неперетравлена клітковина, нейтральний жир. Характерна наявність ознак лактазної недостатності, зокрема, падіння рівня рН калу нижче 5,5 [39]. Зміни в периферичній крові неспецифічні.

В літературі також описані атипові прояви РВІ, внаслідок яких може відбуватися ураження нервової, серцево-судинної, дихальної систем [14, 64, 68]. Зважаючи на основні клінічні прояви ентеровірусної інфекції, особливо важливими є ураження підшлункової залози та дихальних шляхів у дітей.

Ротавірус може бути етіологічним чинником гострого панкреатиту у дітей [91, 92]. Більшість випадків ротавірус-асоційованого панкреатиту у дітей були зафіксовані в Європі. Salvatore Giordano і співавт. (2013 р.) вважають, що даний факт може бути пояснений спектром циркулюючих штамів в Європі, генетичними особливостями європейців [93]. В основі ротавірус-асоційованого панкреатиту лежить безпосереднє ураження вірусом тканини підшлункової залози або обструкція головної панкреатичної протоки, пов'язана з розвитком запальної реакції [90, 163]. Ротавірус-асоційований гострий панкреатит, як правило, характеризується легким перебігом. Слід зазначити, що ротавірус-асоційований панкреатит перебігає з вираженим підвищенням активності амілази у сироватці крові. Припускають,

що гіперамілаземія при гострих панкреатитах, які перебігають на тлі гастроентериту, може бути обумовлена посиленням реабсорбції амілази з просвіту кишечника (феноменом "дірявої кишки"), зниженням екскреції амілази з сечею через порушення функції нирок, що виникають при ексікозі. Однак, на думку G. Tositti і співавт. (2001 р.), дані припущення справедливі тільки для конкретних клінічних випадків [166].

Ротавірусна інфекція часто супроводжується ураженням респіраторного тракту. У 30 - 60% дітей з ротавірусною діареєю ротавірус ідентифікується в назофарингеальному секреті [130], ротоглотковому аспіраті [88] і в 100% назальних мазків у ротавірус-інфікованих свиней [202]. Клінічні прояви ураження дихальних шляхів у дітей часто (у 24% випадків) передують симптомам ротавірусного гастроентериту [88]. Вважають, що ротавірус може бути етіологічно значущим чинником, який визначає розвиток гострої інфекції нижніх дихальних шляхів. У дітей, хворих на бронхопневмонію, в трахеальному аспіраті у 27% був виявлений ротавірус [121]. Sue E. Crawford і співавт. (2006 р.) експериментально встановили, що ротавірус реплікується в клітинах тканини легенів [177]. Активність ротавірусної реплікації в нижніх дихальних шляхах високо корелює з рівнем вмісту ротавірусних антигенів у тканині легенів і шлунку. У зв'язку з цим автори не виключають імовірність повітряно-краплинного шляху передачі ротавірусу. Реплікація ротавірусу в тканині легенів асоційована зі збільшенням представництва макрофагів в альвеолярному просторі і в міжальвеолярних перетинках. Реплікація ротавірусу відбувається в макрофагах і в пневмоцитах, які знаходяться в безпосередній близькості до інфікованих макрофагів. У випадках фатального перебігу пневмонії у дорослих і у дітей ротавірусні антигени або РНК виявляються в макрофагах, ендотеліальних клітинах і пневмоцитах [139]. У свою чергу, J. Reimerink і співавт. (2009 р.) встановили, що перенесена РВІ у дітей раннього віку збільшує ризик бронхообструкції [123].

Сучасні підходи до лікування ротавірусної інфекції та лактазної недостатності. В даний час не існує етіотропної терапії РВІ [118], застосовується патогенетичне і симптоматичне лікування ротавірусного гастроентериту [24]. Лікувальне харчування - найважливіший компонент комплексної терапії у дітей, хворих на РВІ [22, 42]. Обсяг і склад харчування визначається віком дітей, тяжкістю хвороби і характером супутньої патології, характером попереднього вигодовування, алергоанамнезом. Загальні принципи харчування при РВІ не відрізняються від основних постулатів при лікуванні гострих кишкових захворювань іншої етіології. Оптимальним видом харчування дітей грудного віку є материнське молоко, яке призначають частинами до 10 разів на день (кожні 2 години по 50,0 мл). Можливе застосування принципу «вільного вигодовування». Дітям, які перебувають на штучному вигодовуванні, призначаються низько- і безлактозні суміші (низьколактозний Нутрілон, Фрісопеп, Хумана ЛП + СЦТ, соєві суміші). Встановлено чіткий позитивний ефект використання молочних сумішей з пробіотичними добавками, які сприятливо впливають на функціональний стан і мікробіоценоз кишечника [46, 48]. Використання даних сумішей здатне запобігти розвитку РВІ, знизити ризик нашарування вторинної вірусно-бактеріальної флори і підвищити резистентність організму до різних зовнішніх чинників [51,78].

Наявність у дитини з РВІ лактазної недостатності потребує призначення елімінаційної дієти - дієти з обмеженням молочних продуктів харчування або призначення низьколактозних молочних сумішей [190,150]. Після діагностики ЛН необхідно уникати споживання лактози протягом 4 - 6 тижнів. У подальшому рекомендується зниження рівня вмісту лактози в дієті, а не її повне обмеження. Так, показано, що більшість пацієнтів з ЛН можуть приймати до 12 г лактози, не відчуваючи подальшої симптоматики [150]. Рекомендовано обирати ферментовані молочні продукти (йогурт, сир), які характеризуються низьким рівнем вмісту лактози, на відміну від неферментованих молочних продуктів харчування. Так само важливо

уникати вживання продуктів, які містять лактозу (наприклад, морозиво, сосиски, хлібобулочні вироби і напівфабрикати) [178, 190, 195].

Однак обмеження в дієті молочних продуктів харчування веде до розвитку дефіциту кальцію, а обмеження лактози в дієті рідко забезпечує повне зникнення симптомів ЛН. Через це необхідне використання препаратів лактази [171]. Дотаційна терапія препаратами екзогенної лактази, отриманої з дріжджів та грибів, на думку М. Montalto і співавт. (2010 р.), являє собою можливу терапевтичну стратегію для первинної ЛН [157]. Ферменти можуть бути додані в рідкій формі безпосередньо в молоко або вводитися у твердій формі (капсулах або таблетках) разом з молоком і молочними продуктами. К.Р. Gao і співавт. (2002 р.), порівнюючи два препарати лактази, яка була отримана або з *Aspergillus Orizae* (AOL), або з *Penicillinase multicolor* (PML), у 10 безсимптомних пацієнтів з ЛН, показали їх терапевтичну ефективність [126]. Пацієнти отримували по 10 тисяч одиниць FCC або AOL, або PML за 30 хв. до прийому або одночасно з прийомом 300 мл молока. При призначенні препаратів лактази одночасно з прийомом молока активність лактази і рівень концентрації галактози в шлунковому соку були значно вищими, ніж їх вміст у шлунковому соку осіб контрольної групи. При прийомі препаратів лактази за 30 хв. до прийому молока активності лактази в шлунковому соку не виявляється. Концентрація водню при проведенні дихального тесту не підвищувалася тільки при одночасному введенні препаратів лактази і молока. Ефективність препаратів лактази, отриманих з *Aspergillus Orizae* і *Penicillinase multicolor*, не відрізнялася одна від одної. М. Montalto і співавт. (2005 р.) показали ефективність використання молока, в якому розчинна екзогенна лактаза (ЕЛ) була додана за кілька годин до його вживання всередину. Автори вважають, що призначення "преінкубованого молока з ферментом", одночасний прийом лактази і молока є ефективними методами лікування ЛН, які супроводжуються зменшенням клінічної симптоматики і зниженням концентрації водню у видихуваному повітрі пацієнта [125].

Ефективність використання ферментних препаратів, що містять лактазу, підтверджена великою кількістю робіт зарубіжних і вітчизняних фахівців [42, 51, 118], тому можливим напрямком подальшого дослідження може бути пошук оптимальних методів лікування дисахаридазної недостатності у дітей з РВІ.

Таким чином, зростання кількості випадків лактазної недостатності зумовлює необхідність пошуку нових способів удосконалення лікування порушень, що виникають у хворої дитини. Перспективною, на думку багатьох вчених, є можливість ранньої діагностики захворювання та призначення адекватного лікування з метою запобігання розвитку і прогресуванню патологічних змін у кишечнику. Вивчення особливостей клітинного та гуморального компонентів локального імунного гомеостазу необхідне для визначення маркерів несприятливого перебігу захворювання, прогнозування тяжкості його перебігу та диференційованого підходу до визначення обсягу та оптимізації лікування.

Отже, на підставі вищевикладеного, виявлення клініко-імунологічних закономірностей перебігу ротавірусної інфекції у дітей, визначення маркерів лактазної недостатності, що дозволить запропонувати нові шляхи підвищення ефективності лікування РВІ в дитячому віці, є актуальним питанням сучасної педіатрії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для виконання запланованої мети і поставлених завдань дослідження проводилися протягом 2011-2014 рр. в умовах інфекційного відділення КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня № 1 «ДОР» (головний лікар – В.І.Івашина), лабораторії ООО «Аптеки медичної академії» (зав. лабораторією - Братусь О.В.), атестованій лабораторії мікробіології та імунології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», в НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (директор - д.мед.н., професор Весніна Л.Е.; к.мед.н., ст.н.с. О.А.Шликова).

Дослідження проведено відповідно до етичних принципів Медичного дослідження, що проводиться на людях, які були прийняті Хельсінкською декларацією та Якісною клінічною практикою (GCP). Дослідження проводили з дозволу локальної комісії з біоетики у відповідності до вимог біоетичного комітету (протокол №2 біоетичної експертизи ДДМА від 17 лютого 2009); згідно із сучасними науковими стандартами, передбачені заходи щодо забезпечення безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Хельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини, біомедицини, а також відповідних Законів України.

Відповідно до завдань дослідження, під спостереженням знаходились 135 дітей (65 хлопчиків та 70 дівчаток) віком від 1 місяця до 4 років (середній вік – 1,1 роки \pm 0,6) з діагнозом гостра кишкова інфекція вірусної етіології. Спостереження за дітьми проводилось в умовах стаціонарного відділення. Для верифікації діагнозу застосовувалась класифікація гострих кишкових інфекцій, яка рекомендована для використання в клінічній практиці [Наказ

МОЗ України № 354 від 9.07.2004 року «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»].

Дослідження мало моноцентровий, відкритий, когортно-проспективний характер, проводилось клінічно, активно-контрольовано, у паралельних групах. Формування підгруп для оцінки ефективності схем лікування відбувалось з дотриманням принципів рандомізації.

Критерії включення. Усі діти, що були включені до дослідження, мали синдром секреторної діареї та проходили стаціонарне лікування в умовах інфекційного відділення.

Критерії виключення із дослідження. З дослідження були вилучені діти, що мали кишкову інфекцію бактеріальної етіології, за даними бактеріологічних методів обстеження, або перервали обстеження з особистих причин.

Всі випадки, залежно від виділення ротавірусу, були розділені на дві групи: з ротавірусною інфекцією (n=105, I група) і з секреторною діареєю неротавірусної етіології (n=30, II група), які проходили стаціонарне лікування на базі інфекційного відділення КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня № 1 ДОР».

До першої клінічної групи увійшло 105 дітей з ГКІ ротавірусної етіології, серед яких було 54 хлопчика (51,4 %) і 51 дівчинка (48,6 %). Діти першого року життя склали 44,8% (47 дітей), від 1 до 2 років – 29,5 % (31 дитина), від 2 до 4 років – 25,7 % (27 дітей). Групу порівняння склали 30 дітей з секреторною діареєю неротавірусної етіології. В цій групі хлопчики склали 36,7%, дівчатка - 63,3%, за віком процентний розподіл пацієнтів збігався із розподілом дітей першої групи (перший рік життя – 46,7%; 1-2 роки – 33,3%; 2-4 роки – 20,0%).

Розподіл обстежених дітей за гендерними та віковими ознаками наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл дітей з ГКІ вірусної етіології за гендерними та віковими ознаками

Ознаки	І група (n=105)		ІІ група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Вік</i>				
2-12 міс.	47	44,8	14	46,7
1-2 роки	31	29,5	10	33,3
2-4 роки	27	25,7	6	20,0
<i>Стать</i>				
Хлопчики	54	51,4	11	36,7
Дівчатка	51	48,6	19	63,3

В анамнезі у 19 дітей (18,1%) першої групи і у 6 (20,0%) другої групи відзначались випадки хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту у матерів і, відповідно, у 30 (28,6%) та 5 (16,7%) - у батьків.

Спадковість за хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту у другому поколінні суттєво не відрізнялась (табл.2.2).

Таблиця 2.2

Генеалогічна обтяженість на наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту в сім'ях хворих дітей

Ознаки	І група (n=105)		ІІ група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Наявність хронічних захворювань у батьків</i>				
Матері	19	18,1	6	20,0
Батьки	30	28,6	5	16,7
<i>Наявність хронічних захворювань у другому поколінні</i>				
Бабусі	15	14,3	5	16,7
Дідусі	33	31,4	5	16,7

Слід зазначити, що в групі дітей, що мали РВІ, обтяженість за гастропатологією по чоловічій лінії була вищою як в першому, так і в другому поколіннях.

На природному вигодовуванні на момент виникнення хвороби знаходились 20 дітей (19,0 %) першої групи та 2 дитини (6,7%) другої групи.

Тривалість грудного вигодовування склала $9,14 \pm 0,8$ міс. в першій групі та $7,0 \pm 0,8$ у другій групі.

Спорадично хворіли гострими респіраторними захворюваннями 88 дітей (83,8 %) першої та 28 дітей (93,3%) другої групи. До групи дітей, що часто хворіють, відносились відповідно 17 (16,2 %) та 2 (6,7%) дитини.

В першій групі прояви рахіту мали 12 дітей першого року життя (25,5 % від кількості дітей до 1 року); зміни кісткової системи, що свідчили про перенесений рахіт, були зареєстровані у 5 дітей старшого віку. У другій групі процентне співвідношення дітей, що мали прояви рахіту на першому році життя, було приблизно таким самим (4 дитини – 28,5% від кількості дітей першого року життя).

У першій групі у 18 (17,1%) дітей під час обстеження діагностовано гіпохромну анемію I ступеня, в той час як у другій групі анемію було діагностовано тільки у 1 (3,3%) дитини.

На atopічний дерматит страждали 14 (13,3%) дітей першої групи та 3 (10%) дитини другої. Крім того, 1 (1%) дитина першої групи мала білково-енергетичну недостатність (БЕН), 1 (3,3%) дитина другої групи – кривошию, на диспансерному обліку у невролога з приводу гіперзбуджуваності перебували 43 (44,8%) дитини першої та 6 (21,4%) дітей другої групи.

51 (48,6%) дитина першої групи та 29 (96,7%) дітей другої групи мали в анамнезі прояви алергії. В першій групі, залежно від алергену, пацієнти розподілились таким чином: 4 (4,2%) дитини мали харчову алергію, 23 (24,0%) – медикаментозну, 24 (25,0%) – комбіновану. В другій групі розподіл відбувався таким чином: 9 (30,0%) дітей мали харчову алергію, 13 (43,3%) – медикаментозну, 7 (23,3%) – комбіновану. Супутні захворювання, що мали місце в обстежених дітей, представлено в табл. 2.3.

Наявність ознак непереносимості молочних продуктів в сім'ї мали 53 (50,5%) дитини першої групи та 2 (6,7%) дитини – другої. Непереносимість молока безпосередньо мали 24 (22,9%) пацієнти з ротавірусною інфекцією, в той час як серед дітей з діареєю неротавірусної етіології випадків

непереносимості молока не зафіксовано.

Таблиця 2.3

**Супутні захворювання, що мали місце у дітей
з секреторною діареєю**

Ознаки	І група (n=105)		ІІ група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Рахіт	12	25,5	4	28,5
Анемія	18	17,1	1	3,3
Атопічний дерматит	14	13,3	3	10
БЕН	1	1,0	-	-
Кривошия	-	-	1	1,0
Гіперзбуджуваність	43	44,8	6	21,4
Алергія:				
– харчова	4	4,2	9	30,0
– медикаментозна	23	24,0	13	43,3
– комбінована	24	25,0	7	23,3

В усіх пацієнтів захворювання носило гострий початок. Першою ознакою захворювання у більшості пацієнтів (81% випадків) як першої, так і другої групи була блювота (84,8% дітей з РВІ та 60,0% дітей з неротавірусною інфекцією) і діарея (90,5% та 73,3% відповідно). У половини дітей (49,6% випадків) з РВІ блювота мала багаторазовий характер, в той час як серед дітей з неротавірусною інфекцією у 40% відсотків блювота навпаки була відсутня. Діарея, як правило, виникала в першу добу захворювання в обох групах дітей і мала вигляд частих розріджених випорожнень, з пінистими і бідно забарвленими фекаліями, без патологічних домішок або з незначною домішкою слизу та з різким «кислим» запахом. Було встановлено, що у дітей з ротавірусною діареєю різкий запах калу був присутнім у 58 (55,2%) пацієнтів, в той час, як у пацієнтів другої групи інтенсивний запах відзначено тільки у 2 (6,7%) дітей. На відміну від діарей неротавірусної

етиології, ротавірусна діарея характеризувалася значним збільшенням числа актів дефекації. Так, при РВІ частота випорожнень, більша за 6-7 разів на добу, спостерігалася у 38,5% випадків, а при секреторній діарей неротавірусної етіології - лише у 9% випадків ($p < 0,05$). Характерною особливістю ротавірусної інфекції була висока частота розвитку метеоризму (62,9%), що проявлялося здуттям живота, підвищеним газоутворенням, флатуленцією і частим поєднанням з больовим синдромом, а секреторні діарей неротавірусної етіології метеоризм супроводжував лише у 10% випадків.

В усіх дітей з вірусними секреторними діареями, які знаходилися під нашим спостереженням, відзначався інтоксикаційний синдром, який проявлявся млявістю або збудженням, зниженням апетиту і підвищенням температури тіла. Однак при РВІ температура тіла зазвичай мала субфебрильний та фебрильний характер (23,8% та 16,2% відповідно). При неротавірусній діарей навпаки – на долю гектичної лихоманки припадало 25 (83,3%) випадків. Доволі часто інтоксикаційний синдром супроводжувала ацетонемія. У дітей з РВІ ацетонемічний синдром зафіксовано у 87,6% випадків проти 63,3% дітей з неротавірусною інфекцією.

У першій групі 54 (51,4 %) дитини скаржились на болі в животі приступоподібного/постійного характеру проти 6 (20%) дітей другої групи. При пальпації живота майже у 2/3 дітей різного віку з РВІ визначались прояви метеоризму, булькотіння та болючість за ходом кишечника.

У частини хворих з гострим гастроентеритом, незалежно від етіології захворювання, спостерігався помірний катаральний синдром у вигляді порушення носового дихання, гіперемії задньої стінки глотки. Але у пацієнтів з РВІ катаральні прояви зустрічались з частотою 37,1%, на відміну від пацієнтів з неротавірусною інфекцією (3,3%). Основні клінічні прояви захворювання представлено в табл.2.4.

Таблиця 2.4

Частота основних клінічних симптомів і синдромів у дітей з РВІ та інфекцією неротавірусної етіології

Клінічні симптоми і синдроми	Кількість дітей				p
	І група (n=105)		ІІ група (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	
Гострий початок захворювання	105	100	30	100	p>0,05
Симптоми захворювання в перші дні:					p<0,05
- блювання	89	84,8	18	60	
- підвищення t ⁰ до 38,5-39 ⁰ C	17	16,2	2	6,7	p>0,05
- частота випорожнення кишечника:	8	7,6	11	36,7	p<0,01
▪ помірно	87	82,9	12	40,0	p<0,01
▪ багаторазово					
- метеоризм	66	62,9	3	10	p<0,01
- больовий синдром	54	51,4	6	20	p<0,01
- різкий «кислий» запах	58	55,2	2	6,7	p<0,01
Катаральний синдром	39	37,1	1	3,3	p<0,01
Гепатолієнальний синдром	9	17,6	4	13,3	p<0,05

У периферійній крові у всіх дітей з гастроентеритом в період розпалу хвороби, незалежно від етіології, спостерігалися ознаки запального процесу (табл.2.5).

Таблиця 2.5

Основні показники гемограми у дітей з РВІ

Показники гемограми	Дані		р
	I група (n=105)	II група (n=30)	
Гемоглобін, (г / л)	117,5 ± 1,22	120,57 ± 1,78	p<0,05
Еритроцити, (10 ¹² клітин /л)	3,85 ± 0,03	4,05 ± 0,07	p<0,05
Кольоровий показник	0,89 ± 0,01	0,89 ± 0,01	p<0,05
ШОЕ, (мм /год)	7,09 ± 0,42	9,93 ± 1,79	p<0,05
Лейкоцити(10 ⁹ клітин /л)	7,04 ± 0,24	8,74 ± 0,62	p<0,05
Еозинофіли, (%)	3,56 ± 0,53	4,44 ± 0,68	p<0,05
Паличкоядерні, (%)	2,56 ± 0,33	3,32 ± 0,51	p<0,05
Сегментоядерні, (%)	56,19 ± 1,86	57,67 ± 3,87	p<0,05
Лімфоцити, (%)	36,89 ± 1,81	32,87 ± 3,60	p<0,05
Моноцити, (%)	5,81 ± 2,41	4,70 ± 0,59	p<0,05
Тромбоцити, (%)	241,11 ± 2,70	219,72 ± 5,38	p<0,05
Гематокрит, (%)	38,25 ± 0,27	39,43 ± 0,44	p<0,05

Тяжкість перебігу РВІ була обумовлена вираженістю та тривалістю основних клінічних синдромів захворювання, насамперед синдромом інтоксикації (табл.2.6).

Таблиця 2.6

Важкість перебігу інфекційних гастроентеритів у дітей

Ступінь важкості	I група (n=105)		II група (n=30)		р
	абс.	%	абс.	%	
Легкий	2	1,9	6	20,0	p<0,05
Середній	95	90,5	24	80,0	p<0,05
Важкий	8	7,6	-	-	p<0,05

При РВІ тривалість хвороби склала в середньому 8,8 ± 0,39 діб, в той час як при гастроентеритах неротавірусної етіології цей період склав 4,73 ± 0,3 діб (p>0,001). Тривалість лихоманки склала 2,69 ± 0,12 та 1,49 ± 0,18 діб

($p < 0,05$), диспепсичного синдрому - $7,43 \pm 0,23$ та $2,14 \pm 0,37$ ($p < 0,05$) діб відповідно.

2.2. Методи дослідження ротавірусної інфекції, що перебігає з дисахаридазною недостатністю у дітей

Клініко-лабораторні методи. Основним методом дослідження було клінічне обстеження хворої дитини з аналізом та інтерпретацією відповідних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних даних. Ретельно з'ясовувались скарги пацієнтів, детально вивчався анамнез захворювання та життя шляхом опитування батьків з метою з'ясування причинно-значущих чинників щодо розвитку ротавірусної інфекції у відповідності до протоколу дослідження. До комплексної оцінки стану пацієнта залучалися дані фізикального обстеження дитини, антропометрії з оцінкою фізичного розвитку, результати лабораторно-інструментальних досліджень, що підтверджували діагноз. Оцінка вираженості клінічних симптомів відбувалася за бальною шкалою: 0 балів – відсутність симптомів, 1 бал – слабо виражені симптоми, що не порушують щоденний розклад пацієнта, 2 бали – помірно виражені симптоми, 3 бали — дуже виражені симптоми, що порушують щоденний розклад пацієнта. Комплекс додаткових параклінічних методів обстеження був складений у відповідності до Наказу МОЗ України № 354 від 9.07.2004 року «Про затвердження протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей». Клінічний аналізи крові й сечі проводили за загальноприйнятими методами [50, 70].

Імунохроматографічний метод визначення ротавірусної інфекції. Виявлення антигенів ротавірусів проводили за допомогою тест-системи СІТО-TEST ROTA у зразках фекалій. СІТО TEST ROTA - експрес-тест для визначення антигену ротавірусної інфекції. В основу роботи швидкого тесту покладено метод імунохроматографічного аналізу (зв'язування антигену зі специфічним антитілом). Досліджуваний матеріал – фекалії. Тест

укомплектований індивідуальним буфером. Тестування проводилося відразу після забору зразку.

Принцип тесту. Під час тестування зразок вступає в реакцію з фарбованим кон'югатом (антиротавірусні моноклональні антитіла – червоні мікросфери), який був заздалегідь нанесений та висушений на мембрані тесту. Потім суміш мігрувала вздовж мембрани під дією капілярної сили. У випадку позитивного результату специфічні антитіла, які присутні на мембрані, захоплювали фарбований кон'югат. Суміш продовжувала просуватися вздовж мембрани до імібілізованих антитіл, розміщених на контрольній ділянці тесту і лінія зеленого кольору завжди з'являлась. Наявність цієї зеленої лінії служить підтвердженням достатньої кількості використаного зразку, заповнення капілярів мембрани, а також внутрішнім контролем якості для реагентів.

В залежності від концентрації антигенів ротавірусу у зразку, позитивний результат міг бути виявлений через 3 хвилини. Однак остаточний результат інтерпретували через 10 хвилин. Чутливість методу: > 99%. Специфічність методу: 98%.

Генетичне дослідження. Поліморфізм гену LCT. Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові з використанням набору реагентів «ДНК-експрес-кровь» (НПФ «ЛиТех»), Росія. Дослідження проводилися в НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (директор - д.мед.н., професор Весніна Л.Е.).

Поліморфізм 13910 T>C гену *LCT* виявляли методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Проводили паралельно дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних олігонуклеотидних праймерів (НПФ «ЛиТех»), Росія. Ампліфікацію виконували на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія»), Росія.

Програма ампліфікації для гену *LCT-13910* включала початкову денатурацію при 93⁰ С впродовж 60 секунд, 35 циклів: 93⁰С 10 секунд, відпал

при специфічній для кожної пари праймерів температурі 64⁰С, 10 секунд, елонгацію ланцюга при 72⁰С, 20 секунд, завершувала програму фінальна елонгація при 72⁰С, 60 секунд. Отримували три типи продуктів ампліфікації: гомозигота за Алелем 1, гетерозигота, гомозигота за Алелем 2: Алель 1 – алель, що вказана до позиції заміни, Алель-2 – алель, що вказана після позиції заміни.

Електрофоретичне розділення ампліконів проводили методом горизонтального електрофорезу у напрямку від катода (-) до анода (+) в 3% агарозному гелі при напрузі 10-15 V на 1 см гелю. Для електрофорезу використовували 1x трис-ацетатний (ТАЕ) буфер, що готували з 50x ТАЕ буфера (0,04М трис-ацетат, 0,002М ЕДТА, рН=8,3). Гелі фарбували 1% розчином етидіуму броміду. Фрагменти ДНК, що аналізувалися, проявлялися у вигляді червоних смуг при опроміненні УФ-світлом із довжиною хвилі 310 нм.

Визначення рівня лактоферину сироватки крові та фекального кальпротектину. Дослідження виконували в ДУ “Інститут гастроентерології АМН України” в атестованій лабораторії мікробіології та імунології. Свідоцтво № ПЧ – 110/2012, видане 17.07.2012 р. і чинне до 17.07.2015 р., засвідчує, що лабораторія відповідає критеріям атестації й атестована на проведення вимірювань у сфері поширення державного метрологічного нагляду згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва про атестацію і є його невід’ємною складовою частиною.

ЛФ, фекальний КП визначали імуноферментним методом за допомогою рідера “Stat Fax 303 Plus” (USA). Принцип метода ELISA полягає у кількісному визначенні антигену, який безпосередньо зв’язується зі специфічними до нього антитілами за принципом “сендвічу”. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. В роботі використовували набори реактивів фірми “Вектор-Бест”, Росія – для визначення кількості ЛФ в сироватці крові, та фірми “Immundiagnostik”, Германія – для визначення рівня фекального КП.

В основі даного методу визначення знаходиться твердофазний імуноферментний аналіз із застосуванням поліклональних антитіл до ЛФ, КП. У лунках при додаванні досліджуваного зразка під час першої інкубації відбувалося зв'язування ЛФ, КП з поліклональними антитілами. Під час другої інкубації кон'югат поліклональних антитіл до ЛФ, КП з пероксидазою зв'язувався з ЛФ, КП, іммобілізованим в ході першої інкубації. Під час інкубації з розчином тетраметилбензидину відбувалося забарвлення розчину. Ступінь забарвлення пропорційна концентрації ЛФ в аналізованих пробах. Після вимірювання величини оптичної щільності розчину на підставі калібрувального графіка розраховувалася концентрація ЛФ, КП в зразках, що досліджувалися. Специфічність методу: не виявлено перехресної реакції поліклональних антитіл до ЛФ, КП з альбуміном, гемоглобіном і трансферрином.

Визначався рН калу у досліджуваних груп дітей за допомогою експрес-тесту з використанням універсального індикаторного паперу виробництва Lach ner (Нератовіце. Для Ерба Лахема).

Шкала кислотності представлена в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Шкала кислотності

рН	Характеристика середовища
1	2
-1	Сильнокисла
0	Сильнокисла
1	Сильнокисла
2	Сильнокисла
3	Помірно кисла
4	Помірно кисла
5	Слабкокисла
6	Слабкокисла
7	Нейтральна
8	Слабколужна
9	Слабколужна
10	Помірно лужна
11	Помірно лужна

Продовження табл.2.7

1	2
12	Сильнолужна
13	Сильнолужна
14	Сильнолужна
15	Сильнолужна

Порівняння здійснювалося за доданою колірною шкалою, що й визначало значення.

2.3. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Проведення статистичного аналізу отриманих результатів виконували з використанням статистичних пакетів SPSS 17.0. і «Excell for Windows» та STATISTICA [62] за допомогою IBM PC сумісного комп'ютера "Pentium 4".

Первинна обробка отриманих даних проводилася методами варіаційної статистики. У відповідності з метою та завданнями роботи отримані дані зазнавали статистичної обробки, з використанням варіаційних методів, що включали визначення таких характеристик: середнє арифметичне \bar{x}

($\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$); дисперсію s_x^2 ($s_x^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}$); середнє квадратичне

відхилення s_x ($s_x = \sqrt{s_x^2}$); s_s помилку середнього квадратичного

відхилення ($s_s = \frac{s_x}{\sqrt{2n}}$), де n – об'єм вибірки; x_i – варіанти вибірки [12, 19].

В залежності від розподілу статистичних сукупностей застосовували як параметричні, так і непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез. Для порівняння статистичних сукупностей досліджуваних груп використовували за умов нормального розподілу двобічний критерій Стюдента (t) або у випадку розподілу статистичних сукупностей, що відрізнявся від нормального, використовували непараметричний критерій

Манна-Уїтні (u) [19].

Для встановлення наявності значущої різниці між очікуваними частотами ознаки застосовували точний тест Фішера (ϕ)

($p = \frac{\binom{a+b}{a} \binom{c+d}{c}}{\binom{n}{a+c}}$), що може використовуватися незалежно від відповідності вибірки нормальному закону розподілу.

Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмена ($r = 1 - \frac{6\sum d^2}{n(n^2 - 1)}$), де r - коефіцієнт кореляції; n – об'єм вибірки) [36].

Для створення математичної моделі розрахунку ризику виникнення тяжких форм перебігу РВІ у дітей було застосовано метод альтернативного послідовного аналізу Вальда [83].

Методики, використані нами при статистичній обробці отриманого матеріалу, дозволяють визначити основні закономірності клінічного розвитку і показників зміни вмісту антимікробних пептидів у процесі перебігу РВІ у дітей.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ З ДИСАХАРИДАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, У ДІТЕЙ

3.1. Значення фекального кальпротектину при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку

Розвиток гострої вірусної діареї супроводжується активацією неспецифічних місцевих механізмів захисту слизової оболонки травного тракту, функціонування яких зумовлює посилення продукції антимікробних білків і пептидів, що мають і віруліцидну дію [168].

Одним з найважливіших таких антимікробних речовин є КП - 36 кДа кальцій і цинк-зв'язуючий білок. КП сімейства S100 протеїнів вперше був виявлений I. Dale і співавт. у 1983 році в цитоплазмі гранулоцитів як протеїн, який має протимікробну дію. КП представляє собою протеїн, який складається з двох поліпептидних ланцюгів - важкого ланцюга (14 kDa - S100A9/калгранулін В) і легкого ланцюга (8 kDa - S100A8/калгранулін А). Сімейство S100 об'єднує 20 кальцій-зв'язуючих протеїнів, молекули яких характеризуються наявністю 2 EF-мотивів [2]. Перші S100 протеїни були виділені з тканини головного мозку корови у 1965 році. Концентрація даних білків в тканині мозку у 100 000 разів перевищує їх вміст в інших тканинах. Дана група білків отримала назву S100 через їх здатність повністю розчинятися у 100% розчині сульфату амонію при рН 7,2. В даний час показано, що три представника сімейства S100 - протеїни S100A8, S100A9, S100A12, які виявлені у гранулоцитах, моноцитах, макрофагах (на ранніх стадіях їх диференціювання), беруть участь у неспецифічному протиінфекційному захисті організму. КП має бактеріостатичну, противірусну і фунгіцидну дію [2]. КП становить близько 60% загальної маси солютабного білка цитоплазми нейтрофілів людини і також локалізується в

моноцитах, макрофагах та епітеліальних клітинах [2]. Високий рівень фекального КП пов'язаний із підвищеною кількістю лейкоцитів слизової оболонки у просвіті кишечника. У зв'язку з цим фекальний КП був запропонований як неінвазивний маркер запалення кишечника як у дорослих, так і у дітей [129].

Але і на сьогодні не досліджено клініко-діагностичне значення КП при РВІ у дітей.

Нами було встановлено, що рівень концентрації фекального КП при секреторних вірусних діареях не залежав від етіологічного чинника і характеризувався підвищенням вмісту КП в калі у 3,98 рази у гострий період з поступовим його зниженням у 5 разів до періоду реконвалесценції захворювання в групі дітей з ротавірусною інфекцією (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вміст КП (мкг/г) в калі у дітей раннього віку з РВІ

Показник	Гострий період	Період реконвалесценції	p	Норма (мг/кг)
КП у дітей з ротавірусною інфекцією	458,26 ± 95,49	90,82 ± 20,32	p<0,001	115,25 (75-278)
КП у дітей з неротавірусною інфекцією	416,08 ± 252,99	106,17 ± 74,48	p<0,001	

В таблиці 3.2. наведені кореляційні взаємозв'язки вмісту кальпротектину у калі з клініко-лабораторними показниками у дітей з ротавірусною та неротавірусною інфекцією (p<0,05). Встановлено, що вміст фекального КП на початку РВІ слабо залежить від наявності ознак дисахаридазної недостатності. Наявність анамнестичних клінічних ознак лактазної недостатності (r = +0,28; p<0,05) і низький рівень рН калу (нижче 5,5) в гострий період захворювання у дитини супроводжувались менш вираженим підвищенням концентрації КП в калі в гострому періоді РВІ. Чим нижче був рівень рН, тим вище концентрація КП в калі хворих дітей (r = -

0,30; $p < 0,05$). Однак в періоді реконвалесценції РВІ і у дітей з секреторною діареєю неротавірусної етіології як в гострий, так і в період одужання концентрація КП не залежала від ознак дисахаридазної недостатності.

Таблиця 3.2

Кореляційна матриця взаємовідносин вмісту кальпротектину у калі з клініко-лабораторними показниками у дітей з ротавірусною та неротавірусною інфекцією

Ознаки	ГКІ ротавірусної етіології		ГКІ неротавірусної етіології	
	Кальпротектин на початку захворювання	Кальпротектин в кінці захворювання	Кальпротектин на початку захворювання	Кальпротектин в кінці захворювання
1	2	3	4	5
Стать	---	---	$r = -0,33$	$r = -0,29$
Хронічні захворювання травного тракту у родичів	---	---	$r = -0,39$	$r = -0,42$
Непереносимість молока	$r = -0,28$	---	---	---
Тривалість грудного вигодовування	---	---	$r = -0,26$	$r = -0,20$
Тривалість лихоманки	---	---		$r = + 0,27$
Наявність блювоти	---	---	$r = + 0,31$	$r = + 0,30$
Кров у калі	---	---	$r = -0,25$	$r = -0,27$
Тривалість захворювання	---	---	---	---
Гіпертрофія мигдаликів	...	$r = +0,28$	---	---
Вміст кальпротектину на початку захворювання	---	---	---	$r = +0,97$

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Вміст кальпротектину в кінці захворювання	$r = +0,40$	---	---	---
Рівень рН на початку захворювання	$r = -0,30$	---	---	---
ШЗЕ на початку захворювання	---	---	$r = -0,56$	$r = -0,62$
Рівень гемоглобіну на початку захворювання	---	---	$r = -0,79$	$r = -0,80$
Вміст еритроцитів у крові на початку захворювання	---	---	$r = +0,40$	$r = +0,43$
Рівень відносного вмісту паличкоядерн. лейкоцитів	$r = +0,27$		$r = +0,32$	$r = +0,33$
Рівень відносного вмісту еозинофілів на початку захворювання	---	---	$r = +0,53$	$r = +0,51$
АЛТ у сироватці крові	$r = +0,26$	---	---	---
АсТА у сироватці крові	$r = +0,23$	---	---	---
α -амілаза у сироватці крові	$r = +0,43$	---	---	---

Необхідно відзначити досить сильну залежність рівня концентрації КП в калі і вмісту α -амілази у сироватці крові ($r = +0,43$; $p < 0,05$) в гострий період

захворювання. Нами не встановлено залежності рівня КП від тяжкості перебігу РВІ у дітей раннього віку. Відсутність залежності рівня концентрації КП в калі від тяжкості перебігу захворювання відрізняє РВІ від бактеріальних діарей. Перебіг ротавірусних діарей відзначався високою кореляційною залежністю рівня кальпротектину від рівнів еритроцитів та еозинофілів (як на початку, так і в кінці захворювання). В той же час, зворотні кореляційні зв'язки зазначено між рівнями кальпротектину та ШЗЕ, гемоглобіну. Можна вважати, що дефіцит продукції кальпротектину у пацієнта призводить до важкого перебігу бактеріальних діарей.

Таким чином, РВІ у дітей раннього віку супроводжується підвищенням рівня вмісту КП в калі в гострий період захворювання з поступовим зниженням до періоду реконвалесценції захворювання. Зміни концентрації КП в калі при вірусних діареях не залежать від причинно-значущого інфекта, причому рівень КП в калі у дітей з РВІ в певний мірі залежить від наявності дисахаридазної недостатності. Висока концентрація КП в калі у хворих дітей з РВІ може бути маркером загрози ураження підшлункової залози.

3.2. Динаміка змін вмісту лактоферину при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку

Лактоферин (80 kDa) – залізо-сполучний глікопротеїн (ЛФ, LTF, лактотрансферин, GIG12, HLF2, інгібуючий ріст білок 12), який є еволюційно наймолодшим представником сімейства трансферинів - катіоноактивних залізо-сполучних глікопротеїнів. Сімейство трансферинів також включає трансферин, овотрансферин, меланотрансферин та інгібітор карбоангідрази. Ген ЛФ розташований на хромосомі 3(3q21 - q23) (gene ID: 4057). Поліпептидний ланцюг молекули ЛФ, що складається з 692 амінокислотних залишків, згорнутий у дві симетричні гомологічні пелюстки, кожна з яких здатна зв'язати по одному іону Fe^{3+} і CO_3^{2-} протеолітичної деградації

трипсиноподібними ферментами [1, 106]. Лактоферин може зв'язувати не лише іони заліза, але і міді, цинку, марганцю, галію і, можливо, ванадію. Лактоферин представлений трьома молекулярними ізоформами - ЛФ- α , ЛФ- β , ЛФ- γ , дві з яких - ЛФ- α , ЛФ- β , мають рибонуклеазну активність. Молекула ЛФ високостійка до протеолітичної деградації трипсиноподібними ферментами [1, 106, 107, 133].

Лактоферин присутній практично в усіх біологічних рідинах людини. Найвищий рівень концентрації ЛФ відзначається в молозиві і молоці (3 - 7 мг/мл), в слізній рідині, слині (1 - 4 мг/мл), бронхоальвеолярній рідині (0,1 - 1 мг/мл). У просвіті кишечника і репродуктивних органів концентрація ЛФ значно нижча. Лактоферин має антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову й антипаразитарну дію [101, 107, 138].

Лактоферин, як компонент першої лінії протиінфекційного захисту, проявляє як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію, які переважно спрямовані проти грампозитивної флори. Бактеріостатична дія ЛФ обумовлена високим афінітетом його молекули до іонів Fe^{3+} . Секвестрація заліза ЛФ приводить до зниження концентрації іонів Fe^{3+} у навколишньому мікросередовищі. Обмеження забезпечення залізом обумовлює інгібіцію зростання бактеріальних колоній [103, 128]. Лактоферин чинить інгібуючу дію і на ротавіруси, ВІЛ, віруси гепатиту В, С, цитомегаловіруси [99], тому перспективним є дослідження концентрації ЛФ в ротоглотковій рідині у дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, у взаємозв'язку з клінічним перебігом захворювання.

При дослідженні концентрації ЛФ в ротоглотковій рідині у дітей раннього віку, хворих на ротавірусний гастроентерит, встановлено, що у гострий період вона в середньому склала $2510,4 \pm 238,1$ нг/мл, що у 3,4 рази більше здорових дітей того ж віку, та зберігалася високою і в період

реконвалесценції: $2388,8 \pm 656,8$ нг/мл (у 3,2 рази більше здорових) (табл. 3.3). Підвищення відзначалось у більшості досліджуваних спостережень.

Таблиця 3.3

Вміст ЛФ (нг/мл) в ротоглотковій рідині та сироватці крові у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

Показник	Гострий період РВІ	Період реконвалесценції РВІ	Здорові діти	p
ЛФ у ротоглотковій рідині	$2510,4 \pm 238,1$	$2388,8 \pm 656,8$	750 ± 150	$p < 0,05$
ЛФ у сироватці крові	$1187,1 \pm 281,2$	$1107,1 \pm 307,0$	$613,56 \pm 96,3$	$p < 0,05$

Отримані дані вказують на те, що розвиток РВІ супроводжується посиленням продукції ЛФ, яка не зменшується і до періоду реконвалесценції. Ймовірно, підвищення рівня ЛФ в ротоглотковій рідині, що спостерігається під час вірусної інфекції у дітей, відображає загальну захисну реакцію епітелію травного тракту.

Щодо концентрації ЛФ в сироватці крові у дітей під час гострого ротавірусного гастроентериту, то також в середньому спостерігалось підвищення, але менш виражене. Так, у гострий період та період реконвалесценції вміст приблизно в 1,5-2 рази перевищив здорових.

При вивченні взаємозв'язків концентрації ЛФ з важкістю ротавірусного гастроентериту (табл. 3.4) встановлено такі кореляційні відносини: чим вище вміст ЛФ у сироватці крові, тим важчим було захворювання ($r = +0,54$; $p < 0,05$). Зворотна залежність, причому з високою тісністю кореляції, спостерігалась між концентрацією ЛФ у ротоглотковому секреті і важкістю РВІ: чим вище рівень концентрації ЛФ у ротоглотковому секреті на початку захворювання, тим легше перебігав ротавірусний гастроентерит в

подальшому ($r = - 0,72$; $p < 0,05$), що також підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника.

Таблиця 3.4

Кореляційна матриця взаємовідносин вмісту лактоферину в слині з клініко-лабораторними показниками у дітей з ротавірусною і неротавірусною інфекцією

Ознаки	ГКІ ротавірусної етіології		ГКІ нерота вірусної етіології
	Лактоферин на початку захворювання	Лактоферин в кінці захворювання	Лактоферин на початку захворювання
Вік	---	---	$r = + 0,29$
Вживання молочних продуктів перед захворюванням	---	$r = + 0,29$	---
Ступінь тяжкості захворювання	$r = - 0,72$	$r = + 0,30$	---
Тривалість захворювання	---	$r = + 0,37$	---
Рівень рН калу на початку захворювання	---	---	$r = - 0,46$

Таким чином, РВІ у більшості дітей раннього віку супроводжується підвищенням концентрації ЛФ у ротоглотковому секреті у 3,4 рази та сироватці крові в 1,5-2 рази. Високий рівень концентрації ЛФ у ротоглотковому секреті на початку захворювання супроводжується легким перебігом ротавірусного гастроентериту, що також підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника. Це вказує на те, що вміст ЛФ у ротоглотковому секреті можна використати в якості маркера важкості захворювання.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю. Динаміка змін вмісту лактоферину при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку // Медичні перспективи. - 2014. -Том XIX №2. – С. 108-111.

2. Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю. Значення фекального кальпротектину при ротавірусній інфекції у дітей раннього віку // Гастроентерологія. - 2014. - №4 (54) – С.106-109.

3. Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю. Роль фекального кальпротектину в перебігу ротавірусної інфекції у дітей // Современная педиатрия (XI наук. практ. конференц. «Питання імунології в педіатрії»). - 2013. - № 5 (53). - С.212.

4. Абатуров А. Е. Ротавирусная инфекция у детей / А. Е. Абатуров, Ю. Ю. Степанова. – К. : Ітерсервіс, 2013. – 189 с.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНУ ЛАКТАЗИ

4.1. Клінічні прояви ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гену лактази

Лактаза (повна назва - лактаза-флоризин гідролаза, LPH, E.C. 3.2.1.108) - єдиний фермент в організмі людини, який розщеплює молочний цукор лактозу. Для лактази також властива флоризин-гідролазна, глікозилцерамідазна і β -галактозидазна активність, у зв'язку з чим вона бере участь у розщепленні гліколіпідів. Лактаза - фермент мембранного травлення [77, 151]. Відповідальні за синтез цього ензиму ентероцити тонкого кишечника, ступінь диференціювання яких корелює з рівнем транскрипції гену лактази [127].

Ген *LCT*, відповідальний за синтез лактази, у людини, представлений однією копією, яка локалізується у довгому плечі другої хромосоми 2q21.3, рівень транскрипції гену лактази контролюється розташованим поруч *cis*-регуляторним елементом MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6) [189]. Один зі поліморфізмів цього регіону являє собою заміну цитозину на тимідин у положенні -13910, приблизно за 14 kb від локусу *LCT*, що сприяє збереженню продукції лактази протягом життя. Розрізняють три генотипи: C/C-13910, асоційований зі зниженням продукції лактази; C/T-13910, асоційований з помірним збереженням продукції лактази; і T/T-13910, асоційований з тривалим збереженням продукції лактази. У дорослих пацієнтів з генотипом T/T-13910 активність лактази в 10 разів вище, ніж у пацієнтів з генотипом C/C-13910 [183].

Непереносимість лактози може бути обумовлена не тільки поліморфізмом регуляторного елемента MCM6 (первинна), а й незрілістю кишкового епітелію (транзиторна, зустрічається у недоношених дітей і

супроводжується зниженою активністю лактази) або пошкодженням каймистих ентероцитів внаслідок інфекцій чи іншої набутої патології (вторинна) [77, 169]. Диференціальна діагностика перерахованих варіантів має велике значення при виборі лікувальної тактики, тому при вірусних та бактеріальних інфекціях тонкого кишечника часто виникає необхідність визначення варіантів одонуклеотидних поліморфізмів енхансера MCM6.

Частота первинної непереносимості лактози варіює у різних етнічних груп і залежить від критеріїв відбору досліджуваних пацієнтів. Загалом, серед світового населення частота гіполактазії серед дорослого населення складає близько 70% [158].

Враховуючи, що РВІ, як правило, перебігає з ознаками лактазної недостатності, нами було зроблено припущення щодо наявності особливостей перебігу захворювання у дітей з різним генотипом *LCT*.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження всі діти були розподілені на три групи: першу групу склали 45 дітей з генотипом C/C-13910, другу групу - 22 дитини з генотипом C/T-13910, третю групу - 3 дитини з генотипом T/T-13910 (рис. 4.1).

Клінічна характеристика РВІ у дітей з різними генотипами гену *LCT* представлена на рис. 4.1.

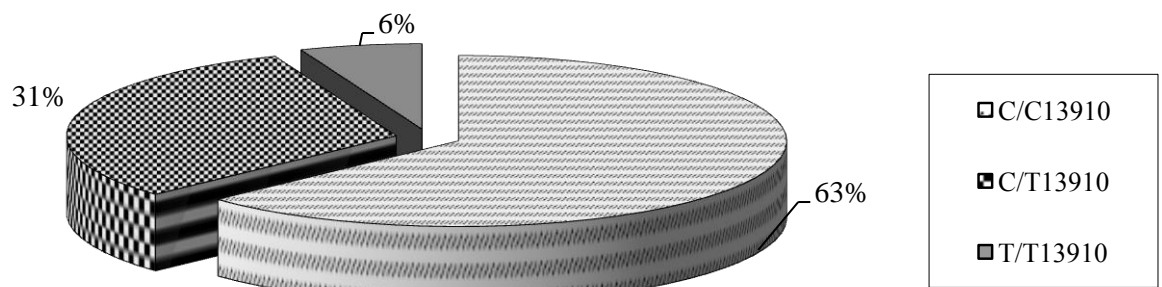


Рис.4.1.Частота, з якою зустрічаються різні генотипи гену *LCT* у дітей з РВІ.

Аналіз даних клінічних проявів дозволив вважати, що особливостями перебігу РВІ у дітей з генотипом С/С-13910 гену *LCT* є менш тяжкий перебіг захворювання, яке у 62,2% випадків протікає без лихоманки, з високою частотою зустрічаємості респіраторного синдрому (31,1%), і має більш коротку тривалість. А РВІ у дітей з генотипом С/Т-13910 гену *LCT* протікає більш тяжко: у 59,1% - з лихоманкою, у 31,8% - з вираженою діареєю, у 63,7% - з ацетонемічним синдромом.

Таблиця 4.1

Клінічні прояви РВІ у дітей з різними генотипами гену *LCT*

Клінічні дані	Діти раннього віку, хворі на РВІ		
	з генотипом С/С-13910	з генотипом С/Т-13910	з генотипом Т/Т-13910
1	2	3	4
Анамнестичні дані непереносимості молока	22,2%	27,3%	33,3%
Наявність непереносимості молока у родичів	51,1%	36,4%	---
Алергія	95,2%	100,0%	100%
<i>Харчова</i>	38,1%	100%	--
<i>Лікарська</i>	19,0%	40,0%	100%
<i>Комбінована</i>	38,1%	40,0%	---
Важкість захворювання			
<i>Легка</i>	---	4,5%	---
<i>Середня</i>	95,6%	81,8%	100%
<i>Важка</i>	4,4%	13,7%	---
Лихоманка	37,8%	59,1%	100%
<i>Субфебрильна</i>	20,0%	36,4%	33,3%
<i>Фебрильна</i>	13,4%	9,1%	33,3%
<i>Гектична</i>	4,4%	13,6%	33,3%
Тривалість лихоманки	2,61 ± 0,18	2,29 ± 0,21	3,00 ± 0,31
Блювота	82,2%	90,9%	66,7%
<i>1-2 рази</i>	4,4%	13,6%	---
<i>3 рази</i>	53,3%	59,1%	66,7%
<i>Багаторазова</i>	24,4%	18,2%	---
Тривалість блювоти	2,30 ± 0,19	1,67 ± 0,17	2,00 ± 0,19
Діарея	93,3%	86,4%	100%

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4
1-2 рази	15,6%	13,6%	---
3 рази	62,2%	40,9%	100%
Багаторазова	15,6%	31,8%	---
Тривалістьдіареї	6,62 ± 0,44	6,91 ± 0,71	7,33 ± 0,67
Кров у калі	4,4%	9,1%	---
Біль у животі	57,8%	45,5%	---
Здуття	57,8%	54,5%	33,3%
Бурчання	45,5%	40,9%	33,3%
pH в гострий період	4,67 ± 1,28	4,91 ± 2,07	4,33 ± 3,33
pH в період реконвалесценції	5,74 ± 1,04	5,76 ± 1,81	5,67 ± 4,41
Наявність ацетонемічного синдрому	82,2%	100%	100%
+	6,7%	4,5%	---
++	13,3%	13,6%	---
+++	20,0%	18,2	33,3%
++++	42,2%	63,7%	66,7%
Ознаки ураження респіраторного тракту	31,1%	18,2%	33,3%
Тривалість захворювання	7,93 ± 0,36	10,45 ± 1,60	8,00 ± 0,75

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками I та II груп;
2. ** - $p < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками II та III груп;
3. *** - $p < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками I та III груп.

Згідно з даними послідовного аналізу, який ґрунтується на розрахунку діагностичної значущості ознак у вигляді діагностичних коефіцієнтів (ДК), характерними відмінностями РВІ у дітей раннього віку з генотипом С/С-13910 були схильність до більш тривалої субфебрильної лихоманки (ДК=2,2), короткої тривалості синдрому блювоти (ДК=-2,2), більш частій зустрічальності респіраторного синдрому (ДК=2,3) з проявами вологого кашлю (ДК=5,9), харчової алергії (ДК=5,8). А РВІ у дітей раннього віку з генотипом С/Т-13910 відрізнялася схильністю до важкого (ДК=4,9) і тривалого перебігу (ДК=3,1) з проявом, як правило, фебрильної лихоманки

(ДК=4,8) та ацетонемічного синдрому (ДК=1,7), більш частоті зустрічальності медикаментозної алергії (ДК=3,1).

4.2. Вміст фекального кальпротектину у дітей з ротавірусною інфекцією з різними генотипами гену лактази

Також нами було проведено дослідження вмісту КП у калі дітей з різними генотипами гену *LCT* під час РВІ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст кальпротектину (мкг/г) у калі дітей раннього віку, хворих на РВІ, з різними генотипами гену *LCT*

Показник	Гострий період	Період реконвалесценції
КП у дітей з генотипом С/С-13910	538,53± 168,15	130,52± 53,61
КП у дітей з генотипом С/Т-13910	776,32± 309,59	165,71 ± 59,78

Результати середнього вмісту КП у калі дітей, хворих на РВІ, з різними генотипами гену *LCT* показали тільки тенденційно підвищений вміст КП у калі дітей з генотипом С/Т-13910 на початку захворювання. Однак дискретний аналіз дозволив встановити, що дійсно для дітей з генотипом С/Т-13910 характерний більш високий вміст КП у калі як в гострий період (ДК=3,2), так і в періоді реконвалесценції РВІ (ДК=5,0). Цілком імовірно, що рівень вмісту КП у калі дітей з генотипом С/Т-13910 матиме значно менше клінічне значення для діагностики участі бактеріальних агентів у процесі запалення кишечника.

Вірогідні кореляційні зв'язки у групах дітей з різними генотипами поліморфізму гену *LCT* наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Кореляційний взаємозв'язок різних генотипів поліморфізму гену *LCT* з клініко-лабораторними показниками у дітей з ротавірусною інфекцією

Ознаки	Генотип С/С-13910	Генотип С/Т-13910	Генотип Т/Т-13910
Абдомінальний синдром	---	r= -0,26	
Ацетонемічний синдром	---	r=+ 0,23	r= +0,24
Слиз у калі	r= -0,21		---
ШЗЕ на початку захворювання	---	r=+ 0,23	---
Рівень відносного вмісту сегментоядерних лейкоцитів	---	r=+ 0,25	---
Еритроцитурія	---	r= +0,23	---
Креатинін у сироватці крові	---	r=+ 0,23	---
Прямий білірубін у сироватці крові	---	r=+ 0,36	r= +0,4
Тимолова проба	---	r=+ 0,3	r= +0,34
АЛТ у сироватці крові	---		r= +0,34
АсТА у сироватці крові	---		r=+ 0,34

У дітей з генотипом С/Т-13910 зафіксовано помірні кореляційні зв'язки з наявністю еритроцитурії (r=+0,23; p<0,05), рівнів креатиніну (r=+0,23; p<0,05) та білірубіну (r=+0,36; p<0,05) у сироватці крові, в той час, як у дітей з генотипом Т/Т-13910 відзначався прямий кореляційний зв'язок з рівнями білірубіну (r=+0,40; p<0,05), АЛТ та АсТА у сироватці крові (r=+0,34 та r=+0,34; p<0,05 відповідно).

Це може опосередковано свідчити про таргетні зони для ротавірусної інфекції: у дітей з генотипом С/Т-13910 це - нирки, а у дітей з генотипом Т/Т-1391 - печінка.

У дітей з неротавірусною інфекцією (табл. 4.4.) відзначалось багато помірних кореляційних зв'язків, особливо у дітей з генотипом С/С-13910. Так, для перебігу гастроентериту у дітей з цим генотипом була властива невиражена, але тривала блювота (r=-0,29 та r=+0,27; p<0,05), відсутність крові в калі (r=-0,28) та ацетону в сечі (r=-0,29; p<0,05) у більшості випадків.

Таблиця 4.4

Кореляції різних генотипів поліморфізму гену *LCT* з клініко-лабораторними показниками у дітей з неротавірусною інфекцією

Ознаки	Генотип C/C-13910	Генотип C/T-13910	Генотип T/T-13910
1	2	3	4
Тривалість грудного вигодовування	---	r= -0,15	r= -0,14
Контакт з хворим на респіраторну інфекцію	---	r= -0,36	r= -0,28
Апетит на початку захворювання	r= +0,30	---	---
Вираженість блювоти	r= -0,28	---	---
Тривалість блювоти	r= +0,27	---	---
Тривалість діареї		r= -0,26	r= -0,24
Наявність крові в калі	r= -0,28	---	---
Ацетон в сечі	r= -0,29	---	---
pH сечі	r= +0,32	---	---
Вміст кальпротектину на початку захворювання	---	r= +0,28	r= +0,19
Вміст кальпротектину в кінці захворювання	---	r= +0,33	r= +0,23

Для дітей з генотипами C/T-13910, T/T-13910 були властиві невелика тривалість діареї (r=-0,26 та r=-0,24 відповідно), досить значущий зв'язок з рівнями кальпротектину на початку та у кінці захворювання (r=+0,28 і r=+0,33 для генотипу C/T-13910 та r=+0,19 і r=+0,23 для генотипу T/T-13910; p<0,05).

Таким чином, у дітей раннього віку, хворих на РВІ, найчастіше (63%) зустрічається генотип C/C-13910 гену *LCT*. Особливостями перебігу РВІ у дітей з генотипом C/C-13910 гену *LCT* є менш важка форма захворювання, яка в більшості випадків перебігає без лихоманки, короткий за тривалістю синдром блювоти, висока частота зустрічальності респіраторного синдрому, коротка тривалість хвороби.

Особливостями перебігу РВІ у дітей з генотипом C/T-13910 гену *LCT* можна вважати схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, високою частотою зустрічальності вираженого

ацетонемічного синдрому та більшу тривалість захворювання. Під час РВІ у дітей з генотипом С/Т-13910 відзначається схильність до більш підвищеної продукції КП, особливо в гострому періоді захворювання.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю., Герасименко О.М. Особливості перебігу ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гену лактази //Медичні перспективи. – 2014. -Том XIX №4. - С. 146-154.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНА ВІРОГІДНІСТЬ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЯКА ПОТРЕБУЄ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ В СТАЦІОНАРНИХ УМОВАХ

Найбільш значущими незалежними факторами ризику розвитку діареї у дітей вважають недавній контакт з хворим на діарею; введення нового продукту їжі; використання соски у дітей у віці 0-6 місяців, виховання дитини поза домашніми умовами; порушення особистої гігієни (миття рук без мила) дітей [160]. Проте практично не вивчена кореляція клініко-біологічних чинників та тяжкості РВІ. Враховуючи танатогенний ризик РВІ, виділення групи дітей з підвищеною вірогідністю розвитку РВІ, яка потребує лікування в стаціонарних умовах, та визначення перших діагностично високозначущих ознак, асоційованих з даною хворобою, можуть бути клінічною підставою для організації вчасних індивідуальних профілактичних заходів та ранньої діагностики захворювання.

Нами проведено дослідження прогностичного та діагностичного значення клініко-біологічних чинників у процесі розвитку РВІ у дітей від 1 місяця до 6-річного віку, які перебували на лікуванні в умовах стаціонарного інфекційного відділення Комунального закладу «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня №1 Дніпропетровської обласної ради». Для оцінки питомої ваги клініко-біологічного чинника в загальній структурі впливу на ймовірність розвитку РВІ у дітей для кожного із 117 вивчених показників був розрахований відносний ризик (ВР), що дозволило обрати та використовувати найбільш прогностично і діагностично вагомі предиктори.

Вік дитини. Порівнюючи вікову структуру гострих гастроентеритів ротавірусної і невстановленої етіології у дітей (рис.5.1), нами виявлено, що мінімальний ризик виникнення ротавірусної інфекції відзначається у дітей першого півріччя життя (ВР = 0,41), а максимальний - у дітей від 2 до 4 років (ВР = 2,52).

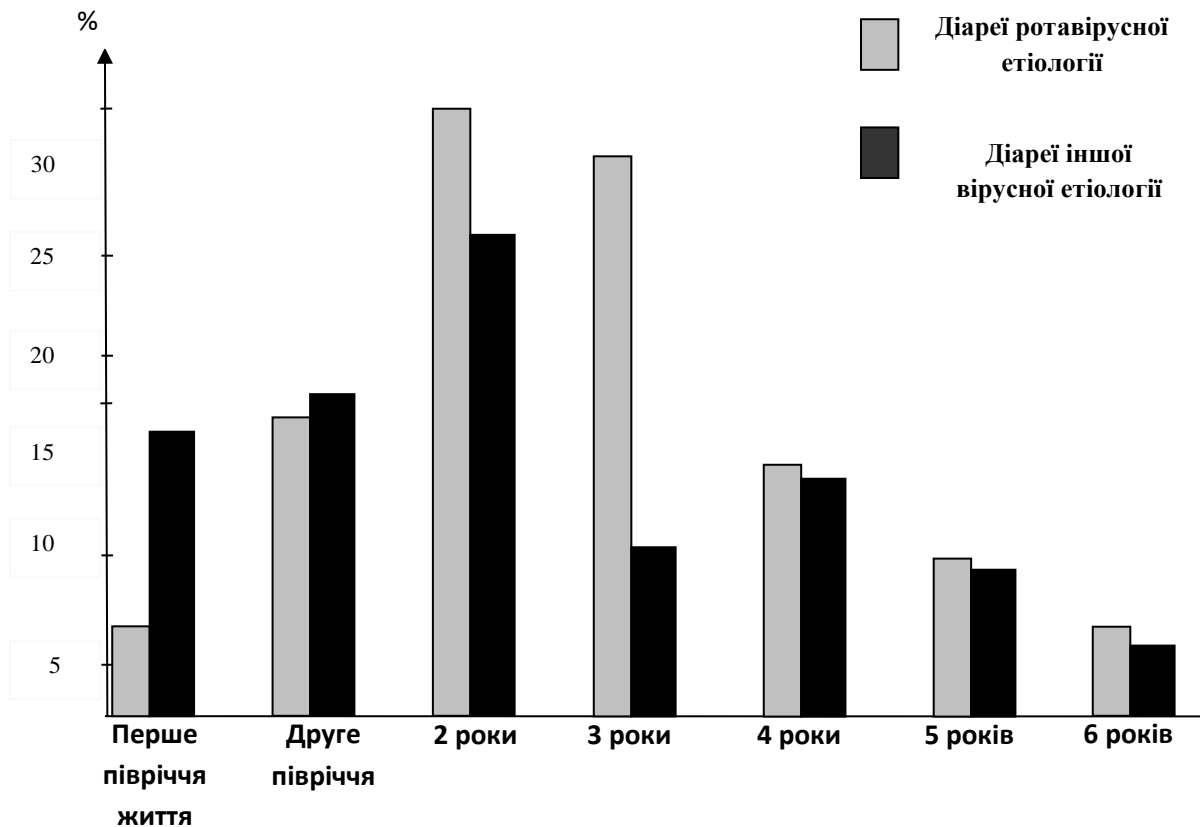


Рис. 5.1. Розподіл секреторних діарей ротавірусної і неротавірусної етіології у дітей різного віку.

У нашому дослідженні не було жодної дитини, яка була б імунізована проти РВІ. Ймовірно, особливості стану імунної системи, первинна соціалізація і недостатній рівень особистої гігієни дітей лежать в основі даного вікового ризику.

Стать дитини не впливала на ймовірність розвитку ротавірусного гастроентериту.

Максимальний ризик виникнення РВІ у дітей відзначений за віком матері від 28 до 36 років ($BP = 1,59$). Можливо, дані критичні періоди пов'язані з віковим періодом ризику зараження дитини, але не виключено і вплив особливої професійної зайнятості батьків у цей віковий період життя.

Частота зустрічальності РВІ, яка потребує лікування дітей в стаціонарних умовах, представлена на рис. 5.2. Максимальна частота розвитку РВІ у дітей припадала на осінньо-зимовий період року, мінімальна – на літній сезон.

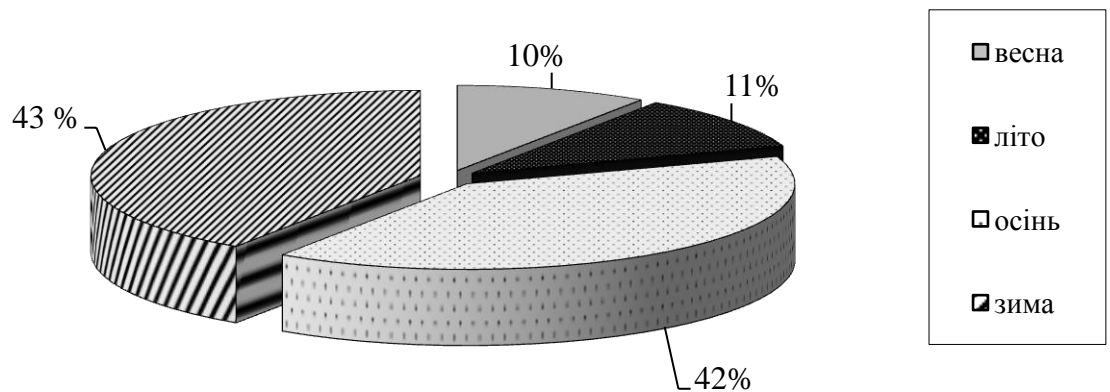


Рис. 5.2. Частота поширення у дітей ротавірусних гострих гастроентеритів, які вимагали стаціонарного лікування, в залежності від сезону року.

Частота зустрічальності у дітей гастроентеритів неротавірусної етіології, яка потребує лікування в стаціонарних умовах, представлена на рис. 5.3.

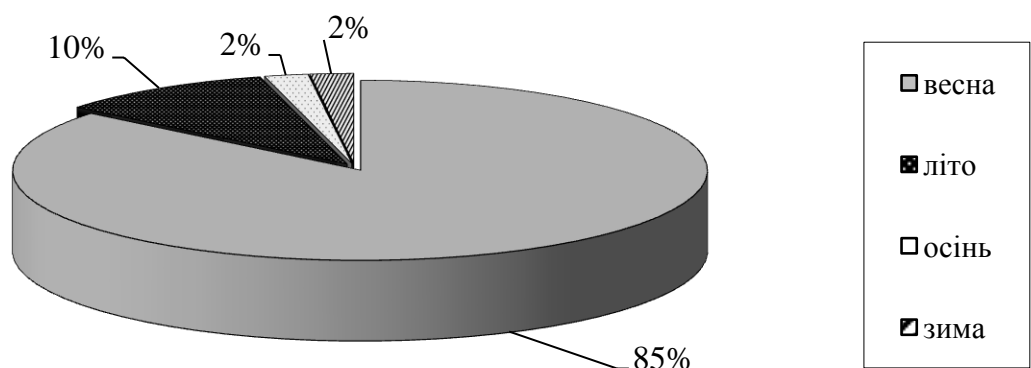


Рис. 5.3. Частота поширення у дітей гострих гастроентеритів неротавірусної етіології, які вимагали стаціонарного лікування, залежно від сезону року.

Як видно з рисунка, на відміну від РВІ, максимальна частота розвитку гастроентеритів неротавірусної етіології припадала на весняний період року, мінімальна - на осінь і зиму.

У більшості хворих на РВІ (87,2%) спостерігався гострий початок захворювання з проявом інтоксикації або диспептичного синдрому.

Першою ознакою захворювання у більшості пацієнтів (81% випадків) була блювота (81,3%) і діарея (89,1%). Гастроінтестинальний синдром у хворих дітей проявлявся у вигляді гастроентериту (81,3% спостережень). У половини хворих дітей (у 49,6% випадків) блювота мала багаторазовий характер. Діарея, як правило, виникала в першу добу захворювання і з'являлася у вигляді розрідження випорожнень, з пінистими і бідно забарвленими фекаліями, без патологічних домішок або з незначною домішкою слизу та з різким «кислим» запахом. На відміну від діарей неротавірусної етіології, ротавірусна діарея характеризувалася значним збільшенням числа актів дефекації. Так, при ротавірусній інфекції частота випорожнення, більша за 6-7 разів на добу, спостерігалася у 38,5% випадків, а при секреторній діарей неротавірусної етіології - лише у 9% випадків ($p < 0,05$). Характерною особливістю РВІ була висока частота розвитку метеоризму (62,9%), що проявлялося здуттям живота, підвищенням газоутворенням, флатуленцією і частим поєднанням з больовим синдромом. А секреторні діарей неротавірусної етіології метеоризм супроводжував лише у 10% випадків. Відносний ризик ротавірусної етіології у секреторній діарей, яка супроводжується метеоризмом, склав 2,07, а метеоризмом і больовим синдромом – 4,94.

У всіх дітей з вірусними секреторними діарейми, які знаходилися під нашим спостереженням, відзначався інтоксикаційний синдром, який проявлявся млявістю або збудженням, зниженням апетиту і підвищенням температури тіла. Однак при РВІ підвищення температури тіла зазвичай мало фебрильний характер. Гектична лихоманка практично виключала ротавірусну етіологію захворювання ($VP = 0,35$). Доволі часто

інтоксикаційний синдром супроводжувала ацетонемія. Наявність ацетонемічного синдрому у хворих з гострим гастроентеритом свідчила про високий ризик того, що секреторна діарея має ротавірусну етіологію (OR = 1,79). Чим важче були прояви ацетонемії, тим вищою була ймовірність ротавірусної етіології гострого гастроентериту.

У периферичній крові були відзначені гострофазові зміни, які мали однаковий характер для ротавірусних і неротавірусних гастроентеритів. Нами не виявлено нозоспецифічних особливостей змін рівня вмісту у сироватці крові амілази, лужної фосфатази, трансаміназ, електролітів.

Таким чином, отримані результати дослідження клініко-біологічних чинників та особливостей ранніх проявів РВІ, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах, дозволяє формувати групи ризику і визначати ймовірність розвитку важкого перебігу РВІ у дітей.

Провідними ознаками ротавірусної етіології кишкових інфекцій у дітей, які потребують стаціонарного лікування, були наявність ацетонемії (ВР = 1,79), вираженість ацетонемії (ВР = 2,75), фебрильні судоми (ВР = 3,10) та багаторазова блювота (ВР = 1,98).

Одним із засобів прогнозування вірогідності клінічних подій є математичні моделі немашинного застосування, зокрема послідовний аналіз Вальда.

Нами за допомогою математичної програми були оброблені 117 клініко-лабораторних параметрів дітей, хворих на гостру кишечку інфекцію, та отримано прогностичну таблицю (табл. 5.1). У таблиці представлені тільки ті показники, які мають високоінформативне навантаження.

Принцип роботи з прогностичною таблицею полягає у складанні прогностичних коефіцієнтів (ПК), які відповідають виявленим ознакам у даної дитини. Вірогідність отримання позитивного результату при проведенні можливої імунної терапії визначається за сумою ПК. При досягненні суми ПК 6 балів вірогідність можливої ефективності дорівнюється 80%, ПК= 9,5 балів – 90%, ПК= 13 балів – 95%.

Таблиця 5.1

Математична модель наявності ротавірусної інфекції, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах

№	Ознака	Градiєнти	Діагностичний коефіцієнт
Анамнез			
1	Вік матері (роки)	20 - 28	-1,7
		28 - 36	+2,0
		36 - 44	+0,7
2	Вік дитини (міс)	1	-3,9
		2	-0,7
		3	+0,1
		4	+4,0
		5	-0,6
		6	+1,7
		7	-1,3
		8	-3,0
		Старше 9	0
3	Непереносимість молочних продуктів	так	+6,9
		ні	-1,0
4	Алергія	харчова	+5,4
		медикаментозна	-0,8
5	Алергія відсутня		-0,8
6	Кольоровий показник	0,79 - 0,85	+6,0
		0,86 - 0,91	-0,5
		0,92 - 0,98	0,8
Особливості клінічних проявів			
7	Сезон року на момент захворювання	Осінь-зима	+11,0
		Весна-літо	-2,0
8	Ацетонемія	так	+2,5
		ні	-5,5
9	Ступінь ацетонемії	1 (+)	+1,4
		2 (++)	+1,9
		3 (+++)	+3,5
		4 (++++)	+4,4
10	Фебрильні судоми	так	+4,9
		ні	-0,9
11	Блювота (багаторазова)	так	+2,9
		ні	-4,5

Ймовірність формування розвитку РВІ, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах, становить 80% при досягненні суми ДК 6 балів, 90% - 9,5 балів, 95% - 13 балів.

Приклад 1

Прокопенко Ярослав, 1р.3м., госпиталізований в інфекційне відділення №4 29.10.12 р., виписаний 05.11.12р.

Клінічній діагноз : Ротавірусний ентерит. Ацетонемічний синдром.

Вага: 10, 5 кг

Звернувся до стаціонару зі скаргами на підвищення температури тіла до піретичних цифр (40 градусів), багаторазову блювоту, млявість з першої доби захворювання. Напередодні захворювання їв овочевий суп, варену телятину, творог “Злагода”, кефір “Злагода”. Вік матері – 37 років. Алергія відсутня.

Госпіталізовано зі станом середньої тяжкості за рахунок ацетонемічного та інтоксикаційного синдрому. Ацетонемія (++++). До захворювання явищ непереносимості молочних продуктів не відзначалося. Фебрильні судоми не спостерігалися.

Дослідження: загальний аналіз крові, аналіз крові на цукор, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, копрограма, аналіз на виявлення яєць глист та найпростіших, дослідження калу на ротавірус, посів калу на кишкову групу, посів калу на кишкову групу матері, дослідження на дисбактеріоз, аналіз сироватки крові на лактоферин, дослідження крові на поліморфізм гену лактази-флоризин-гідролази.

Знаходився на оральній регідратації, був переведений на інтенсивну терапію глюкозо-сольовими розчинами 1:1 протягом двох днів, отримував бактеріальну терапію.

На фоні стаціонарного лікування відійшли явища ацетонемічного синдрому. Перебіг хвороби гладкий. Виписаний з покращенням під нагляд дільничного лікаря.

Таблиця 5.2

Клінічні прояви захворювання Прокопенка Я., які несуть ризик наявності ротавірусної інфекції, що потребує лікування в стаціонарних умовах

№	Ознака	Градiєнти	Дiагностичний коефiцiєнт
Анамнез			
1	Вiк матерi (роки)	37	+0,7
2	Вiк дитини (мiс)	1	-3,9
3	Непереносимiсть молочних продуктiв	Нi	-1,0
4	Алергiя		
5	Алергiя вiдсутня		-0,8
6	Кольоровий показник	0,93	0,8
Особливостi клiнiчних проявiв			
7	Сезон року на момент захворювання	Осiнь	+11,0
8	Ацетонемiя	так	+2,5
9	Ступiнь ацетонемiї	4 (++++)	+4,4
10	Фебрильнi судоми	Нi	-0,9
11	Блювота (багаторазова)	так	+2,9

Обравши дiагностично-значущi показники для пацiєнта Прокопенка Я. (табл. 5.2), ми отримали загальне дiагностичне значення 17,3 балiв, що вiдповiдає вiрогiдностi розвитку ротавiрусної iнфекцiї - бiльше 95%. Наявнiсть збудника ротавiруса у даного пацiєнта була пiдтверджена специфiчним методом дослiдження СIТO-TEST ROTA.

Приклад 2

Липка Єлизавета, 2р.10м., госпiталiзована в iнфекцiйне вiддiлення №4 06.11.12 р., виписана 12.11.12р.

Клінічний діагноз : Ротавірусний ентерит. Ацетонемічний синдром. ГРВІ.

Вага: 12 кг. Дитина має схильність до на блювоту 4-6 разів на добу, водянисті випорожнення 5 разів на добу, болі в животі, зниження апетиту з першої доби захворювання, млявість. Напередодні захворювання їла капустняк, плов, котлети. Вік матері - 21 рік.

Госпіталізовано зі станом середньої тяжкості за рахунок інтоксикаційного синдрому, диспептичних явищ. Ацетонемія (++++). До захворювання явищ непереносимості молочних продуктів не відзначалося. Фебрильні судоми не спостерігалися.

Дослідження: загальний аналіз крові (кольоровий показник 0,93), аналіз крові на цукор, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копрограма, аналіз на виявлення яєць глистів та найпростіших, дослідження калу на ротавірус, посів калу на кишкову групу, посів калу на кишкову групу матері, дослідження на дисбактеріоз, аналіз сечі на ацетон, аналіз сироватки крові на лактоферин, дослідження калу на фекальний кальпротектин, дослідження крові на поліморфізм гену лактази-флоризин-гідролази.

Знаходилась на оральній регідратації, була переведена на інтенсивну терапію глюкозо-сольовими розчинами 1:1 протягом однієї доби.

На фоні стаціонарного лікування відійшли явища інтоксикації, диспептичних розладів, нормалізувалися випорожнення. Перебіг хвороби гладкий. Виписана з покращенням під нагляд дільничного лікаря.

Згідно із математичною моделлю індивідуальної вірогідності наявності ротавірусної інфекції, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах, нами були вибрані діагностично-значущі критерії для пацієнта Липки Є. (табл. 5. 3). Ми отримали загальне діагностичне значення 16,5 балів, що відповідає вірогідності розвитку ротавірусної інфекції – більше 95%. Наявність збудника ротавіруса була була підтверджена специфічним методом дослідження СІТО-TEST ROTA.

Таблиця 5.3

Клінічні прояви захворювання Липки Є., які несуть ризик наявності ротавірусної інфекції, що потребує лікування в стаціонарних умовах

№	Ознака	Градiєнти	Діагностичний коефіцієнт
Анамнез			
1	Вік матері (роки)	21	-1,7
2	Вік дитини (міс)	2 роки 10 міс.	-0,7
3	Непереносимість молочних продуктів	Ні	-1,0
4	Алергія	медикаментозна	-0,8
5	Алергія відсутня		
6	Кольоровий показник	0,92	0.8
Особливості клінічних проявів			
7	Сезон року на момент захворювання	Осінь-зима	+11,0
8	Ацетонемія	так	+2,5
9	Ступінь ацетонемії	4 (++++)	+4,4
10	Фебрильні судоми	Ні	-0,9
11	Блювота (багаторазова)	так	+2,9

Показники ефективності даної математичної моделі: чутливість - 90,9%, специфічність - 86,7%, тест прогнозування позитивного результату - 93,8%, тест прогнозування негативного результату – 81,3%.

Таким чином, до факторів ризику розвитку ротавірусної інфекції, що потребує лікування пацієнта в стаціонарних умовах, належать: осінньо-зимовий сезон року, вік дитини від 2 до 4 років, вік матері від 28 до 36 років, наявність харчової алергії, непереносимість молочних продуктів та анемія у дитини. Ранніми діагностичними клінічними ознаками ротавірусної інфекції, яка потребує лікування пацієнта в стаціонарних умовах, у дітей з гострим гастроентеритом можна вважати: вираженість інтоксикації, фебрильну лихоманку, ацетонемію, метеоризм у поєднанні з больовим синдромом.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Степанова Ю.Ю. Ризик розвитку ротавірусної інфекції, яка потребує лікування хворих дітей в стаціонарних умовах, при діарейному синдромі у дітей/ Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, Л.Л. Петренко// Гастроентерологія. – 2013. - №4(50). – С. 74-77.

РОЗДІЛ 6

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСАХАРИДАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ З РОТАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

При вторинній лактазній недостатності при РВІ практично у всіх дітей визначалися зміни в мікрофлорі кишечника, що мало істотний вплив на клінічну симптоматику основного захворювання. Накопичення неферментованої лактози у просвіті кишечника супроводжувалося підвищеним ростом умовно-патогенних мікроорганізмів, розвитком метаболічного дисбалансу мікрофлори товстої кишки з утворенням великої кількості органічних кислот, а ступінь лактазної недостатності визначав тяжкість перебігу та прогноз ротавірусного гастроентериту.

Клінічно важливим був той факт, що у дітей з високим ступенем лактазної недостатності довше зберігалось виділення вірусу, що необхідно враховувати при проведенні протиепідемічних заходів. Зміни мікробіоценозу кишечника, як і тривале вірусоносійство у дітей з вираженими проявами вторинної дисахаридазної недостатності, сприяли зниженню ефективності та напруженості механізмів місцевого імунітету травного тракту.

Підходи щодо дієтотерапії ротавірусних гастроентеритів із застосуванням безлактозних та низьколактозних сумішей у гострій період хвороби не можуть бути в повній мірі природними, враховуючи величезне значення лактози для розвитку дитини [67, 84]. Безперечною і пріоритетною є вимога продовження грудного вигодовування і під час хвороби дитини.

Запропоноване вирішення проблеми лактазної недостатності при ротавірусних гастроентеритах завдяки включенню в медикаментозну терапію комплексних ферментних препаратів теж було не в змозі істотно вплинути на прояви вторинної дисахаридазної недостатності при ГКІ. Крім того, у науковій літературі з'явилися дані про підсилення реплікації ротавірусів на тлі раннього призначення ферментотерапії [170].

Все вищевикладене обґрунтовує необхідність розробки нових терапевтичних схем для поліпшення результатів лікування ротавірусних гастроентеритів та зменшення ймовірності розвитку несприятливих наслідків захворювання у постінфекційний період. Поява на фармацевтичному ринку ферментних препаратів з високою лактазною активністю вимагає проведення їх клінічної оцінки.

Нами було проведено вивчення клінічної ефективності використання дієтичної добавки «Мамалак», що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, в дієтотерапії гострих ротавірусних гастроентеритів у дітей першого року життя: 1 капсула дієтичної добавки містить лактазу (*Aspergillus oryzae*) - 30,0 мг (3000 ALU), допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу - 56 мг, рисові висівки - 114 мг. Показанням до включення дієтичної добавки в дитяче харчування є вторинна (транзиторна) ЛН, що розвивається на тлі різних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Під нашим спостереженням знаходилися 44 дитини у віці від 3 до 18 місяців з гострою кишковою інфекцією ротавірусної етіології, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні комунального закладу «Дитяча міська клінічна лікарня № 1» міста Дніпропетровська. Діти від 3 до 6 місяців становили 40,9% групи спостережень (18 дітей), діти від 6 до 12 місяців - 42,2% (19 дітей), діти старше 1 року - 15,9% (7 дітей). Гендерне співвідношення в групі обстежених дітей склало 2,4 до 2,0 (24 хлопчика (54,5% спостережень) і 20 дівчаток (45,5% спостережень). Більша частина дітей були госпіталізовані на першу добу хвороби (32 дитини), інші у перші дві-три доби захворювання перебували на амбулаторному лікуванні, однак відсутність позитивної динаміки (у 4 дітей) або погіршення стану (у 8 дітей) привело до необхідності госпіталізації в більш пізні терміни захворювання. При надходженні в стаціонар у 35 дітей визначався стан середнього ступеня тяжкості, 9 дітей з групи спостереження доставлені в стаціонар у тяжкому стані.

Клінічне спостереження за хворими дітьми проводилось з моменту надходження в стаціонар і до закінчення стаціонарного лікування. Детально вивчався початок і перебіг захворювання. До критеріїв тяжкості стану були віднесені такі показники: вираженість синдрому інтоксикації, частота випорожнень та блювоти протягом доби, показники температурної реакції, наявність та ступінь вираженості симптомів зневоднення.

При середньотяжких формах захворювання у дітей відзначалася помірна інтоксикація, температура тіла не підіймалася вище $38,5^{\circ}\text{C}$, частота блювоти складала до 6-10 разів на добу, кратність випорожнень до 6-10 разів на добу, ознаки зневоднення були відсутні або відповідали ексікозу I ступеня.

До тяжких форм захворювання ми відносили клінічну картину ротавірусного гастроентериту у дітей, яка відповідала таким ознакам: виражені прояви інтоксикації, температура тіла вище $38,5^{\circ}\text{C}$, частота блювоти понад 10 разів на добу, частота випорожнень більше 10 разів на добу, ознаки ексікозу II-III ступеня. Дані клінічного дослідження показали, що у групі дітей, які знаходилися під нашим спостереженням, переважали середньотяжкі форми захворювання (34 дитини - 72,3% досліджень). Тяжка форма захворювання була у 10 дітей (27,7%). Незалежно від ступеня тяжкості стану дитини клінічна картина РВІ була представлена трьома основними синдромами: інтоксикаційним, гастроінтестинальним та катаральним.

У більшості дітей (39 осіб - 88,65% спостережень) визначався гострий початок захворювання з домінуванням проявів інтоксикаційного або гастроінтестинального синдромів. Першим симптомом хвороби найчастіше (у 52,9% випадків - у 23 дітей) була блювота. З них у 18 дітей блювота була багаторазовою. У 28 дітей вже у першу добу хвороби з'являлися зміни з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді розріджених випорожнень, водянистих, пінистих, бідно забарвлених, часто без патологічних домішок або з незначною домішкою слизу, з різким («кислим») запахом. Частота випорожнень варіювала від 6-7 до 18-25 разів на добу. Практично у всіх

дітей, що перебували під нашим спостереженням, відзначалися явища вираженого кишкового метеоризму, що проявлялося здуттям живота, рясним газоутворенням та флатуленцією. На тлі представлених порушень шлунково-кишкового тракту у більш, ніж половини обстежених дітей (27 осіб) відзначалися епізоди різкого занепокоєння з проявами, аналогічними симптоматиці «малюкової кольки», що давало підставу розцінювати це як прояви синдрому нелокалізованого абдомінального болю. Поєднання абдомінального болю з вираженим метеоризмом, підвищеним газоутворенням, флатуленцією та стійким і тривалим діарейним синдромом свідчило про розвиток одного з ведучих патогенетичних синдромів РВІ - вторинної лактазної недостатності.

Гастроінтестинальний синдром проявлявся у вигляді гастроентериту у 36 дітей (81,85% спостережень), прояви гастроентероколіту зареєстровані нами у 8 дітей.

Практично у 50% випадків захворювання починалося з проявів інтоксикаційного синдрому, що відповідало підвищенню температури тіла, млявості або надмірному збудженню дитини, адинамії, зниженню апетиту або відмові від їжі та прийому рідини. При об'єктивному огляді значна блідість або «мармуровість» шкірних покривів дитини доповнювали прояви інтоксикаційного синдрому.

У 16 дітей в перші дні захворювання відзначався помірний катаральний синдром у вигляді утрудненого носового дихання, малопродуктивного кашлю, гіперемії задньої стінки глотки. Прояви катарального синдрому суттєво не впливали на тяжкість перебігу захворювання, однак дещо утрудняли ранню діагностику РВІ.

Дослідження показників периферичної крові у дітей в перші дні захворювання показало наявність гострофазових змін у 37 дітей (85,5% спостережень). Лейкоцитоз визначався у 17 дітей (38,6%), виражений лімфоцитоз - у 29 дітей (45,4%), підвищення ШОЕ - у 30 дітей (68,2% спостережень).

Копрологічне дослідження, яке було проведено у розпал хвороби, дозволило констатувати наявність проявів запального процесу слизової оболонки кишечника та порушення процесів перетравлення та всмоктування: значна кількість лейкоцитів визначалася у 13 дітей (30,4% досліджень), йодофільна флора - у 31 дитини (71,4%), слиз - у 7 дітей (14,3%), м'язові волокна - у 30 дітей (69,6%), нейтральний жир - у 32 дітей (73,2%), жирні кислоти - у 39 дітей (87,5%), мила - у 28 дітей (64,2%), крохмаль - у 24 дітей (55,4%), перетравлювана клітковина - у 30 дітей (67,9% досліджень).

Всі діти - учасники нашого дослідження, до моменту захворювання знаходилися на грудному вигодовуванні, яке продовжувалося і під час стаціонарного лікування. Дієта доповнювалася безмолочними кашами та овочевим пюре. Враховуючи значення синдрому вторинної дисахаридазної недостатності в патогенезі ротавірусних гастроентеритів, ми виключили продукти з цільного коров'ячого молока з раціону хворих дітей. В залежності від включення дієтичної добавки у дієтотерапію з метою корекції лактазної недостатності усі діти були розподілені на дві групи, статистично порівнювані за віком та статтю, а також за тяжкістю перебігу захворювання. І група (основна, 23 дитини) - з першого дня стаціонарного лікування отримували під час годування препарат, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу. ІІ група (контрольна, 21 дитина) продовжували грудне вигодовування у звичайному режимі. Діти з основної групи отримували препарат, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу безпосередньо під час годування з розрахунку від $\frac{1}{4}$ - до $\frac{1}{2}$ капсули препарату на 100 мл молока. Вміст капсули додавався у першу порцію зцідженого грудного молока, яку через кілька хвилин давали дитині, після чого тривало годування грудьми.

Базисна терапія в умовах стаціонару містила в собі проведення регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії (оральної та/або інфузійної), противірусної терапії і застосування пробіотичних препаратів. Обсяг і характер базисної терапії у дітей основної і контрольної групи не мав істотних відмінностей.

Оцінка ефективності різних схем лікувального харчування проводилася нами згідно з основними клінічними критеріями захворювання з урахуванням тривалості і вираженості основних клінічних симптомів і синдромів гострої кишкової інфекції ротавірусної етіології. Аналіз отриманих даних дозволив стверджувати, що включення препарату, який містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу у комплексне лікування ГКІ ротавірусної етіології приводить до позитивної динаміки у стані дитини (рис. 6.1).

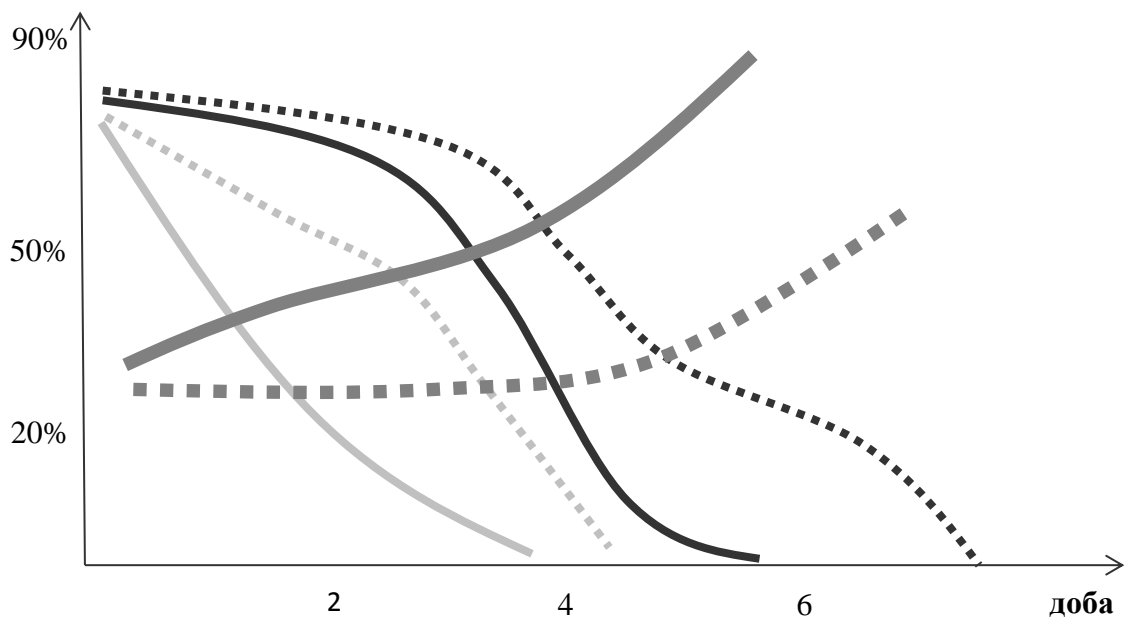


Рис. 6.1. Динаміка частоти проявів синдрому інтоксикації у дітей з РВІ, які отримували фермент лактазу-флоризин-гідролазу (суцільна лінія), і які його не отримували (пунктирна лінія).

Примітка: лихоманка (—), ацетонемія (—), апетит (■■).

Насамперед, необхідно відзначити, що жодний з дітей не був переведений на штучне вигодовування у зв'язку з ротавірусною інфекцією. Усі діти продовжували перебувати на грудному вигодовуванні весь період захворювання. Статистичний аналіз динаміки захворювання (рис. 6.2) у дітей, які одержували під час годування грудьми дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, у порівнянні з дітьми контрольної

групи, виявив вірогідно значуще скорочення тривалості проявів симптомокомплексу вторинної лактазної недостатності (діареї, абдомінального болю, метеоризму).

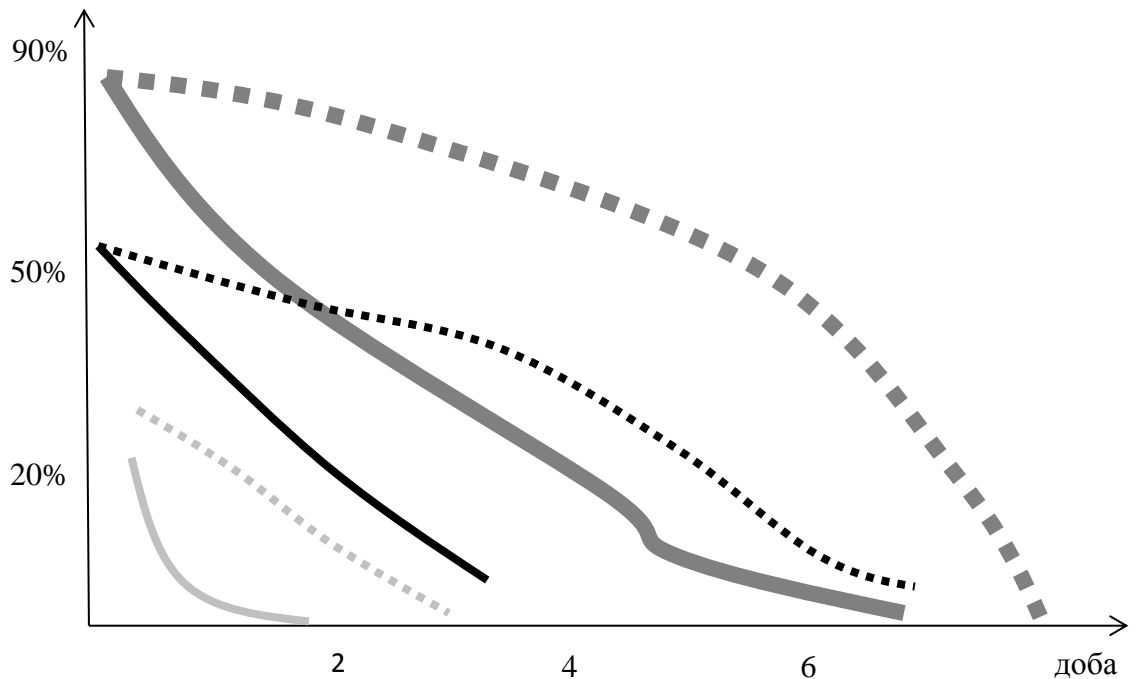


Рис. 6.2. Динаміка частоти проявів гастроінтестинального синдрому у дітей з ротавірусною інфекцією, які отримували препарат, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу (суцільна лінія), і в дітей, які його не отримували (пунктирна лінія).

Примітка: діарея (■), блювота (—), метеоризм (→)

Вже на третю добу лікування у 15 дітей (65,2%) основної групи ми спостерігали поліпшення загального стану, що проявлялося в нормалізації режиму сну й неспання, позитивному емоційному стані, появі та покращенні апетиту. У дітей тривалість сну наближалася до середньовікової норми, нівелювалися напади занепокоєння й плачу, схожі із проявами⁸ дитячої кишкової кольки. При об'єктивному обстеженні цих дітей позитивною динамікою було зменшення проявів кишкового метеоризму, нормалізація

перистальтики кишечника. Поліпшення загального стану дитини дозволяло підвищити ефективність проведення оральної регідраційної та дезінтоксикаційної терапії, завдяки тому, що діти починали охоче та у достатній кількості пити рідину і розчини для оральної регідрації. Це дозволило уникнути необхідності проведення інфузійної терапії у 13 дітей основної групи.

Саме в ці терміни тільки у 9 (42,8%) дітей контрольної групи відзначалася аналогічна позитивна динаміка у стані здоров'я. Батьки 12 (57,2%) пацієнтів контрольної групи продовжували скаржитися на напади занепокоєння у дітей, пов'язані, ймовірно, з абдомінальним болем, що супроводжувались здуттям живота, посиленою перистальтикою. У цих дітей частіше, ніж у дітей основної групи, відзначалося зригування внаслідок підвищеного газоутворення та утруднення при відходженні газів. Загальне занепокоєння, повторні зригування та блювота у дітей цієї групи значно утрудняли проведення оральної регідрації, що призвело до необхідності проведення тривалої інфузійної терапії у 15 (71,4%) дітей.

У групі дітей, які одержували з першого дня лікування добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, відзначалися позитивні тенденції і у динаміці діарейного синдрому. У дітей основної групи з 2-3 дня перебування в стаціонарі вірогідно зменшувалася середня частота дефекацій у порівнянні з дітьми контрольної групи. Цей показник в I групі зменшився з 9,5 раз за добу (у перший день хвороби) до 6,3 раз (до третього дня). В II групі ці показники були такі: 9,3 раз за добу (у перший день хвороби) і 8,1 раз (до третього дня). Одночасно зі зменшенням кратності випорожнень у дітей основної групи істотно зменшувалася кількість патологічних домішок у калі.

Зіставлення результатів копрологічного дослідження у дітей основної та контрольної групи свідчило на користь тих, хто одержували дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу. Результати проведеного порівнювального аналізу свідчили про швидкі темпи

нівелювання запального процесу слизової оболонки кишечника у дітей основної групи, відновлення процесів переварювання та всмоктування, особливо відносно показників вуглеводного та жирового обміну. При повторному копрологічному дослідженні (під час закінчення стаціонарного лікування) лейкоцити виявлені у калі 9 дітей основної групи та у 16 дітей з групи контролю. Також у результатах дослідження калу дітей з основної групи йодофільна флора виявлялася у 2,3 рази рідше, крохмаль - у 2, 7 рази, перетравлювана клітковина - в 1,8 раз, м'язові волокна – в 1,9 раз, нейтральний жир - у 2, 1 раз рідше, ніж у контрольній групі.

Призначення дієтичної добавки, яка містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, з першої доби лікування ротавірусного гастроентериту приводило до тенденційного скорочення тривалості проявів діарейного синдрому. Так, середній показник тривалості діареї у дітей основної групи становив 6,7 діб, а тривалість діарейного синдрому у дітей групи контролю дорівнювала 8,2 діб. Таким чином, тривалість основного синдрому РВІ зменшилась на 1,5 доби.

Узагальнення результатів дослідження дозволило встановити клінічну ефективність включення дієтичної добавки, яка містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, у дієтотерапію гострих кишкових інфекцій ротавірусної етіології у дітей раннього віку. Використання дієтичної добавки, яка містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, під час розвинутих клінічних проявів хвороби дозволяє зменшити вираженість клінічних і лабораторних ознак вторинної лактазної недостатності. Ензимотерапія з використанням лактази дозволяє прискорити нівелювання основних проявів ротавірусного гастроентериту, насамперед, скоротити тривалість і вираженість діарейного синдрому та сприяє покращенню загального стану дитини. Застосування дієтичної добавки дозволяє відмовитись від штучних лікувальних сумішей під час захворювання і покращити фізичне та емоційне самопочуття дитини за рахунок продовження грудного вигодовування.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях:

1. Абатуров О.Є. Підходи до лікування ротавірусної інфекції у дітей/ О.Є. Абатуров, Ю.Ю. Степанова, О.Л. Кривуша, О.М. Герасименко //Современная педиатрия. - 2013. - № 1(49) - С. 129 – 133.

2. Укрмедпатентінформ МОЗ України, “Застосування ферменту лактази в лікуванні ротавірусної інфекції у дітей” Абатуров О. Є., Степанова Ю. Ю. Протокол №2 від 21.06.2013.Київ.

3. Степанова Ю.Ю. Коррекция дисахаридазной недостаточности у детей с ротавирусной инфекцией / Ю.Ю.Степанова.–Медицина XXI століття: матеріали наук.-практ.конф.молодих вчених з міжнар. участю.–Х., 2014. – С. 107–108.

4. Абатуров А. Е. Ротавирусная инфекция у детей / А. Е. Абатуров, Ю. Ю. Степанова. – К. : Ітерсервіс, 2013. – 189 с.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У сучасній структурі ГКІ на долю вірусних діарей припадає 50-80%. Найбільш поширеними вірусними патогенними агентами є ротавіруси групи А (54,3%), норовіруси 2-го генотипу (25,2%), аденовіруси (13,2%). Значно рідше зустрічаються астровіруси (4,5%) і ротавіруси групи С, норовіруси 1-го генотипу і саповіруси: по 1-1,2% випадків.

Ротавіруси займають провідне місце в етіології вірусних діарей. Щорічно реєструється близько 125 млн. випадків ротавірусної інфекції у дітей, 440 тисяч з них закінчуються летальним результатом [55]. Захворюваність на ротавірусну інфекцію у дітей в Україні в різні роки коливається від 0,94 до 3,18 на 100 000 населення [41].

Найважливішим компонентом саногенезу РВІ є вроджений імунітет. Своєчасність і рівень активації неспецифічних механізмів захисту слизової оболонки травного тракту обумовлюють імовірність захворювання і характер перебігу РВІ у дітей. Основними ефекторними компонентами неспецифічного захисту є протимікробні пептиди, продукція яких індукується практично з перших хвилин вірусної інвазії. Останніми роками зріс інтерес дослідників до участі у протівірусному захисті протимікробних пептидів, зокрема до одного з компонентів імунної системи макроорганізму - ЛФ, що бере участь в системі неспецифічного гуморального імунітету, регулює функції імунокомпетентних клітин, має антибактеріальні, антивірусні, імуномодельючі та інші каталітичні властивості. Також інтереси вчених спрямовані на вивчення діагностичних можливостей фекальних маркерів запалення, зокрема КП [129].

Однією з найвагоміших ланок діарейного синдрому при РВІ є мальабсорбція вуглеводів, що пов'язана з набутою вторинною дисахаридазною недостатністю, яка виникає внаслідок ураження епітеліоцитів проксимальних відділів тонкого кишечника. Нерозщеплені

дисахариди лишаються у просвіті кишечника, викликають осмодіарею, а при потраплянні у товстий кишечник зазнають мікробного розкладання з утворенням органічних кислот, які підсилюють перистальтику кишечника [40, 41, 109].

Доведено, що саме білок NSP4 ротавірусу є специфічним ентеротоксином, здатним викликати секреторну діарею подібно до бактеріальних токсинів холерного вібріону [69]. На відміну від попередніх уявлень про те, що зниження дисахаридазної активності в просвіті кишечника при РВІ обумовлене загибеллю зрілих ентероцитів внаслідок реплікації вірусів або вірусіндукованого апоптозу, на теперішній час стало ясно, що цей ефект пов'язаний з блокадою функціонування деяких транспортних протеїнів щіткової кайми ентероциту [69,100].

Основним чинником патогенезу, що викликає порушення дії транспортних протеїнів, є ентеротоксин ротавірусу NSP4 [153, 175]. Зокрема ротавірус інгібує функціональну активність SGLT1 (strong inhibition of both Na (+)-d-glucose) залежного симпорту Na⁺D-глюкози навіть за відсутності пошкодження ентероцитів, що зумовлює зниження всмоктування глюкози і реабсорбції води з кишкового просвіту. Інгібіція симпорту Na⁺D-глюкози зумовлена дією неструктурного протеїну 4 (NSP4) ротавірусу [154]. NSP4 обумовлює порушення щільних контактів клітин, що супроводжується збільшенням парацелюлярної проникності і посиленням відтоку води з міжклітинного простору в люмен кишечника [165]. Продемонстровано також, що дисахаридазна недостатність, яка спостерігається при РВІ, переважно обумовлена дефіцитом лактази-флоризин-гідролази (EC 3.2.1.23–62), яка гідролізує лактозу і є ферментом, пов'язаним з апікальною поверхнею щіткової кайми ентероцитів. Вивільнення лактази-флоризин-гідролази під час хвороби інгібоване протеїном NSP4 [175].

Таким чином, у ранній період захворювання ЛН є закономірним проявом РВІ, який обумовлений не ротавірус-індукованою загибеллю ентероцитів або порушенням синтезу ферменту, а пригніченням активності

його вивільнення з ентероцитів. Тригером, що індукує розвиток і діареї, і ЛН протягом РВІ, є протеїн NSP4 [175].

Однак в науковій літературі більшість авторів обмежуються лише констатацією наявності дисахаридазної недостатності при ротавірусній інфекції [17, 18], хоча ця важлива ланка патогенезу РВІ потребує подальшого глибокого дослідження.

Ефективність використання ферментних препаратів, що містять лактазу, підтверджена роботами зарубіжних і вітчизняних фахівців [67,84,149,178]. Через це напрямком нашого дослідження був пошук оптимальних методів діагностики та лікування дисахаридазної недостатності у дітей з ротавірусною інфекцією.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей шляхом дослідження особливостей перебігу захворювання, патогенетичних механізмів протиінфекційного захисту організму, факторів ризику розвитку дисахаридазної недостатності та вивчення клініко-імунологічної ефективності препарату, який містить фермент лактазу.

Для досягнення мети дослідження були вирішені такі завдання:

1. Вивчити клінічні особливості проявів РВІ у дітей раннього віку.
2. Визначити динаміку концентрації антимікробних пептидів у калі в залежності від вираженості проявів дисахаридазної недостатності при РВІ.
3. Вивчити особливості перебігу РВІ у дітей з різним генотипом гену лактази (*LCT*).
4. Виявити фактори ризику розвитку дисахаридазної недостатності у дітей із РВІ.
5. Вивчити ефективність та обґрунтувати доцільність застосування препарату, що містить фермент лактазу, при лікуванні дисахаридазної недостатності у дітей із РВІ.

Для виконання поставлених завдань було проведено клініко-імунологічне обстеження 135 дітей з гострими кишковими інфекціями вірусної етіології. За етіологічною ознакою були сформовані дві групи: I група - діти з гострими кишковими інфекціями ротавірусної етіології – 105 дітей (77,8 % спостережень), II група - діти з гострими секреторними кишковими інфекціями неротавірусної етіології – 30 дітей (22,2 %). Всі діти проходили стаціонарне лікування на базі інфекційного відділення КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня № 1»ДОР» (головний лікар – В.І.Івашина) м.Дніпропетровська.

При виконанні дисертаційної роботи використовували методи загальноклінічного спостереження та загальні лабораторні дослідження. Загальноклінічне обстеження включало з'ясування скарг пацієнтів, анамнезу життя, захворювання, клінічне обстеження органів та систем.

Виявлення антигенів ротавірусів проводили за допомогою тест-системи СІТО-TEST ROTA у зразках фекалій. СІТО TEST ROTA - експрес-тест для визначення антигену ротавірусної інфекції. Визначення рН калу у досліджуваних груп дітей проводили за допомогою універсального індикаторного паперу виробництва Lach ner (Нератовіце. Для Ерба Лахема). Поліморфізм 13910 Т>С гену *LCT* виявляли методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження проводилися в НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава (директор - д.мед.н., професор Весніна Л. Е.; к.мед.н., ст.н.с. О. А. Шликова). Концентрацію ЛФ, фекального КП в біологічних середовищах визначали імуноферментним методом за допомогою рідера “Stat Fax 303 Plus” (USA). Дослідження виконували в ДУ “Інститут гастроентерології АМН України” в атестованій лабораторії мікробіології та імунології. Проведення статистичного аналізу отриманих результатів виконували з використанням статистичних пакетів SPSS 17.0., “Excell for Windows” та STATISTICA за допомогою IBM PC сумісного комп'ютера “Pentium 4” за допомогою параметричних, непараметричних методів,

кореляційного аналізу, послідовного аналізу Вальда.

Вивчення клініко-анамнестичних особливостей дітей, які хворіли на гострі кишкові інфекції різної етіології, дозволили нам виділити фактори ризику розвитку РВІ з важким перебігом захворювання.

Нами проведено дослідження прогностичного та діагностичного значення клініко-біологічних чинників у процесі розвитку РВІ у дітей від 1 місяця до 4-річного віку. Для оцінки питомої ваги клініко-біологічного чинника в загальній структурі впливу на ймовірність розвитку РВІ у дітей для кожного із 117 вивчених показників був розрахований відносний ризик (ВР), що дозволило обрати та використовувати найбільш прогностично і діагностично вагомі предиктори.

Порівнюючи вікову структуру гострих гастроентеритів ротавірусної і не встановленої етіології у дітей, ми виявили, що мінімальний ризик виникнення РВІ відзначається у дітей першого півріччя життя (ВР = 0,41), а максимальний - у дітей від 2- до 4-річного віку (ВР = 2,52).

Аналогічна залежність імовірності виникнення ротавірусних діарей від віку у дітей, що не були вакциновані й отримували лікування в стаціонарних умовах в Бельгії, представлена Baudouin Standaert і співавт. [144]. В Австралії з 2007 року спостерігається збільшення частки дітей з РВІ, які потребували стаціонарного лікування. Середній вік пацієнтів з ротавірусними гастроентеритами, які надійшли до лікувальних установ на стаціонарне лікування, збільшився з 1,3 до 3,8 років [95]. Збільшення середнього віку хворих з РВІ, які мали потребу стаціонарного лікування, автори пов'язують з впровадженням протиротавірусної вакцинації. Однак у нашому дослідженні не було жодної дитини, яка була б імунізована проти РВІ. Очевидно, особливості стану імунної системи, первинна соціалізація і, відповідно, недостатній рівень особистої гігієни дітей лежать в основі даного вікового ризику. Встановлено, що стать дитини не впливала на ймовірність розвитку ротавірусного гастроентериту.

Максимальний ризик виникнення РВІ у дітей пов'язаний з віком матері від 28 до 36 років ($BP = 1,59$). Можливо, що даний критичний період пов'язаний з віковим періодом ризику зараження дитини, але не виключено і вплив особливої професійної зайнятості батьків у цей віковий період життя.

Максимальний ризик розвитку РВІ у дітей припадав на осінньо-зимовий період року ($BP > 10$), а мінімальний – на літній сезон ($BP = 0,62$).

Діти з харчовою алергією відрізняються достовірно високим ризиком захворювання РВІ ($BP = 3,46$) відносно дітей без алергічних проявів.

Наявність ознак непереносимості молочних продуктів до захворювання або під час секреторної діареї високо асоційована з ротавірусною етіологією захворювання: відносний ризик РВІ у даної категорії дітей становив 4,94. Ймовірно, ЛН є одним з чинників, які сприяють ротавірусній інвазії.

У дітей з гіпохромною анемією, рівень кольорового показника яких був нижчим 0,85, відзначався підвищений ризик виникнення РВІ ($BP = 3,95$).

У більшості хворих з РВІ (87,2%) спостерігався гострий початок захворювання з проявом інтоксикації або диспептичного синдрому.

Першою ознакою захворювання у більшості пацієнтів (81% випадків) була блювота (81,3%) і діарея (89,1%). Гастроінтестинальний синдром у хворих дітей проявлявся у вигляді гастроентериту (81,3% спостережень). У половини хворих дітей (у 49,6% випадків) блювота мала багаторазовий характер. Діарея, як правило, виникала в першу добу захворювання і з'являлася у вигляді розрідження випорожнень, з пінистими і бідно забарвленими фекаліями, без патологічних домішок або з незначною домішкою слизу та з різким «кислим» запахом. На відміну від діарей неротавірусної етіології, ротавірусна діарея характеризувалася значним збільшенням числа актів дефекації. Так, при РВІ частота випорожнень, більша за 6-7 разів на добу, спостерігалася у 38,5% випадків, а при секреторній діарей неротавірусної етіології - лише у 9% випадків ($p < 0,05$). Характерною особливістю ротавірусної інфекції була висока частота розвитку метеоризму (62,9%), що проявлялося здуттям живота, підвищеним

газоутворенням, флатуленцією і частим поєднанням з больовим синдромом. А секреторні діареї неротавірусної етіології метеоризм супроводжував лише у 10% випадків. Відносний ризик ротавірусної етіології секреторної діареї, що супроводжується метеоризмом, склав 2,07, а тієї, що супроводжується метеоризмом і больовим синдромом – 4,94.

У всіх дітей з вірусними секреторними діареями, які знаходилися під нашим спостереженням, відзначався інтоксикаційний синдром, який проявлявся млявістю або збудженням, зниженням апетиту і підвищенням температури тіла. Однак при РВІ підвищення температури тіла зазвичай мало фебрильний характер. Гектична лихоманка практично виключала ротавірусну етіологію захворювання (ВР = 0,35). Доволі часто інтоксикаційний синдром супроводжувала ацетонемія. Наявність ацетонемічного синдрому у хворих з гострим гастроентеритом свідчила про високий ризик того, що секреторна діарея має ротавірусну етіологію (OR = 1,79). Чим важчими були прояви ацетонемії, тим вищою була ймовірність ротавірусної етіології гострого гастроентериту.

Провідними ознаками ротавірусної етіології кишкових інфекцій у дітей, які потребують стаціонарного лікування, були наявність ацетонемії (ВР = 1,79), вираженість ацетонемії (ВР = 2,75), фебрильні судоми (ВР = 3,10) та багаторазова блювота (ВР = 1,98).

Подібні дані були отримані й іншими авторами. Так, С.М.Безроднова і співавт. [9] на підставі клініко-епідеміологічного та лабораторного обстеження 167 хворих з різними формами РВІ у віці від 3 місяців до 17 років за період 2008- 2011 років показали, що серед хворих на РВІ переважали діти у віці від 1 до 3 років (44,32%) з середньоважкою формою захворювання (56,29%). Діти найчастіше були госпіталізовані у весняні (39,52%) і зимові (29,34%) місяці. Симптоматика РВІ у дітей всіх вікових груп мала особливості залежно від ступеня тяжкості, переважали інтоксикаційний, гастроентеритичний, катаральний синдроми. Автори також показали, що у дітей до 1 року достовірно частіше відзначалося бурчання по

ходу кишечника (25,15%) і збільшення печінки (12,57%). У дітей від 1 до 3 років переважали симптоми інтоксикації (100%), гіперемія зіву (43,71%), блідість шкірних покривів (43,11%) [10].

У периферичній крові були відзначені гострофазові зміни, які мали однаковий характер для ротавірусних і неротавірусних гастроентеритів. Нами не було виявлено нозоспецифічних особливостей змін рівня вмісту в сироватці крові амілази, лужної фосфатази, трансаміназ, електролітів. Подібні результати були отримані й іншими авторами. Так, Г.О. Леженко і співавт. [32], аналізуючи результати біохімічного дослідження крові, проведеного у дітей з РВІ в перші два дні з моменту госпіталізації, відмітили, що у 46% дітей спостерігалось підвищення активності АлАТ на фоні нормальних цифр загального білірубіну. За результатом УЗД, у 19 % з них відзначено гепатомегалію. Всі хворі з цитолітичним синдромом були обстежені на маркери вірусних гепатитів А, В і С, які виявилися негативними. Підвищення активності АлАТ в 1,5 раза спостерігалось у 21 % дітей, у 2 рази — у 18 % дітей, у 3 рази і більше — у 7 % дітей. З них у 26 % пацієнтів цей лабораторний синдром мав короткотривалий характер із нормалізацією показників протягом тижня від моменту госпіталізації. У той же час у 12 % дітей цитолітичний синдром зберігався понад 7–10 діб. Також Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган (2013 р.) відмітили, що при важких формах РВІ відзначені порушення функції печінки, підшлункової залози і характерні зміни біохімічних і клінічних показників [26].

При дослідженні концентрації ЛФ в ротоглотковій рідині у дітей раннього віку, які хворіли на ротавірусний гастроентерит, встановлено, що у гострий період вона в середньому склала $2510,4 \pm 238,1$ нг/мл, що у 3,4 рази більше здорових дітей того ж віку (згідно з даними В.В. Базарного, 2012 [7]), та зберігалася високою і в період реконвалесценції: $2388,8 \pm 656,8$ нг/мл (у 3,2 рази більше здорових).

Отримані дані вказують на те, що розвиток РВІ супроводжується посиленням продукції ЛФ, яка не слабшає і до періоду реконвалесценції.

Відомо, що взаємодія патоген-асоційованих молекулярних структур (PAMP) інфекційних агентів з Toll-подібними рецепторами (TLR) епітеліоцитів і макрофагів активує продукцію хемокінів й адгезинів, що активують в місці поразки циркулюючі нейтрофіли. Нейтрофіли є основними клітинами, які синтезують ЛФ, накопичуючи його в цитоплазмі у вторинних гранулах. Лактоферин, що вивільнився з гранул, покидає нейтрофіли за допомогою механізму апарату Гольджи і проявляє виражену активність проти бактерій, вірусів, грибів і найпростіших [1, 89, 149].

Лактоферин синтезується не лише нейтрофілами, але й епітеліальними клітинами підслизових залоз. В епітеліальних клітинах ЛФ не накопичується в цитоплазмі, а, вивільняючись з клітини, розташовується безпосередньо на апікальній зовнішній поверхні мембрани епітеліоцита [147]. Ймовірно, підвищення рівня ЛФ в ротоглотковій рідині, що спостерігається під час вірусної інфекції у дітей, є відображенням загальної захисної реакції епітелію травного тракту.

Щодо концентрації ЛФ у сироватці крові дітей під час гострого ротавірусного гастроентериту, то в основному також спостерігалось підвищення, але менш виражене. Так, у гострий період та період реконвалесценції вміст ЛФ у сироватці хворих дітей приблизно в 1,5-2 рази перевищив рівень здорових.

При вивченні взаємозв'язків концентрації ЛФ з важкістю ротавірусного гастроентериту встановлено такі кореляційні відносини: чим вище був вміст ЛФ у сироватці крові, тим важче протікало захворювання ($r = + 0,54$; $p < 0,05$). Зворотна залежність, причому з високою щільністю кореляції, спостерігалась між концентрацією ЛФ у ротоглотковому секреті та важкістю РВІ: чим вище був рівень концентрації ЛФ у ротоглотковому секреті на початку захворювання, тим легшим був ротавірусний гастроентерит в подальшому ($r = -0,72$; $p < 0,05$), що також підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника. Це збігається з даними деяких інших дослідників, які також встановили, що вміст ЛФ пов'язаний з тяжкістю перебігу РВІ. Так, вміст ЛФ

у фекаліях хворих на гостру діарею, у тому числі і ротавірусної етіології, був значно вищим у пацієнтів з важким ($11,32 \text{ мкг/г} \pm 3,29 \text{ мкг/г}$) або середньоважким ($3,77 \text{ мкг/г} \pm 2,08 \text{ мкг/г}$) перебігом захворювання в порівнянні з хворими, у яких гастроентерит протікав легко ($1,51 \text{ мкг/г} \pm 1,36 \text{ мкг/г}$) ($p < 0,05$). Показано, що щоденне призначення ЛФ щурам з експериментальною РВІ зменшує вираженість гострого гастроентериту і модулює імунну відповідь проти патогену [180].

Нами було встановлено, що рівень концентрації фекального КП при секреторних вірусних діареях не залежав від етіологічного чинника і характеризувався помірним підвищенням вмісту КП в калі в гострий період з поступовим його зниженням до періоду реконвалесценції захворювання.

В результаті проведеного кореляційного аналізу було встановлено, що вміст фекального КП на початку РВІ слабо залежить від наявності ознак дисахаридазної недостатності. Наявність анамнестичних клінічних ознак ЛП ($r = - 0,28$; $p < 0,05$) і низький рівень рН калу (нижче 5,5) в гострий період захворювання ($r = - 0,30$; $p < 0,05$) у дитини супроводжувались менш вираженим підвищенням концентрації КП у калі в гострому періоді РВІ. Однак в періоді реконвалесценції РВІ і в дітей з секреторною діареєю неротавірусної етіології концентрація КП не залежала від ознак дисахаридазної недостатності. Цілком імовірно, даний феномен пов'язаний із захистом ротавірусу від місцевих механізмів неспецифічного захисту кишечника: ротавірус через механізми інгібування активності або транслокації лактази сприяє пригніченню продукції КП. Дисахаридазна недостатність, яка спостерігається при РВІ, переважно обумовлена дефіцитом лактази-флоризин-гідролази (ЕС 3.2.1.23-62), яка гідролізує лактозу. У ранній період захворювання ЛН обумовлена не ротавірус-індукованою загибеллю ентероцитів, не порушенням синтезу ферменту, а пригніченням вивільнення його з ентероцитів. Вивільнення лактази-флоризин-гідролази пригнічується протеїном NSP4 ротавірусу [170].

Необхідно відзначити досить сильну залежність рівня концентрації КП в калі і вмісту α -амілази в сироватці крові ($r = + 0,43$; $p < 0,05$) в гострий період захворювання. Нами не встановлено залежності рівня КП від тяжкості перебігу РВІ у дітей раннього віку. Відсутність залежності рівня концентрації КП в калі від тяжкості перебігу захворювання відрізняє РВІ від бактеріальних діарей.

Продукція КП переважно нейтрофілами і висока стійкість його молекули до протеолітичної деградації в присутності кальцію дозволяє вважати підвищений вміст КП в калі важливим маркером запалення кишечника. Chien-Chang Chen і співавт. (2012р.) показали, що рівень концентрації фекального КП при ротавірусній інфекції у дітей коливається в межах 11-426 мкг/г, при норовірусній інфекції - 25-405 мкг/г, аденовірусній інфекції - 65-224 мкг/г, в той час як при сальмонельозній інфекції він досягає діапазону 252-1246 мкг/г [129]. Однак високий рівень вмісту КП в калі при гострих секреторних діареях, згідно з нашими даними, може бути ознакою не тільки бактеріальної або мікст-інфекції, але й ураження підшлункової залози.

Враховуючи, що РВІ, як правило, протікає з ознаками ЛП, ми зробили припущення про існування особливостей перебігу захворювання у дітей з різним генотипом *LCT*.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження, всі діти були розподілені на три групи: з генотипом С/С-13910 - 63% пацієнтів, з генотипом С/Т-13910 – 31%, з генотипом Т/Т-13910 – 6% дітей.

Частота зустрічальності різних генотипів гену *LCT* у дітей з ротавірусною інфекцією в нашому дослідженні практично ідентична результатам, отриманим І.І. Незгодою та співавт. (2013 р.) [18].

В дослідженні, проведеному у 18 вибірках, що представляють 14 етнічних груп Євразії (всього 1171 індивід), були визначені частоти алелів і генотипів за поліморфізмом С/Т-13910 гену *LCT* [57]. Частота генотипу С/С, асоційованого з гіполактазією, у вивчених популяціях була мінімальна для населення півночі-заходу Росії і зростала у напрямку півдня і сходу,

складаючи у вибірках росіян 36 - 54% (у тому числі російських Костроми - 36%, Чукотки - 46%, Башкирії - 51%, Курська - 54%, Ростова - 54%), білорусів - 40%, українців (східна Україна) - 42%, комі-перм'яків - 42%, саамів - 48%, удмуртів - 55%, марійців - 74%, казахів - 79%, горців Паміру - 88%, чукчів - 89%, уйгурів - 90%, бурят - 90%, іранців - 91%, арабів різних країн - 83%. Також було показано, що частота генотипу С/С за поліморфізмом С/Т-13910 гену *LCT* в популяціях європейської частини Росії збігається з частотою клінічно діагностованої гіполактазії в тих же групах, тобто, що генотип С/С за поліморфізмом С/Т-13910 регуляторної ділянки гену *LCT* є основною, а можливо, і єдиною генетичною детермінантою первинної гіполактазії в популяціях європейської частини Росії [57]. Дані різних джерел істотно варіюють. Так, за даними інших авторів, частота гіполактазії серед дорослого населення різних національностей країн колишнього СРСР така: росіяни - 16%, українці - 5,8%, білоруси - 13%, грузини - 66%, азербайджанці - 83 %, узбеки - 82%, таджики - 82%, казахи - 62%, вірмени - 64%, євреї - 42%, татари - 62%, естонці - 24%, латиші - 24%, литовці - 32% [86].

Аналіз даних клінічних проявів дозволив вважати, що особливостями перебігу ротавірусної інфекції у дітей з генотипом С/С-13910 гену *LCT* є менш тяжкий перебіг захворювання, яке у 62,2% випадків проходить без лихоманки, з високою частотою зустрічальності респіраторного синдрому (31,1%) і більш короткою тривалістю, тоді як РВІ у дітей з генотипом С/Т-13910 гену *LCT* має більш важкий перебіг: у 59,1% - з лихоманкою, у 31,8% - з вираженою діареєю, у 63,7% - з ацетонемічним синдромом.

Згідно з даними послідовного аналізу, який ґрунтується на розрахунку діагностичної значущості ознак у вигляді діагностичних коефіцієнтів (ДК), характерними відмінностями РВІ у дітей раннього віку з генотипом С/С-13910 були схильність до більш тривалої субфебрильної лихоманки (ДК=2,2), короткої тривалості синдрому блювоти (ДК=-2,2), більш частій зустрічальності респіраторного синдрому (ДК=2,3) з проявами вологого кашлю (ДК=5,9), харчової алергії (ДК=5,8). А РВІ у дітей раннього віку з

генотипом С/Т-13910 відрізнялася схильністю до важкого (ДК=4,9) і тривалого перебігу (ДК=3,1) з проявом, як правило, фебрильної лихоманки (ДК=4,8) та ацетонемічного синдрому (ДК = 1,7), більш частій зустрічальності медикаментозної алергії (ДК=3,1).

Результати середнього вмісту КП в калі у дітей, хворих на РВІ, з різними генотипами гену LCT показали тільки тенденцію до підвищення вмісту КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 на початку захворювання. Однак дискретний аналіз дозволив встановити, що дітям з генотипом С/Т-13910 властивий більш високий вміст КП в калі як в гострий період (ДК=3,2), так і в період реконвалесценції РВІ (ДК=5,0). Цілком імовірно, що рівень вмісту КП в калі у дітей з генотипом С/Т-13910 може мати значно менше клінічне значення для діагностики участі бактеріальних агентів в процесі запалення кишечника.

Нами було проведено вивчення клінічної ефективності використання ензимотерапії препаратом, що містить лактазу, в дієтотерапії гострих ротавірусних гастроентеритів у дітей першого року життя. Дієтична добавка була представлена у формі капсул, кожна з яких містить лактази (*Aspergillus oryzae*) та допоміжні речовини: мікрокристалічна целюлоза, рисові висівки. Показанням до включення дієтичної добавки в дитяче харчування є вторинна (транзиторна) ЛН, що розвивається на тлі різних захворювань шлунково-кишкового тракту [67, 84]. Використання даного препарату при лікуванні гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку в деяких країнах показало його високу ефективність [67, 84, 149, 178].

Всі діти, які отримували дотацію препарату, що містить фермент лактазу, до моменту захворювання знаходилися на грудному вигодовуванні, яке продовжувалося і під час стаціонарного лікування. Дієта доповнювалася безмолочними кашами та овочевим пюре. Враховуючи значення синдрому вторинної дисахаридазної недостатності в патогенезі ротавірусних гастроентеритів, ми виключили продукти з цільного коров'ячого молока з раціону хворих дітей. В залежності від включення у дієтотерапію дієтичної

добавки з метою корекції ЛП усі діти були розподілені на дві групи, статистично порівнювані за віком та статтю, а також за тяжкістю перебігу захворювання. І група (основна, 23 дитини) з першого дня стаціонарного лікування отримувала під час годування дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу. ІІ група (контрольна, 21 дитина) продовжувала грудне вигодовування у звичайному режимі. Діти з основної групи отримували дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, безпосередньо під час годування з розрахунку від $\frac{1}{4}$ - до $\frac{1}{2}$ капсули препарату на 100 мл молока. Вміст капсули додавався у першу порцію зцідженого грудного молока, яку через кілька хвилин давали дитині, після чого продовжувалось годування грудним молоком.

Базисна терапія в умовах стаціонару містила в собі проведення регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії (оральної та/або інфузійної), противірусної терапії і застосування пробіотичних препаратів. Підтримання мікробіоти кишечника на даний час є найважливішою складовою терапії різних захворювань [108]. Обсяг і характер базисної терапії у дітей основної і контрольної групи не мав істотних відмінностей.

Оцінка ефективності різних схем лікувального харчування проводилася нами згідно з основними клінічними критеріями захворювання з урахуванням тривалості і вираженості основних клінічних симптомів і синдромів гострої кишкової інфекції ротавірусної етіології. Аналіз отриманих даних дозволив стверджувати, що включення дієтичної добавки, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, у комплексне лікування ГКІ ротавірусної етіології приводить до позитивної динаміки в стані дитини.

Насамперед необхідно відзначити, що жодний з дітей не був переведений на штучне вигодовування у зв'язку з РВІ. Усі діти продовжували перебувати на грудному вигодовуванні весь період захворювання. Статистичний аналіз динаміки захворювання у дітей, які одержували під час годування грудьми дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, у порівнянні з дітьми контрольної групи, виявив вірогідно значуще

скорочення тривалості проявів симптомокомплексу вторинної ЛП (діареї, абдомінального болю, метеоризму).

Вже на третю добу лікування у 15 дітей (65,2%) основної групи ми спостерігали поліпшення загального стану, що проявлялося нормалізацією режиму сну й неспання, позитивним емоційним станом, появою та покращенням апетиту. У дітей тривалість сну наближалася до середньовікової норми, нівелювалися напади занепокоєння й плачу, схожі із проявами дитячої кишкової кольки. При об'єктивному обстеженні цих дітей до позитивної динаміки відносили зменшення проявів кишкового метеоризму, нормалізацію перистальтики кишечника. Поліпшення загального стану дитини дозволяло підвищити ефективність проведення оральної регідратаційної та дезінтоксикаційної терапії, завдяки тому, що діти починали охоче та у достатній кількості пити рідину і розчини для оральної регідратації. Це дозволило уникнути необхідності проведення інфузійної терапії у 13 дітей основної групи.

В такі ж терміни тільки у 9 дітей (42,8% спостережень) контрольної групи відзначалася аналогічна позитивна динаміка у стані здоров'я. Батьки 12 пацієнтів (57,2% спостережень) контрольної групи продовжували скаржитися на напади занепокоєння у дітей пов'язані, імовірно, з абдомінальним болем, який супроводжувався здуттям живота, посиленою перистальтикою. У цих дітей частіше, ніж у дітей основної групи, спостерігалось зригування внаслідок підвищеного газоутворення та утруднення при відходженні газів. Загальне занепокоєння, повторні зригування та блювота у дітей цієї групи значно ускладнювали проведення оральної регідратації, що призвело до необхідності проведення тривалої інфузійної терапії у 15 дітей (71,4%).

У групі дітей, які одержували з першого дня лікування дієтичну добавку, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, відзначалися позитивні тенденції і у динаміці діарейного синдрому. У дітей основної групи з 2-3 дня перебування в стаціонарі вірогідно зменшувалася середня

частота дефекацій у порівнянні з дітьми контрольної групи. Цей показник в I групі зменшився з 9,5 раз за добу (у перший день хвороби) до 6,3 раз (до третього дня). В II групі ці показники склали: 9,3 раз за добу (у перший день хвороби) і 8,1 раз (до третього дня). Одночасно зі зменшенням кратності випорожнень у дітей основної групи істотно зменшувалася кількість патологічних домішок у калі.

Зіставлення результатів копрологічного дослідження у дітей основної та контрольної групи свідчило на користь тих, хто одержував дієтичну добавку, що містить фермент лактазу. Результати проведеного порівняльного аналізу свідчили про швидкі темпи нівелювання запального процесу слизової оболонки кишечника у дітей основної групи, відновлення процесів переварювання і всмоктування, особливо відносно показників вуглеводного та жирового обміну. При повторному копрологічному дослідженні (під час закінчення стаціонарного лікування) лейкоцити виявлені у калі 9 дітей основної групи та у 16 дітей групи контролю. Також у результатах дослідження калу дітей з основної групи йодофільна флора виявлялася рідше у 2,3 рази, крохмаль - у 2, 7 рази, перетравлювана клітковина - в 1,8 раз, м'язові волокна – в 1,9 раз, нейтральний жир - у 2, 1 раз рідше, ніж у контрольній групі.

Призначення дієтичної добавки, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, з першої доби лікування ротавірусного гастроентериту приводило до тенденційного скорочення тривалості проявів діарейного синдрому. Так, середній показник тривалості діареї у дітей основної групи становив 6,7 днів, а тривалість діарейного синдрому у дітей групи контролю дорівнювала 8,2 днів.

Узагальнення результатів дослідження дозволило встановити клінічну ефективність включення дієтичної добавки, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, у дієтотерапію гострих кишкових інфекцій ротавірусної етіології у дітей раннього віку. Використання дієтичної добавки, що містить фермент лактазу-флоризин-гідролазу, під час розвинутих клінічних проявів

хвороби дозволяє зменшити вираженість клінічних та лабораторних ознак вторинної ЛП. Ензимотерапія з використанням лактази дозволяє прискорити нівелювання основних проявів ротавірусного гастроентериту, насамперед, скоротити тривалість і вираженість діарейного синдрому та сприяє покращенню загального стану дитини. Застосування дієтичної добавки дозволяє відмовитись від штучних лікувальних сумішей під час захворювання і покращити фізичне та емоційне самопочуття дитини за рахунок продовження грудного вигодовування.

Одним із засобів прогнозування вірогідності клінічних подій є математичні моделі немашинного застосування, зокрема послідовний аналіз Вальда. Нами за допомогою математичної програми були оброблені 117 клініко-лабораторних параметрів дітей, хворих на гостру кишкову інфекцію, та отримано прогностичну таблицю. В таблиці представлені тільки ті показники, які мають високоінформативне навантаження.

Принцип роботи з прогностичною таблицею полягає у складанні прогностичних коефіцієнтів (ПК), які відповідають виявленим ознакам у даної дитини. Вірогідність отримання позитивного результату при проведенні можливої імунної терапії визначається за сумою ПК. При досягненні суми ПК 6 балів вірогідність можливої ефективності дорівнюється 80%, ПК= 9,5 балів – 90%, ПК= 13 балів – 95%.

Показники ефективності даної математичної моделі склали: чутливість - 90,9%, специфічність - 86,7%, тест прогнозування позитивного результату - 93,8%, тест прогнозування негативного результату – 81,3%.

ВИСНОВКИ

1. Ротавірусна інфекція у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою у всьому світі. В Україні частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі кишкових інфекцій різної етіології складає від 23 до 50%, а серед дітей до 3-х років – перевищує 60%. Найменш дослідженими залишаються особливості перебігу ротавірусної інфекції, фактори ризику та аспекти лікування. Спектр медикаментозних заходів, які сприяють одужанню при ротавірусній інфекції, вкрай обмежений. У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального завдання педіатрії щодо оптимізації діагностики, лікування, прогнозування перебігу ротавірусної інфекції залежно від генотипу гену лактази-флоризин-гідролази.

2. Клінічними особливостями проявів ротавірусної інфекції, яка потребує лікування пацієнта в стаціонарних умовах, у дітей раннього віку з гострим гастроентеритом можна вважати такі: вираженість інтоксикації, фебрильна лихоманка, наявність ацетонемії, метеоризм у поєднанні з больовим синдромом ($p < 0,05$).

3. Ротавірусна інфекція у дітей раннього віку супроводжується вірогідним підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковому секреті у 3,4 рази (до $2510,4 \pm 238,1$ нг/мл; $p < 0,05$) та у сироватці крові - в 1,5-2 рази (до $1187,1 \pm 281,2$ нг/мл; $p < 0,05$). Вміст лактоферину в ротоглотковому секреті слід розглядати як маркер важкості захворювання: чим вищий рівень ЛФ у ротоглотковому секреті на початку захворювання, тим легший перебіг ротавірусного гастроентериту в подальшому ($r = - 0,72$, $p < 0,05$), що підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника.

4. Ротавірусна інфекція у дітей раннього віку супроводжується вірогідним підвищенням вмісту КП у калі у 3,9 рази в гострий період (до $458,26 \pm 95,49$ мкг/г; $p < 0,05$), який поступово знижується у 5 разів (до $90,82 \pm 20,32$ мкг/г; $p < 0,05$) до періоду реконвалесценції захворювання. Зміни концентрації КП у калі при вірусних діареях не залежать від причинно-

значущого інфекта. Рівень концентрації КП у калі дітей з ротавірусною інфекцією має прямий кореляційний зв'язок із вмістом α -амілази у сироватці крові ($r = + 0,43$, $p < 0,05$) в гострий період захворювання, що дозволяє розглядати зростання концентрації КП у калі при вірусних секреторних діареях як маркер ризику ураження підшлункової залози.

5. Особливості перебігу РВІ у дітей з різним генотипом гену лактази (*LCT*) такі: у дітей раннього віку, хворих на ротавірусну інфекцію, у 63% випадків зустрічається генотип С/С-13910 гену лактази, що асоціюється з менш важкою формою захворювання, яка в більшості випадків перебігає без лихоманки, з коротким за тривалістю синдромом блювоти (на 82,2 %), високою частотою проявів респіраторного синдрому (у 31,1%); для дітей з генотипом С/Т-13910 гену *LCT* характерна схильність до важкого перебігу з фебрильною лихоманкою, вираженою діареєю, високою частотою проявів ацетонемічного синдрому (у 100%), що зумовлює більшу тривалість захворювання.

6. За результатами послідовного аналізу Вальда, до факторів ризику розвитку ротавірусної інфекції з дисахаридазною недостатністю у дітей слід віднести такі: харчова алергія, анемія, непереносимість молочних продуктів, осінньо-зимовий сезон року, вік дитини від 2 до 4 років, вік матері при народженні дитини від 28 до 36 років.

7. Призначення препарату, що містить екзогенну лактазу (*Aspergillus oryzae*), перорально з першої доби лікування ротавірусного гастроентериту у дітей раннього віку дозволяє зменшити вираженість клінічних і лабораторних ознак вторинної лактазної недостатності, зменшити вираженість і скоротити тривалість діарейного синдрому на 1,5 доби. Застосування дієтичної добавки дозволяє відмовитись від штучних лікувальних сумішей під час захворювання і покращити фізичний та емоційний стан дитини за рахунок продовження грудного вигодовування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування важкості перебігу ротавірусної інфекції у дітей раннього віку доцільне визначення генотипу гену лактази (*LCT*). При проведенні лікування ротавірусної інфекції у дітей слід мати на увазі значення лактазної недостатності у розвитку захворювання.

2. З метою визначення ступеня важкості ротавірусної інфекції у дітей слід визначати рівень кальпротектину в калі і вміст лактоферину в ротоглотковому секреті. Рівень кальпротектину в калі може бути використаний як маркер ризику ураження підшлункової залози.

3. Для визначення індивідуальної вірогідності щодо необхідності стаціонарного лікування дитини з ротавірусною інфекцією доцільно використовувати математичну модель немашинного застосування, яка побудована на підставі обробки 117 клініко-лабораторних параметрів.

4. З метою підвищення ефективності лікування ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, яка перебігає з дисахаридазною недостатністю, покращення клінічного стану і корекції лактазної недостатності доцільно включати до комплексної терапії препарат екзогенної лактази (*Aspergillusoryzae*) перорально з першої доби захворювання з розрахунку від $\frac{1}{4}$ - до $\frac{1}{2}$ капсули препарату на 100 мл грудного молока в залежності від віку дитини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Значение металлосвязывающих белков в неспецифической защите респираторного тракта. 1 : Лактоферин / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2009. – № 4 (19). – С. 125–128.
2. Абатуров А. Е. Значение металлосвязывающих белков в неспецифической защите респираторного тракта. 2 : Калпротектин / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5 (20). – С. 136–140.
3. Абатуров А. Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. – К. : Приватна друкарня ФО-П Сторожук О.В., 2012. – 240 с.
4. Асилова М. У. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей / М. У. Асилова, Э. И. Мусабаев, Г. Б. Убайдуллаева // Журн. инфектологии. – 2011 – № 3. – С. 56–59.
5. Бабаян М. Л. Лактазная недостаточность: современные методы диагностики и лечения / М. Л. Бабаян // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 24–27.
6. Бабик Р. К. Клинико-иммунологические особенности ротавирусной инфекции у детей / Р. К. Бабик, Е. В. Корнеева // Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та. – 2011. – № 26 (243). – С. 52–57. – (Сер. Образование, здравоохранение, физическая культура).
7. Базарный В. В. Лактоферрин ротовой жидкости: клинико-диагностическое значение при патологии желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс] / В. В. Базарный // Новости "Вектор-Бест" – 2012. – № 1 (63). – Режим доступа : http://vector-best.ru/nvb/n63/st63_1.htm.
8. Бахтояров Г. Н. Молекулярно-генетические аспекты биоразнообразия локальных популяций ротавирусов / Г. Н. Бахтояров // Санитарный врач. – 2014. – № 3. – С. 33–39.

9. Безроднова С. М. Клинико-эпидемиологические черты ротавирусной инфекции у детей в ставропольском крае / С. М. Безроднова, Е. В. Алиева, О. В. Гунченко // Экология человека. – 2013. – № 3. – С. 12–15.
10. Безроднова С. М. Клиническая характеристика ротавирусной инфекции в зависимости от возраста / С. М. Безроднова, О. В. Гунченко, Е. В. Алиева // Фундаментальные исследования. 2013. – № 9-4. – С. 586–590.
11. Бельмер С. В. Современный взгляд на непереносимость лактозы / С. В. Бельмер // Педиатрия. (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2012. – № 4. – С. 7–10.
12. Бююль А. Искусство обработки информации / А. Бююль, П. Цефель. – СПб. : ДиаСофтЮП, 2005. – 608 с
13. Валиходжаева М. Ф. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста в Таджикистане / М. Ф. Валиходжаева, Ф. Х. Тишкова, М. М. Муллоджанова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2012. – № 1. – С. 63–66.
14. Васильев Б. Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б. Я. Васильев, Р. И. Васильева, Ю. В. Лобзин. – СПб. : Лань, 2000. – 267 с.
15. Вирусные диареи у детей и взрослых / под ред. В. П. Малого. – СПб., 2011. – 104 с.
16. Воротынцева Л. Н. Острые кишечные инфекции у детей / Л. Н. Воротынцева, Л. Н. Мазанкова. – М. : Медицина, 2001. – 480 с.
17. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. А. Гутор [и др.] // Практич. медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 110–112.
18. Генетичні аспекти в патогенезі ротавірусної інфекції в дітей / І. І. Незгода, О. М. Науменко, Г. В. Макух, А. Я. Бук // Здоровье ребенка. – 2013. – № 5 (48). – С. 130–133.
19. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 462 с.

20. Горелов А. В. Роль энзимотерапии у детей, перенесших острые кишечные инфекции вирусной этиологии / А. В. Горелов, А. И. Хавкин // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2013. – № 2. – С. 40–42.
21. Горелов А.В. Ротавирусная инфекция у детей / А. В. Горелов, Д. В. Усенко // Вопр. совр. педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 78–84.
22. Горелов А. В. Современные принципы лечения ротавирусной инфекции у детей дошкольного возраста / А. В. Горелов, Д. В. Усенко, Н. Х. Тхакушинова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 6. – С. 50–54.
23. Грязова И. И. Роль ротавирусов в этиологии острых кишечных инфекций в г. Апатиты Мурманской области / И. И. Грязова, Н. А. Панькова // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 2. – С. 30–31.
24. Дарманян А. С. Лечение кишечных инфекций у детей / А. С. Дарманян // Фарматека. – 2012. – № S3. – С. 34–38.
25. Денисюк Н. Б. Клинико-патогенетические аспекты ротавирусной инфекции у детей раннего возраста / Н. Б. Денисюк, Ю. Д. Каган // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 3. – С. 18–22.
26. Денисюк Н. Б. Показатели лабораторных и инструментальных методов исследования при ротавирусной инфекции у детей / Н. Б. Денисюк, Ю. Д. Каган // Журн. инфектологии. – 2013. – № 4. – С. 20–24.
27. Денисюк Н. Б. Этиологическая структура и некоторые клинические особенности кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар г. Оренбурга / Н. Б. Денисюк, Ю. Д. Каган // Мед. альманах. – 2013. – № 6. – С. 143–146.
28. Дзюблик І. В. Виявлення ротавірусної інфекції у дітей в зимово-весняний період 2006-2007 рр. / І. В. Дзюблик, О. В. Обертинська, І. Г. Костенко // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 3 (08). – С. 1–4.

29. Дзюблик І. В. Ротавірусна інфекція у дітей: особливості етіології, патоімуногенезу та епідеміології / І. В. Дзюблик // Ваше здоров'я. – 2004. – № 41 (767).
30. Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. В. Николаева, Ю. Р. Урманчеева // Практич. медицина. – 2012. – № 7 (62). – С. 126–130.
31. Долгих Т. И. Рациональный подход к диагностике актуальных инфекций. Омск, 2013 [Электронный ресурс] / Т. И Долгих // Объединенный иммунологический форум. – Режим доступа : <http://www.mma-expo.ru/lab/2013/visitors/presentations/10-2%20.pdf>
32. Досвід застосування цефалоспорину III покоління цефіксу в лікуванні сальмонельозу в дітей / Г. О. Леженко, О. В. Усачова, Т. М. Пахольчук [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 9. – С. 6.
33. Еременко С. А. Ротавирусные гастроэнтериты: особенности клинического течения в зависимости от наличия микст-инфекции / С. А. Еременко // Актуальні проблеми сучасної медицини = Вісник укр. мед. стомат. академії. – 2013. – Т. 13, № 3 (43). – С. 124–129.
34. Жидков Е. М. Сравнительное изучение клиники моно и микст-ротавирусной инфекции у детей приморского края / Е. М. Жидков, С. Н. Бениова, А. В. Гордеец // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 7. – С. 70–71.
35. Исломов Н. Д. Клинико-лабораторная и эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекций у детей : (обзор лит.) / Н. Д. Исломов, Н. А. Рахматов // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологич. и мед. наук. – 2009. – № 1. – С. 85–93.
36. Кендалл М. Ранговые корреляции / М. Кендалл. – М. : Статистика, 1975. – 212 с.

37. Кирсанова Т. А. Роль цитокинов в формировании клинической картины ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции у детей / Т. А. Кирсанова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 33–35.
38. Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей первого года жизни / Г. П. Мартынова, И. А. Соловьева, А. Н. Алексеенко [и др.] // Журн. инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 12–16.
39. Клінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей на сучасному етапі / Л. Р. Шостакович-Корецька, О. М. Герасименко, О. Л. Кривуша, Т. А. Гайдук // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 66–69.
40. Крамарев С. А. Острые кишечные инфекции у детей: клиника, диагностика, лечение / С. А. Крамарев // Здоров'я України. Темат. номер : Педіатрія. – 2013. – Червень (№ 2). – С. 25–26.
41. Крамарев С. А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика / С. А. Крамарев, Л. В. Загордонцев // Здоровье ребенка. – 2011. – № 1 (28). – С. 53–55.
42. Куличенко Т. В. Ротавирусная инфекция у детей / Т. В. Куличенко // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 17–23.
43. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и ее коррекция на современном этапе / Е. Ф. Лукушкина, М. Г. Афраймович, К. А. Мошкова, Д. О. Походенько // Журн. МедиАль. – 2011. – № 2. – С. 7.
44. Лукьянова А. М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А. М. Лукьянова, М. К. Бехтерева, Н. Н. Птичникова // Журн. инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 60–66.
45. Мазанкова Л. Н. Ротавирусная инфекция у детей на современном этапе: клиника, диагностика, лечение / Л. Н. Мазанкова, Н. О. Ильина // Вопр. практич. педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 43–49.
46. Мазанкова Л. Н. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии / Л. Н. Мазанкова, Г. Ю.

- Яковлева, М. Д. Ардатская // *Детские инфекции*. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 52–56.
47. Малый В. П. Вирусные диареи: монография / В. П. Малый, И. И. Незгода, Е. В. Боднарюк. – Х. : ЭДЭНА, 2010. – 110 с.
48. Мартынова Г. П. Лечебное питание в составе комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей / Г. П. Мартынова, Н. В. Коган, Е. И. Прахин // *Вопр. детской диетологии*. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 66–69.
49. Марушко Ю. В. Проблема кишечных колик и лактазная недостаточность у детей / Ю. В. Марушко, Т. В. Иовица, М. А. Аль-Наджар // *Совр. педиатрия*. – 2012. – № 2 (42). – С. 114–119.
50. Меньшиков В. В. Методики клинических лабораторных исследований : справочное пособие / В. В. Меньшиков. – М. : Лабора-2009. – Т. 3. – 880 с.
51. Мисник В. П. Непереносимость лактозы. Современные принципы патогенетической терапии / В. П. Мисник // *Therapia*. – 2007. – № 12. – С. 60–64.
52. Незгода И. И. Клинико-иммунологические особенности течения ротавирусной инфекции у детей: современные подходы к лечению / И. И. Незгода, Е. В. Боднарюк // *Совр. педиатрия*. – 2012. – № 4 (44). – С. 142–147.
53. Некоторые клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции на современном этапе / А. И. Бобровицкая, Т. Ф. Голубова, Т. А. Беломеря [и др.] // *Актуальная инфектология*. – 2013. – № 1 (1). – С. 61–64.
54. Новиков Д.А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Д. А. Новиков, В. В. Новочадов. – Волгоград, 2005. – 84 с.
55. Новокшенов А. А. Этиопатогенетическая терапия ОКИ вирусной этиологии у детей / А. А. Новокшенов // *Медицинский совет*. – 2010. – № 11-12. – С. 71–76.

56. Острые диарейные инфекции на современном этапе / И. В. Гагарина, Т. Э. Мигманов, Н. А. Цветкова [и др.] // Журн. инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 55–56.
57. Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии / М. В. Соколова, Е. В. Васильев, А. И. Козлов [и др.] // Экологическая генетика. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 25–34.
58. Полянская Н. А. Клинико-катамнестическое наблюдение за детьми с моно- и микст-вариантами ротавирусной инфекции / Н. А. Полянская, Е. Ф. Лобова // Вестник новых мед. технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 2. – С. 315–317.
59. Проблемные вопросы течения и терапии лактазной недостаточности у детей раннего возраста / О. Г. Шадрин, Т. Л. Марушко, В. П. Мисник [и др.] // Совр. педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 157–162.
60. Проект рабочего протокола по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераськина [и др.] // Вопр. детской диетологии. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 101–103.
61. Распространенность и основные проявления заболеваемости ротавирусной инфекцией в различных регионах мира / В. В. Кудрявцев, А. Я. Миндлина, А. Н. Герасимов [и др.] // Педиатрич. фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 38–44.
62. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
63. Роль вирусных возбудителей при острых кишечных заболеваниях / В. И. Резник, А. В. Никифорова, Л. А. Лебедева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2011. – № 18. – С. 83–88.

64. Ротавирусная инфекция у детей : учебное пособие / Е. В. Михайлова, А. А. Шульдяков, А. П. Кошкин, Д. Ю. Левин. – Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2006. – 80 с.
65. Ротавирусная инфекция у детей: клинико-лабораторная характеристика и катamnестические данные / Е. В. Михайлова, Д. Ю. Левин, А. Н. Данилов [и др.] // Саратовский науч.-мед. журн. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 504–508.
66. Ротавирусная инфекция у детей: клиническая картина, оценка эффективности противовирусной терапии / Е. В. Михайлова, А. Н. Данилов, Д. Ю. Левин [и др.] // Вопр. совр. педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 98–102.
67. Ротавирусная инфекция у детей: особенности течения и терапии : метод. рекомендации для врачей / [Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов, Н. Г. Сугян, Л. И. Шапошникова]. – М., 2012. – 32 с.
68. Ротавирусная инфекция у детей: современные аспекты диагностики и лечения / В. А. Анохин, С. В. Халиуллина, О. И. Биккинина, К. В. Сушников // Практич. медицина. – 2009. – № 39. – С. 41–45.
69. Ротавирусная инфекция. Как действительно защитить детей от тяжелых гастроэнтеритов? / Т. А. Гречуха, М. Г. Галицкая, А. Г. Гайворонская, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрич. фармакология. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 14–17.
70. Руководство по клинической лабораторной диагностике : учебное пособие для слушателей ин-тов и ф-тов усовершенствования врачей : в 3-х ч. / под ред. М. Базарновой, А. Воробьева. – 2-е изд. – К. : Вища шк., 1991. – 615 с.
71. Северина Е. С. Биохимия / Е. С. Северина. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 776 с.
72. Сучасні погляди на ротавірусну інфекцію у дітей: епідеміологічні та клініко-патогенетичні особливості / Г. О. Леженко, О. В. Усачова, Н. В.

- Тарасенко, О. Є. Пашкова // Актуальная инфектология. – 2014. – № 2. – С. 12–17.
73. Тимченко В. Н. Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей / В. Н. Тимченко, Е. Б. Павлова, М. Д. Субботина // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С. 107–109.
74. Тихомирова О. В. Ротавирусная инфекция у детей / О. В. Тихомирова, Н. В. Сергеева, О. А. Аксенов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 49, № 5. – С. 51.
75. Тхакушинова Н. Х. Ротавирусная инфекция у детей / Н. Х. Тхакушинова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 56–59.
76. Усенко Д. В. Лактазная недостаточность у детей / Д. В. Усенко, А. В. Горелов // Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 33–36.
77. Хавкин А. И. Лактазная недостаточность / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева // Доктор. Ру. – 2009. – № 1 (44). – С. 78–82.
78. Хаертынов Х. С. Современные принципы терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин // Казан. мед. журн. – 2010. – Т. 91, № 1. – С. 1–6.
79. Харкевич Н. А. Возрастные особенности ротавирусной инфекции у детей / Н. А. Харкевич, А. У. Сабитов // Здоровье населения и среда обитания. – 2010. – № 9. – С. 22–24.
80. Харченко Ю. П. Современное течение ротавирусного гастроэнтерита у детей раннего возраста / Ю. П. Харченко, И. В. Юрченко, С. А. Еременко // Одесский мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 52–55.
81. Чернишова Л. І. Проблема ротавірусної діареї у дітей / Л. І. Чернишова, Ю. П. Харченко, І. В. Юрченко // Совр. педиатрия. – 2011. – № 1 (35). – С. 31–34.
82. Шестакова И. В. Ротавирусная инфекция / И. В. Шестакова // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 12. – С. 29–34.
83. Ширяев А. Н. Статистический последовательный анализ / А. Н. Ширяев. – М. : Наука, 1969. – 272 с.

84. Шрайнер Е. В. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы / Е. В. Шрайнер, М. Ю. Денисов // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 154–162. – (Сер. Биология, клиническая медицина).
85. Щербак В. А. Лактазная недостаточность у детей / В. А. Щербак, Н. М. Щербак // Педиатрич. фармакология. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 90–93.
86. Яхонтова О. И. Распространенность дефицита лактазы среди населения северо-западного региона России / О. И. Яхонтова, Л. Н. Валенкевич // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2005. – № 1. – С. 97–100.
87. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / J. E. Tate, A. H. Burton, C. Boschi-Pinto [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 136–141.
88. A year's experience of the rotavirus syndrome and its association with respiratory illness / H. M. Lewis, J. V. Parry, H. A. Davies [et al.] // Arch. Dis. Child. – 1979. – Vol. 54, № 5. – P. 339–346.
89. Actor J. K. Lactoferrin as a natural immune modulator / J. K. Actor, S. A. Hwang, M. L. Kruzel // Curr. Pharm. Des. – 2009. – Vol. 15 (17). – P. 1956–1973.
90. Acute pancreatitis associated with rotavirus infection / H. Kumagai, S. Matsumoto, M. Ebashi, T. Ohson // Indian. Pediatr. – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 1099–1101.
91. Acute pancreatitis associated with rotavirus infection / L. De La Rubia, M. I. Herrera, M. Cebrero, J. C. De Jong // Pancreas. – 1996. – Vol. 12, № 1. – P. 98–99.
92. Acute pancreatitis due to rotavirus gastroenteritis in a child / N. Parri, L. Innocenti, S. Collini [et al.] // Pediatr. Emerg. Care. – 2010. – Vol. 26, № 8. – P. 592–593.

93. Acute pancreatitis in children and rotavirus infection. Description of a case and minireview / S. Giordano, G. Serra, P. Dones [et al.] // *New Microbiol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 97–101.
94. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility / J. Pott, S. Stockinger, N. Torow [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, № 5. – P. e1002670.
95. Akikusa J. D. Changes in the epidemiology of gastroenteritis in a paediatric short stay unit following the introduction of rotavirus immunization / J. D. Akikusa, S. M. Hopper, J. J. Kelly // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2013. – Vol. 49 (2). – P. 120–124.
96. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic / J. M. Rhoads, N. J. Fatheree, J. Norori [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155 (6). – P. 823–828.
97. An NSP4-dependant mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte-like Caco-2 cells / I. Beau, J. Cotte-Laffitte, M. Geniteau-Legendre [et al.] // *Cell Microbiol.* – 2007. – Vol. 9 (9). – P. 2254–2266.
98. Antiviral activity of lactoferrin towards naked viruses / L. Seganti, A. M. Di Biase, M. Marchetti [et al.] // *Biometals.* – 2004 – Vol. 17, № 3. – P. 295–299.
99. Antiviral properties of lactoferrin-a natural immunity molecule / F. Berlutti, F. Pantanella, T. Natalizi [et al.] // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, № 8. – P. 6992–7018.
100. Atomic model of an infectious rotavirus particle / E. C. Settembre, J. Z. Chen, P. R. Dormitzer [et al.] // *EMBO J.* – 2011. – Vol. 30, № 2. – P. 408–416.
101. Ballard O. Human milk composition: nutrients and bioactive factors / O. Ballard, A. L. Morrow // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 60, № 1. – P. 49–74.

102. Baum A. Induction of type I interferon by RNA viruses: cellular receptors and their substrates / A. Baum, A. García-Sastre // *Amino Acids*. – 2010. – Vol. 38, № 5. – P. 1283–1299.
103. Beddek A. J. The lactoferrin receptor complex in Gram negative bacteria / A. J. Beddek, A. B. Schryvers // *Biometals*. – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 377–386.
104. Binka E. Rotavirus diarrhea among children less than 5 years of age in urban Ghana / E. Binka, S. H. Vermund, G. E. Armah // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 30, № 8. – P. 716–718.
105. Brennan K. Activation of host pattern recognition receptors by viruses / K. Brennan, A. G. Bowie // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 503–507.
106. Brock J. H. Lactoferrin - 50 years on / J. H. Brock // *Biochem Cell Biol.* – 2012. – Vol. 90, № 3. – P. 245–251.
107. Brock J. H. The physiology of lactoferrin / J. H. Brock // *Biochem. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 80, № 1. – P. 1–6.
108. Brüssow H. Microbiota and the human nature: know thyself / H. Brüssow // *Environ Microbiol.* – 2015. – Vol. 17(1). – P. 10–15.
109. Brüssow H. Nutrition, population growth and disease: a short history of lactose / H. Brüssow // *Environ Microbiol.* – 2013. – Vol. 15 (8). – P. 2154–2161.
110. Carter S. L. The diagnosis and management of patients with lactose-intolerance / S. L. Carter, S. Attel // *Nurse Pract.* – 2013. Vol. 38 (7). – P. 23–28.
111. CD8 T cells specific for lymphocytic choriomeningitis virus require type I IFN receptor for clonal expansion / P. Aichele, H. Unsoeld, M. Koschella [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, № 8. – P. 4525–4529.
112. Changes in the epidemiology of gastroenteritis in a paediatric short stay unit following the introduction of rotavirus immunization / J. D. Akikusa, S. M.

- Hopper, J. J. Kelly [et al.] // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2013. – Vol. 49 (2). – P. 120–124.
113. Churgay C. A. Gastroenteritis in children. Pt 1 : Diagnosis / C. A. Churgay, Z. Aftab // *Am. Fam. Physician.* – 2012. – Vol. 85, № 1. – P. 1059–1062.
114. Comparison of fecal pyruvate kinase isoform M2 and calprotectin in acute diarrhea in hospitalized children / E. Czub, J. K. Nowak, J. Moczko [et al.] // *Sci Rep.* – 2014. – № 4. – P. 4769.
115. Correlation of G/A -22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among North Indian children / Kuchay R. A., Anwar M., Thapa B. R. [et al.] // *Genes. Nutr.* – 2013. – № 8 (1). – P. 145–151.
116. Cox E. Rotavirus / E. Cox, J. C. Christenson // *Pediatr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, № 10. – P. 439–445.
117. Cutting edge: enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN / A. Le Bon, C. Thompson, E. Kamphuis [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, № 4. – P. 2074–2078.
118. Dennehy P. H. Treatment and prevention of rotavirus Infection in children / P. H. Dennehy // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 242–250.
119. Desselberger U. Rotaviruses / U. Desselberger // *Virus Res.* – 2014. – Vol. 190. – P. 75–96.
120. Detection of group B rotavirus in an adult with acute gastroenteritis in Yangon, Myanmar / T. S. Aung, N. Kobayashi, S. Nagashima [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81, № 11. – P. 1968–1974.
121. Detection of rotavirus antigen in tracheal aspirates of infants and children with pneumonia / G. T. Zhaori, L. T. Fu, Y. H. Xu [et al.] // *Chin. Med. J.* – 1991. – Vol. 104, № 10. – P. 830–833.
122. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora / A. Szilagyi, I. Shrier, D. Heilpern [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24(6). – P. 373–379.

123. Early-life rotavirus and norovirus infections in relation to development of atopic manifestation in infants / J. Reimerink, F. Stelma, B. Rockx [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 254–260.
124. Economic and psychosocial impact of rotavirus infection in Spain: a literature review / J. Álvarez Aldeán, J. Aristegui, J. L. López-Belmonte [et al.] // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 30. – P. 3740–51.
125. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study / M. Montalto, G. Nucera, L. Santoro [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 59 (4). – P. 489–493.
126. Effect of lactase preparations in asymptomatic individuals with lactase deficiency-gastric digestion of lactose and breath hydrogen analysis / K. P. Gao, T. Mitsui, K. Fujiki [et al.] // *Nagoya J. Med. Sci.* – 2002. – Vol. 65 (1-2). – P. 21–28.
127. Fang R. The homeodomain protein Cdx2 regulates lactase gene promoter activity during enterocyte differentiation / R. Fang, N. A. Santiago, L. C. Olds // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, № 1. – P. 115–27.
128. Farnaud S. Lactoferrin-a multifunctional protein with antimicrobial properties / S. Farnaud, R. W. Evans // *Mol. Immunol.* – 2003. – Vol. 40, № 7. – P. 395–405.
129. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children / C. C. Chen, J. L. Huang, C. J. Chang // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 55 (5). – P. 541–547.
130. Fragoso M. Rotavirus in nasopharyngeal secretions of children with upper respiratory tract infections / M. Fragoso, A. Kumar, D. L. Murray // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 4, № 1. – P. 87–88.
131. Gene expression pattern in Caco-2 cells following rotavirus infection / M. A. Cuadras, D. A. Feigelstock, S. An, H. B. Greenberg // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76, № 9. – P. 4467–4482.

132. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa / A. Ranciaro, M. C. Campbell, J. B. Hirbo [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 94 (4). – P. 496–510.
133. Gifford J. L. Structural characterization of the interaction of human lactoferrin with calmodulin / J. L. Gifford, H. Ishida, H. J. Vogel // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 7, № 12. – P. e51026.
134. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children / U. D. Parashar, E. G. Hummelman, J. S. Bresee [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 565–572.
135. González-Chávez S. A. Lactoferrin: structure, function and applications / S. A. González-Chávez, S. Arévalo-Gallegos, Q. Rascón-Cruz // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2009. – Vol. 33, № 4. – P. 301.e1–8.
136. Greenberg H. B. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination / H. B. Greenberg, M. K. Estes // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136, № 6. – P. 1939–1951.
137. Guglielmi K. M. Mechanism of intraparticle synthesis of the rotavirus double-stranded RNA genome / K. M. Guglielmi, S. M. McDonald, J. T. Patton // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 24. – P. 18123–18128.
138. Hamosh M. Bioactive factors in human milk / M. Hamosh // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2001. – Vol. 48 (1). – P. 69–86.
139. Histologic distribution of fatal rotaviral pneumonitis: an immunohistochemical and RT in situ PCR analysis / G. J. Nuovo, G. Owor, T. Andrew, C. Magro // *Diagn. Mol. Pathol.* – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 140–145.
140. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania / I. A. Anca, F. L. Furtunescu, D. Pleșca [et al.] // *Germs.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 30–40.
141. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia / N. S. Enattah, T. Sahi, E. Savilahti [et al.] // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 30(2). – P. 233–237.

142. IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo / C. Sommereyns, S. Paul, P. Staeheli, T. Michiels // *PLoS Pathog.* – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. e1000017.
143. IFN-lambda determines the intestinal epithelial antiviral host defense / J. Pott, T. Mahlaköiv, M. Mordstein [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, № 19. – P. 7944–7949.
144. Impact of rotavirus vaccination on hospitalisations in Belgium: comparing model predictions with observed data / B. Standaert, J. A. Gomez, M. Raes [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (1). – P. e53864.
145. Induction of nitric oxide synthase by rotavirus enterotoxin NSP4: implication for rotavirus pathogenicity / M. A. Borghan, Y. Mori, A. B. El-Mahmoudy [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2007. – Vol. 88, pt. 7. – P. 2064–2072.
146. Involvement of bovine lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of rotavirus infection / F. Superti, R. Siciliano, B. Rega [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1528, № 2-3. – P. 107–115.
147. Iyer S. Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism / S. Iyer, B. Lönnerdal // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1993. – Vol. 47 (4). – P. 232–241.
148. Kawai T. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling / T. Kawai, S. Akira // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1143. – P. 1–20.
149. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview / A. García-Montoya I., T. S. Cendón, S. Arévalo-Gallegos, Q. Rascón-Cruz // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1820 (3). – P. 226–236.
150. Lactose intolerance and health / T. J. Wilt, A. Shaukat, T. Shamliyan [et al.] // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep).* – 2010. – Vol. 192. – P. 1–410.
151. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment / B. Misselwitz, D. Pohl, H. Frühauf [et al.] // *United. European. Gastroenterol. J.* – 2013. – № 1 (3). – P. 151–159.

152. Lomer M. C. Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities / M. C. Lomer, G. C. Parkes, J. D. Sanderson // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 93–103.
153. Lorrot M. Mechanisms of net chloride secretion during rotavirus diarrhea in young rabbits: do intestinal villi secrete chloride? / M. Lorrot, H. Benhamadouche Casari, M. Vasseur // *Cell Physiol. Biochem.* – 2006. – Vol. 18 (1-3). – P. 103–112.
154. Lorrot M. Physiopathologie de la diarrhee a rotavirus / M. Lorrot, M. Vasseur // *Arch. Pediatr.* – 2007. – Vol. 14 (3). – P. 145–51.
155. Macrophages are targeted by rotavirus in experimental biliary atresia and induce neutrophil chemotaxis by Mip2/Cxcl2 / S. K. Mohanty, C. A. Ivantes, R. Mourya [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2010. – Vol. 67, № 4. – P. 345–351.
156. Malnutrition modified pig small intestinal inflammatory responses to rotavirus / R. T. Zijlstra, B. A. McCracken, J. Odle [et al.] // *J. Nutr.* – 1999. – Vol. 129. – P. 838–843.
157. Management and treatment of lactose malabsorption / M. Montalto, V. Curigliano, L. Santoro [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12 (2). – P. 187–191.
158. Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, D. F. de Campos Mazo, F. J. Carrilho // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2012. – № 5. – P. 113–121.
159. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G. R. Corazza, G. Gasbarrini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29, suppl. 1. – P. 1–49.
160. Modifiable diarrhoea risk factors in Egyptian children aged <5 years / A. M. Mansour, H. E. Mohammady, M. E. Shabrawi [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2013. – Vol. 22. – P. 1–13.
161. Moore B. J. Dairy Foods: Are They Politically Correct? / B. J Moore. // *Nutr Today.* – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. – P. 82–90.

162. MyD88-mediated TLR signaling protects against acute rotavirus infection while inflammasome cytokines direct Ab response / R. Uchiyama, B. Chassaing, B. Zhang, A. T. Gewirtz // *Innate Immun.* – 2015. – Vol. 21 (4). – P. 416–428.
163. Nigro G. Pancreatitis with hypoglycemia-associated convulsions following rotavirus gastroenteritis / G. Nigro // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1991. – Vol. 12, № 2. – P. 280–282.
164. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease / O. Gleizes, U. Desselberger, V. Tatochenko [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – Vol. 25 (1 suppl.). – P. S12–21.
165. NSP4 enterotoxin of rotavirus induces paracellular leakage in polarized epithelial cells / F. Tafazoli, C. Q. Zeng, M. K. Estes [et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75 (3). – P. 1540–1546.
166. Pancreatic hyperamylasemia during acute gastroenteritis: incidence and clinical relevance/ G. Tositti, P. Fabris, E. Barnes [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 1. – P. 18.
167. Patton J. T. Rotavirus diversity and evolution in the post - vaccine world / J. T. Patton // *Discov. Med.* – 2012. – Vol. 13 (68). – P. 85–97.
168. Predicted structure and domain organization of rotavirus capping enzyme and innate immune antagonist VP3 / K. M. Ogden, M. J. Snyder, A. F. Dennis, J. T. Patton // *J. Virol.* – 2014. – Vol. 88 (16). – P. 9072–9085.
169. Premature delivery reduces intestinal cytoskeleton, metabolism, and stress response proteins in newborn formula-fed pigs / P. Jiang, J. M. Wan, M. S. Cilieborg [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 56 (6). – P. 615–622.
170. Ramig R. F. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection / R. F. Ramig // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 19. – P. 10213–10220.

171. Ramirez F. C. All lactase preparations are not the same: results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial / F. C. Ramirez, K. Lee, D. Y. Graham // *Am. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89 (4). – P. 566–570.
172. Rotavirus and coxsackievirus infection activated different profiles of toll-like receptors and chemokines in intestinal epithelial cells / J. Xu, Y. Yang, C. Wang, B. Jiang // *Inflamm. Res.* – 2009. – Vol. 58, № 9. – P. 585–592.
173. Rotavirus induces alpha - interferon release in children with gastroenteritis / D. De Boissieu, P. Lebon, J. Badoual [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. – Nutr.* – 1993. – Vol. 16, № 1. – P. 29–32.
174. Rotavirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis in Iran: A Systematic Review and Meta - analysis / M. Moradi-Lakeh, S. Shakerian, M. Yaghoubi [et al.] // *Int J Prev Med.* – 2014. – Vol. 5, № 10. – P. 1213–1223.
175. Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin / J. M. Ball, D. M. Mitchell, T. F. Gibbons, R. D. Parr // *Viral Immunol.* – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 27–40.
176. Rotavirus proteins: structure and assembly / J. B. Pesavento, S. E. Crawford, M. K. Estes, B. V. Prasad // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 309. – P. 189–219.
177. Rotavirus viremia and extraintestinal viral infection in the neonatal rat model / S. E. Crawford, D. G. Patel, E. Cheng [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80, № 10. – P. 4820–4832.
178. Savaiano D. A. Lactose digestion from yogurt: mechanism and relevance / D. A. Savaiano // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 99 (5 suppl.). – P. 1251S–1255S.
179. Sequence analysis of the VP6 - encoding genome segment of avian group F and G rotaviruses / R. Johne, P. Otto, B. Roth [et al.] // *Virology.* – 2011. – Vol. 412, № 2. – P. 384–391.
180. Supplementing suckling rats with whey protein concentrate modulates the immune response and ameliorates rat rotavirus - induced diarrhea / F. J.

- Pérez-Cano, S. Marín-Gallén, M. Castell [et al.] // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138 (12). – P. 2392–2398.
181. Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean / M. L. Takemoto, L. Bahia, C. M. Toscano, D. V. Araujo // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31, suppl. 3. – P. C45–57.
182. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance / A. Shaukat, M. D. Levitt, B. C. Taylor [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 152 (12). – P. 797–803.
183. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem / S. B. Matthews, J. P. Waud, A. G. Roberts, A. K. Campbell // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81 (953). – P. 167–173.
184. Temporal and spatial resolution of type I and III interferon responses in vivo / J. E. Pulverer, U. Rand, S. Lienenklaus [et al.] // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, № 17. – P. 8626–8638.
185. The Battle between Rotavirus and Its Host for Control of the Interferon Signaling Pathway / M. M. Arnold, A. Sen, H. B. Greenberg, J. T. Patton // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. e1003064.
186. The early interferon response to rotavirus is regulated by PKR and depends on MAVS/IPS-1, RIG-I, MDA-5, and IRF3 / A. Sen, A. J. Pruijssers, T. S. Dermody [et al.] // *J. Virol.* – 2011. – Vol. 85, № 8. – P. 3717–3732.
187. The genome segments of a group D rotavirus possess group A-like conserved termini but encode group-specific proteins / E. Trojnar, P. Otto, B. Roth [et al.] // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, № 19. – P. 10254–10265.
188. The host type I interferon response to viral and bacterial infections / A. K. Perry, G. Chen, D. Zheng [et al.] // *Cell. Res.* – 2005. – Vol. 15, № 6. – P. 407–422.
189. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cis-acting element / Y. Wang, C. B. Harvey, W. S. Pratt [et al.] // *Hum Mol. Genet.* – 1995. – № 4 (4). – P. 657–662.

190. The malabsorption of commonly occurring mono and disaccharides: levels of investigation and differential diagnoses / M. Raithel, M. Weidenhiller, A. F. Hagel [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2013. – Bd. 110(46). – S. 775–782.
191. The origins of lactase persistence in Europe / Itan Y., Powell A., Beaumont M. A. [et al.] // *PLoS Comput Biol.* – 2009. – Vol. 5 (8). – P. e1000491.
192. Three-dimensional structure of rhesus rotavirus by cryoelectron microscopy and image reconstruction / M. Yeager, K. A. Dryden, N. H. Olson [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1990. – Vol. 110, № 6. – P. 2133–2144.
193. Three-dimensional structure of rotavirus / B. V. Prasad, G. J. Wang, J. P. Clerx, W. Chiu // *J. Mol. Biol.* – 1988. – Vol. 199, № 2. – P. 269–275.
194. Three-dimensional visualization of the rotavirus hemagglutinin structure / A. L. Shaw, R. Rothnagel, D. Chen [et al.] // *Cell.* – 1993. – Vol. 74, № 4. – P. 693–701.
195. Tomar B. S. Lactose intolerance and other disaccharidase deficiency / B. S. Tomar // *Indian. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 81 (9). – P. 876–880.
196. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood / H. Rasinperä, M. Kuokkanen, K. L. Kolho [et al.] // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (11). – P. 1660–1661.
197. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia / M. Kuokkanen, N. S. Enattah, A. Oksanen [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52 (5). – P. 647–652.
198. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG) / J. Matthijnssens, M. Ciarlet, S. M. McDonald [et al.] // *Arch. Virol.* – 2011. – Vol. 156, № 8. – P. 1397–1413.
199. Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea / C. C. Chen, C. J. Chang, T. Y. Lin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17 (37). – P. 4218–4224.
200. Uzri D. Characterization of rotavirus RNAs that activate innate immune signaling through the RIG-I-like receptors / D. Uzri, H. B. Greenberg // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e69825.

201. Velazquez F. R. Protective effects of natural rotavirus infection / F. R. Velazquez // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2009. – Vol. 28, № 3 (suppl.). – P. S54–S56.
202. Viremia and nasal and rectal shedding of rotavirus in gnotobiotic pigs inoculated with Wa human rotavirus / M. S. Azevedo, L. Yuan, K. I. Jeong [et al.] // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 9. – P. 5428–5436.
203. Vogel H. J. Lactoferrin, a bird's eye view / H. J. Vogel // *Biochem. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 90, № 3. – P. 233–244.
204. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008-2012 / M. M. Agócs, F. Serhan, C. Yen [et al.] // *MMWR Morb Mortal. Wkly Rep.* – 2014. – Vol. 63, № 29. – P. 634–637.
205. Yoneyama M. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity / M. Yoneyama, T. Fujita // *Rev. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 4–22.