

УДК 616.34-022-053.3+616-056+616.5-002

Н.В. Воробйова

Фактори впливу на виразність клініко-лабораторних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією

Запорізький державний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 7(119): 25-33. doi 10.15574/SP.2021.119.25

For citation: Vorobiova NV. (2021). Influencing factors on the severity of clinical and laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(119): 25-33. doi 10.15574/SP.2021.119.25.**Мета** — визначити роль алельного поліморфізму 13910 C/T енхансера гена лактази MCM6 та наявності супутньої харчової алергії (ХА) й atopічного дерматиту (АД) у формуванні проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією (РВІ).

Матеріали та методи. Обстежено 60 дітей віком 1–24 міс з РВІ. Усім дітям на момент госпіталізації проведено визначення однунуклеотидного поліморфізму 13910 C/T гена MCM6 методом полімеразної ланцюгової реакції, загального IgE в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу, а також загальної кількості вуглеводів у фекаліях (проба Бенедикта) та рівня лактози в калі (проба Мальфатті) у динаміці хвороби (на III, V, VII, X добу). Проведено оцінку динамічних змін клініко-лабораторних ознак синдрому мальабсорбції вуглеводів у підгрупах дітей з різними варіантами генотипу 13910 C/T гена MCM6, а також у підгрупах дітей залежно від наявності супутньої алергічної патології.

Результати. У дітей, хворих на РВІ з генотипами C/C, C/T та T/T -13910 гена MCM6, не виявлено достовірної різниці показників максимальної добової частоти діареї, її тривалості та частоти реєстрації кишкових кольок й метеоризму ($p>0,05$). Також не встановлено статистичної різниці значень загального рівня вуглеводів і рівня лактози в зразках калу протягом усього періоду РВІ ($p>0,05$ на III, V, VII, X добу). У хворих із супутніми ХА та АД ротавірусний гастроентерит характеризувався вищою в 1,3 та 2 рази добовою частотою рідких випорожнень у період розпалу хвороби ($p<0,05$ на V та VII добу відповідно), вищою в 1,3 рази тривалістю діареї ($p<0,05$), більшою в 1,6 та 1,8 рази частотою розвитку метеоризму та кишкових кольок відповідно ($p<0,05$). Діти цієї підгрупи мали в 3 та 3,3 рази вищі показники проби Бенедикта ($p<0,01$), а також в 3 та 2,5 рази вищі значення проби Мальфатті ($p<0,01$; $p<0,05$ відповідно) на III та V добу РВІ відповідно, ніж у пацієнтів без алергії, з поступовим зменшенням цієї різниці протягом періоду реконвалесценції ($p>0,05$ на X добу).**Висновки.** Варіант алельного поліморфізму 13910 C/T гена MCM6 не впливає на ступінь порушення метаболізму oligосахаридів у кишечнику дітей раннього віку, хворих на РВІ. На тлі супутньої ХА й АД перебіг ротавірусного гастроентериту супроводжується більш виразними лабораторними ознаками мальабсорбції вуглеводів і, як наслідок, виразнішою в період розпалу хвороби діареєю з вищою частотою розвитку метеоризму та кишкових кольок і тривалішим перебігом.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, діти раннього віку, синдром мальабсорбції вуглеводів, поліморфізм гена лактази, харчова алергія, atopічний дерматит.

Influencing factors on the severity of clinical and laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection

N.V. Vorobiova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Purpose — to determine the role of the lactase gene MCM6 allelic polymorphism 13910 C/T and the concomitant food allergy (FA) and atopic dermatitis (AD) on the formation of carbohydrate malabsorption syndrome manifestations in early-aged children with rotavirus infection (RVI).**Materials and methods.** 60 children aged 1–24 months with RVI were examined. The determination of single nucleotide polymorphism 13910 C/T of the MCM6 gene was performed by real-time polymerase chain reaction and the content of total Ig E in serum was determined by enzyme immunoassay for all children on the day of hospitalization. Total amount of carbohydrates in feces (Benedict's test) and the level of lactose in feces (Malfatti's test) were also determined in the dynamics of the disease (on the 3rd, 5th, 7th, 10th day). The analysis of the carbohydrate malabsorption syndrome clinical and laboratory signs was carried out in subgroups depending on the genotype 13910 C/T of the MCM6 gene and concomitant allergic pathology.**Results.** No significant differences were found in the maximum daily frequency of diarrhea, its duration and the frequency of intestinal colic and flatulence registration in children with genotypes C/C, C/T and T/T -13910 of the MCM6 gene ($p>0,05$). There was no statistically significant difference in the total level of carbohydrates and lactose in feces at all stages of the disease ($p>0,05$ on the 3rd, 5th, 7th, 10th). Children with concomitant FA and AD had 1.3 and 2 times higher daily frequency of liquid bowel movements during the height of the disease ($p<0,05$ on the 5th and 7th days, respectively), 1.3 times longer diarrhea ($p<0,05$), 1.6 and 1.8 times higher incidence of flatulence and intestinal colic ($p<0,05$). These children had 3 and 3.3 times higher Benedict's test values ($p<0,01$), as well as 3 and 2.5 times higher Malfatti's test values ($p<0,01$; $p<0,05$, respectively) on the 3rd and 5th days of RVI, respectively, than in patients without allergies, with a gradual decrease in this difference during the period of convalescence ($p>0,05$ on the 10th day).**Conclusions.** The allelic polymorphism 13910 C/T of the MCM6 gene does not affect the degree of oligosaccharide metabolism disorders in the intestines in early-aged children with RVI. Against the background of concomitant food allergy and atopic dermatitis in children with RVI, there are more pronounced laboratory signs of carbohydrate malabsorption, and, as a consequence, diarrhea more pronounced during the height of the disease with a higher incidence of flatulence and intestinal colic.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: rotavirus infection, early-aged children, carbohydrate malabsorption syndrome, lactase gene polymorphism, food allergy, atopic dermatitis.

Факторы влияния на выраженность клинико-лабораторных проявлений синдрома мальабсорбции углеводов у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией**Н.В. Воробьева**

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель — определить роль аллельного полиморфизма 13910 С/Т энхансера гена лактазы МСМ6 и наличия сопутствующей пищевой аллергии (ПА) и атопического дерматита (АД) в формировании проявлений синдрома мальабсорбции углеводов у детей раннего возраста с ротавирусной инфекцией (РВИ).

Материалы и методы. Обследовано 60 детей в возрасте 1–24 мес с РВИ. Всем детям при госпитализации проведено определение однонуклеотидного полиморфизма 13910 С/Т гена МСМ6 методом полимеразной цепной реакции, общего IgE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при госпитализации, а также общего количества углеводов в кале (проба Бенедикта) и уровня лактозы в кале (проба Мальфатти) в динамике (на III, V, VII, X сутки болезни). Проведена оценка динамических изменений клинико-лабораторных признаков синдрома мальабсорбции углеводов в подгруппах детей с разными вариантами генотипа -13910 С/Т гена МСМ6, а также в подгруппах детей в зависимости от наличия сопутствующей аллергической патологии.

Результаты. При РВИ у детей-носителей генотипов С/С, С/Т и Т/Т -13910 гена МСМ6 не выявлены достоверные различия максимальной суточной частоты диареи, ее продолжительности и частоты регистрации кишечных коликов и метеоризма ($p > 0,05$). Не выявлена статистически значимая разница общего уровня углеводов и лактозы в кале на всех этапах болезни ($p > 0,05$ на III, V, VII, X сутки). У детей с сопутствующей ПА и АД отмечалась в 1,3 и 2 раза более высокая суточная частота жидкого стула в период разгара болезни ($p < 0,05$ на V и VII сутки соответственно), в 1,3 раза более длительная диарея ($p < 0,05$), в 1,6 и 1,8 раза большая частота развития метеоризма и кишечных коликов ($p < 0,05$). Дети данной подгруппы имели в 3 и 3,3 раза более высокие показатели пробы Бенедикта ($p < 0,01$), а также в 3 и 2,5 раза более высокие значения пробы Мальфатти ($p < 0,01$; $p < 0,05$ соответственно) на III и V сутки РВИ соответственно, чем у пациентов без аллергии, с постепенным уменьшением данной разницы в течение периода реконвалесценции ($p > 0,05$ на X сутки).

Выводы. Вариант аллельного полиморфизма 13910 С/Т гена МСМ6 не влияет на степень нарушения метаболизма олигосахаридов в кишечнике детей раннего возраста с РВИ. На фоне сопутствующей ПА и АД у детей с РВИ отмечаются более выраженные лабораторные признаки мальабсорбции углеводов и, как следствие, более выраженная в период разгара болезни диарея с более высокой частотой развития метеоризма и кишечных коликов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследования получено информированное согласие родителей детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, дети раннего возраста, синдром мальабсорбции углеводов, полиморфизм гена лактазы, пищевая аллергия, атопический дерматит.

Вступ

Ротавірусна інфекція — основний етіологічний агент гострого гастроентериту в дітей [6,22], що спричиняє від 20% до 50% усіх госпіталізацій з приводу гострої діареї в педіатричній практиці [15]. Ротавіруси після пневмококової пневмонії є другою провідною причиною смерті від інфекційних захворювань серед дітей віком до 5 років, що можна попередити за допомогою вакцинації. Більшість дітей вже в перші роки життя переносять декілька епізодів ротавірусної інфекції (РВИ). Крім того, саме в дітей перших двох років захворювання перебігає найтяжче та часто потребує госпіталізації через розвиток зневоднення [11].

Патогенез ротавірусної діареї складний та багатокомпонентний. Ротавірус викликає мальабсорбційну діарею як через деструкцію зрілих ентероцитів мікроворсинок тонкої кишки та заміщення їх низько-диференційованими клітинами з низьким вмістом ферментів, так і через пригнічення експресії низки генів в ентероцитах, що відповідають за синтез ферментів і білків-переносників [4,9]. Так, J.A. Boshuizen, J.H. Reimerink зі співавт. показали, що на I–VII добу зараження ротавірусом спостерігається апоптоз ентероцитів ворсинок і розростання незрілих епітеліальних клітин. Крім того, дослідники довели, що ротавірус викликає зменшення експресії специфічних для

ентероцитів генів (лактази, SGLT1 та L-FABP) в інфікованих клітинах на рівні мРНК і білка, починаючи вже за 6 год після зараження [4]. Зменшення активності SGLT1 на мембранах ентероцитів призводить до порушення симпорту $Na^+ - D$ -глюкози, що забезпечує реабсорбцію великих обсягів води у фізіологічних умовах [6]. Відключення специфічної для ентероцитів експресії генів разом із втратою зрілих ентероцитів через апоптоз і заміною цих клітин менш диференційованими призводить до порушення абсорбційної функції кишкового епітелію та дефіциту дисахаридаз (переважно лактази-флоризин-гідролази — LPH) [4,9]. Нерозщеплені вуглеводи, що мають високу осмотичну активність, накопичуються в просвіті тонкої кишки і спричиняють подальшу екстравазацію тканинної рідини в порожнину кишечника, викликаючи осмотичну діарею [12].

Отже, синдром мальабсорбції вуглеводів і вторинна лактазна недостатність (ЛН), зокрема, є важливою складовою патогенезу ротавірусної діареї, особливо в дітей перших років життя, основою раціону яких є багаті на лактозу молоко та молочні продукти. Так, за даними нашого попереднього дослідження, у дітей раннього віку з РВИ мальабсорбція вуглеводів асоціюється переважно з вторинною ЛН і виникає в 98,3% та зберігається до X доби хвороби в 81,7% випадків [24].

Відомо, що клінічні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей залежать від сукупної дії багатьох факторів: рівня активності ферменту LPH, кількості лактози, що надходить з їжею, індивідуальної чутливості кишечника та стану кишкової мікрофлори [17]. Так, доведено, що підвищення вмісту вуглеводів у фекаліях дітей з РВІ як маркера осмотичної діареї є проявом функціональної недостатності сахаролітичних бактерій [16] (чим нижча їх ферментативна активність, тим виразніші зміни лабораторних показників цього синдрому) [23].

Рівень активності ферменту LPH також залежить від дії різних ендогенних факторів, одним з яких є рівень експресії гена LCT. Фермент є інтегральним протеїном, що складається з двох ензиматичних активностей: β -D-галактозидгідролази, що гідролізує лактозу до глюкози і галактози, та глікозил-N-ацетил-сфінгозин-глюкогідролази, що забезпечує гідроліз флоризину [1,8]. Ген, який відповідає за синтез лактази в організмі, — LCT-ген — кодує послідовність 1927 амінокислот у молекулі лактази, складається з 17 екзонів і розташований на довгому плечі 2-ї хромосоми (2q21). Рівень транскрипції гена лактази контролюється розташованим поруч *cis*-регуляторним елементом MCM6 (*minichromosome maintenance complex component 6*) [1,14]. Виділяють три варіанти генотипу гена MCM6: генотип C/C-13910 відповідає практично повній відсутності лактази; генотип C/T-13910 асоціюється зі зниженням рівня лактази, який достатній для нормальної дигестії, проте може мати значення при порушеннях харчування та захворюваннях кишечника; генотип T/T-13910 свідчить про високу активність ферменту і визначає фенотип персистенції лактази LACP (*lactase persistence*) [8].

При цьому слід зауважити, що визначення генетичного поліморфізму C/T-13910 MCM6 гена є доцільним лише для прогнозування розвитку в індивіда в зрілому віці персистенції лактази або первинної ЛН дорослого типу. Проте існує думка, що генотип енхансера гена лактази MCM6 може посилювати дефіцит лактази, пов'язаний із пошкодженням ентероцитів при інфекційному, алергічному або іншому патологічному процесі в кишечнику, тобто при вторинній ЛН у дітей [1]. Оскільки вторинна ЛН є однією з провідних ланок патогенезу ротавірусного гастроентериту, виникає необхідність поглибленого вивчення впливу генетичного фактора на її виразність протягом хвороби.

До зниження активності ферменту LCT із формуванням вторинної ЛН можуть призводити також ураження ентероцитів на тлі запальних, атрофічних, імунних процесів у кишечнику. Так, наприклад, алергічне запалення слизової оболонки кишечника супроводжується ушкодженням структури ентероцитів і навіть їх руйнуванням [19]. Про формування вторинної ЛН у дітей на тлі харчової алергії повідомляється в ряді досліджень [19,20,21]. Так, діти з ХА та АД у 76% випадків мають прояви ЛН і кишкового дисбіозу [21].

Отже, алергічне ураження ентероцитів може бути додатковим фактором впливу на тяжкість синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з РВІ, що є підставою до поглибленого аналізу цієї проблеми в рамках комплексного вивчення патогенетичних особливостей такого синдрому при ротавірусному гастроентериті.

Мета дослідження — визначити роль алельного поліморфізму 13910 C/T енхансера гена лактази MCM6 та наявності супутньої харчової алергії (ХА) й atopічного дерматиту (АД) у формуванні проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з РВІ.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 60 дітей раннього віку на грудному вигодовуванні з доведеним ротавірусним гастроентеритом (63,3% — хлопчики, 36,7% — дівчатка), які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячому кишковому відділенні КНП «Запорізька обласна інфекційно-клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Дітей залучено до відкритого проспективного дослідження відповідно до таких критеріїв: лабораторно підтверджена РВІ, госпіталізація протягом перших трьох діб від початку захворювання, перебування на грудному вигодовуванні, відсутність виділення з фекалій патогенної кишкової флори, відсутність вродженої чи хронічної патології шлунково-кишкового тракту, вродженого чи набутого імунodefіциту. Усіх дітей залучено до дослідження за умови інформованої згоди батьків.

Діагноз «Ротавірусна інфекція» встановлено на підставі типової клінічної картини і підтверджено визначенням антигена ротавірусу в калі за допомогою імунохроматографічного методу (із застосуванням тест-систем «CITO TEST ROTA» виробництва «Pharmasco», Україна).

Поряд із загальноприйнятим лабораторним обстеженням, усім дітям основної групи в динаміці РВІ, зокрема, на початку хвороби (на

II–III добу), у період розпаду (на V та VII добу) та в період реконвалесценції (на X добу) проведено визначення у фекаліях загальної кількості вуглеводів (проба Бенедикта) і рівня лактози (проба Мальфатті). Результат проби Мальфатті оцінено за модифікованою кольоровою шкалою, створеною заздалегідь: «0» – відсутність лактози, «+» – 0,2–0,4% лактози, «++» – 0,5–1,0% лактози, «+++» – 1,1–1,5%, «++++» – вище 2% лактози.

Крім того, усім дітям основної групи в лабораторії мікробіологічних досліджень Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) визначено варіант генетичного поліморфізму гена МСМ6 методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з детекцією кривих плавлення на ампліфікаторі CFX96TM («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) із застосуванням тест-систем «РеалБест–Генетика МСМ6».

Для аналізу впливу алергічної патології на клініко-лабораторні прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів при ротавірусному гастроентериті в дітей проведено порівняльну оцінку даних показників у двох підгрупах дітей, на які поділено основну групу залежно від наявності ХА та АД. До першої підгрупи увійшли 20 дітей з ХА та АД, до другої підгрупи – 40 дітей без алергічної патології та з необтяженим сімейним анамнезом щодо алергії. Для виявлення сенсibiliзації організму всім дітям визначено рівень загального IgE в сироватці крові за допомогою ІФА.

Групу порівняння становили 30 здорових дітей, репрезентативних за віком та статтю, яким одноразово проведено визначення загальної кількості вуглеводів та лактози у фекаліях. Медіани зазначених показників здорових дітей групи порівняння прийнято за фізіологічні для цього віку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено локальною етичною комісією ЗДМУ для всіх учасників.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснено в програмі «STATISTICA for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для визначення характеру розподілу даних застосовано критерій Шапіро–Уїлка (нульова гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при $p < 0,05$). Через відхилення розподілу кількісних величин від нормального використано непараметричні методи. Кількісні значення подано у вигляді медіани (Me) та міжквартильного розмаху (IQR: $Q_{25}-Q_{75}$). Для оцінки достовірності відмінностей між кількісними ознаками в двох незалежних групах застосовано критерій Манна–Уїтні, у декількох незалежних групах – критерій Краскелла–Уоллеса. Статистичну значущість різниці між групами для порівняння частотних характеристик визначено за допомогою критерію χ^2 . За наявності в досліджуваних вибірках менше 5 осіб визначено точний критерій Фішера. Різницю показників прийнято статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Генетичний аналіз показав, що серед хворих на РВІ дітей превалює гетерозиготний генотип С/Т-13910 енхансера гена лактази МСМ6, який відмічався у 60% (n=36) пацієнтів, С/С-13910 генотип – у 28,3% (n=17) випадків, гомозиготний генотип за Т-алеллю (Т/Т-13910) – у 11,7% (n=7) осіб групи дослідження.

Порівняльний аналіз симптомів, пов'язаних із порушенням метаболізму олігосахаридів у кишечнику (мальабсорбцією вуглеводів) у дітей раннього віку з РВІ, що перебували на грудному вигодовуванні, залежно від варіанта алельного поліморфізму гена МСМ6 показав відсутність достовірної різниці показників між підгрупами. Так, діарея спостерігалася в усіх дітей з генотипами С/Т-13910 (36 дітей – 100%) і Т/Т-13910 (7 дітей – 100%) і в абсолютній більшості хворих-носіїв С/С-13910 генотипу (16 дітей – 94,1%). Крім того, з таблиці 1 видно, що статистично не відрізнялися в зазначених підгрупах і показники максималь-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика основних клінічних проявів ротавірусної інфекції в дітей залежно від поліморфізму 13910 С>Т гена МСМ6

Характеристики діарейного синдрому	Варіант алельного поліморфізму 13910 С>Т гена МСМ6			p Краскелла–Уоллеса
	С/С (n=17)	С/Т (n=36)	Т/Т (n=7)	
Тривалість діареї, днів	8,00 [5,00; 9,00]	8,50 [7,00; 10,00]	9,00 [8,00; 10,00]	p=0,3073
Максимальна частота випорожнень за добу, разів	7,00 [4,00; 11,00]	7,00 [5,00; 9,50]	9,00 [7,00; 10,00]	p=0,4454

Таблиця 2

Порівняльна оцінка частоти виникнення основних клінічних симптомів мальабсорбції вуглеводів при ротавірусній інфекції в дітей залежно від поліморфізму 13910 С>Т гена МСМ6

Клінічний прояв РВІ	Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гена МСМ6			P ¹	P ²	P ³
	Т/Т (n=7)	С/Т (n=36)	С/С (n=17)			
Діарея	7 (100%)	36 (100%)	16 (94,1%)	p=0,7083-	–	p=0,3208
Кишкові кольки	3 (42,9%)	10 (27,8%)	6 (35,3%)	p=0,9077	p=0,7300	p=0,5780
Метеоризм	4 (57,1%)	23 (63,8%)	11 (64,7%)	p=0,9077	p=0,9287	p=0,8034

Примітки: P¹ – різниця показників між групами з генотипом Т/Т та С/С за критерієм χ^2 ; P² – різниця показників між групами з генотипом Т/Т та С/Т за критерієм χ^2 ; P³ – різниця показників між групами з генотипом С/Т та С/С за критерієм χ^2

ної добової частоти рідких випорожнень, що фіксувалися протягом усього періоду гастроентериту ($p > 0,05$ за критерієм Краскелла–Уоллеса), а також тривалості діарейного синдрому ($p > 0,05$ за критерієм Краскелла–Уоллеса).

Не впливав генетичний фактор і на частоту реєстрації метеоризму та кишкових кольок у дітей досліджуваної групи (табл. 2). Як у пацієнтів із генотипом С/С-13910, який асоціюється з гіполактазією дорослого типу, так і у хворих з Т/Т-13910 генотипом, який відповідає за персистенцію лактази, клінічний перебіг РВІ характеризувався наявністю метеоризму з флатуленцією більш ніж у половині випадків – 64,7% і 57,1% відповідно ($p > 0,05$ за точним критерієм Фішера). Кишкові кольки відмічалися приблизно в третини хворих кожної з підгруп ($p > 0,05$ за точним критерієм Фішера).

Результати проведеного аналізу, який не виявив істотної різниці клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей-носіїв різних генотипів енхансера гена лактази МСМ6, можуть свідчити про відсутність вагомості ролі генетичного фактора в патогенезі формування ротавірусної діареї, а також метеоризму та абдомінального больового синдрому саме в дітей раннього віку. Для з'ясування впливу генетичного поліморфізму 13910 С/Т гена МСМ6 на ступінь порушення перетравлювання вуглеводів у тонкому кишечнику прове-

дено порівняльну оцінку показників проби Бенедикта та проби Мальфатті у дітей з різними генотипами гена МСМ6 у динаміці хвороби.

Проведений аналіз показав, що ні максимальні значення загальної кількості вуглеводів у фекаліях, ні максимальні рівні екскретованої з фекаліями лактози, зареєстровані протягом усього періоду хвороби, статистично не різнилися між групами дітей із різними генотипами енхансера гена лактази МСМ6, дорівнюючи 1,50 [0,65; 1,65]% та 2,00 [1,00; 3,00]+ у дітей-носіїв генотипу С/С-13910, 1,25 [0,50; 1,87]% та 3,00 [2,00; 4,00]+ у дітей з генотипом С/Т-13910 й 1,12 [0,50; 2,00]% та 2,00 [1,00; 3,00]+ у хворих з Т/Т-13910 генотипом відповідно ($p > 0,05$).

За результатами оцінки показників проби Бенедикта та проби Мальфатті в динаміці РВІ, жоден з генотипів енхансера гена лактази МСМ6 не асоціювався з більш вираженим підвищенням загального рівня неперетравлених цукрів і лактози, зокрема, у фекаліях (табл. 3) ($p > 0,05$ на III, V, VII та X добу хвороби).

За результатами дослідження, ні генотип С/С-13910 гена МСМ6, що відповідає за гіполактазію конституційного типу, ні гетерозиготний генотип С/Т-13910 не асоціювався з більш виразним і тривалим порушенням метаболізму олігосахаридів у кишечнику та, відповідно, не був додатковим фактором впливу на клінічні ознаки синдрому мальабсорбції вуглеводів

Таблиця 3

Порівняльна оцінка динамічних змін загального рівня вуглеводів і рівня лактози у фекаліях дітей з ротавірусною інфекцією залежно від поліморфізму 13910 С/Т гена МСМ6, Ме [Q25; Q75]

Показник		Варіант алельного поліморфізму 13910 С/Т гена МСМ6			p Краскелла–Уоллеса
		С/С (n=17)	С/Т (n=36)	Т/Т (n=7)	
Проба Бенедикта, %	III доба	0,50 [0,20; 1,00]	1,00 [0,40; 1,50]	0,40 [0,05; 1,50]	p=0,3100
	V доба	0,50 [0,50; 1,50]	0,65 [0,50; 1,65]	0,50 [0,50; 2,00]	p=0,4522
	VII доба	0,40 [0,20; 1,65]	0,87 [0,40; 1,65]	1,50 [0,15; 1,65]	p=0,6037
	X доба	0,40 [0,20; 1,50]	0,50 [0,30; 1,50]	0,40 [0,20; 1,50]	p=0,6023
Лактоза фекалій, «+»	III доба	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]	1,00 [0,00; 3,00]	p=0,4516
	V доба	1,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	p=0,070
	VII доба	1,00 [0,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,50]	2,00 [1,00; 2,00]	p=0,5103
	X доба	1,00 [0,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	1,00 [1,00; 2,00]	p=0,5839

Таблиця 4
Розподіл дітей у підгрупах з/без алергічної патології залежно від рівня загального IgE в сироватці крові

Група	IgE >46 IU/ml	IgE <46 IU/ml
Діти з АД та ХА (n=20)	9	11
Діти без алергічної патології (n=40)	0	40

у дітей раннього віку з ротавірусним гастроентеритом. Установлені результати відрізняються від даних, отриманих вітчизняними дослідниками. Так, за даними О.Є. Абатурської зі співавт., С/С-13910 асоціювався з високою частотою розвитку симптомів мальабсорбції вуглеводів, таких як біль у животі, метеоризм, бурчання в животі, генотип С/Т-13910 — з вираженою діареєю, болем у животі, метеоризмом, генотип Т/Т-13910 — з меншою виразністю діарейного синдрому при значній його тривалості, відсутністю больового синдрому та метеоризму [2]. За даними І.І. Незгоди, О.М. Науменко, генотип С/Т-13910 асоціювався в дітей з тривалішою ротавірусною діареєю, у дітей з генотипом С/С-13910 відмічався яскраво виражений інтоксикаційний синдром із тривалою фебрильною лихоманкою, натомість діти з генотипом Т/Т-13910 мали найсприятливіший перебіг РВІ [18]. Однією з причин таких розбіжностей може виступати ранній вік дітей нашої групи спостереження, медіана якого становила 10,0 [6,00; 13,50] міс, тоді як у наведеному дослідженні [18] середній віковий показник дорівнював 23,4±1,46 міс. Крім того, саме через віковий аспект доцільність застосування генетичного тесту в діагностиці конституційної ЛН залишається дискусійною [3,5], оскільки активність ферменту LFN в осіб з фенотипом LNP (lactase non-persistence) знижується лише з віком. За даними літератури, найвища активність лактази спостерігається

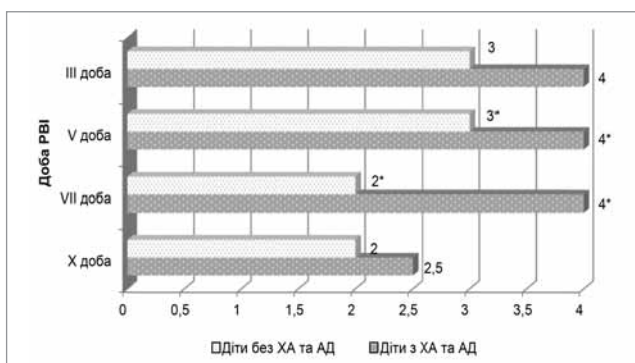
при народженні, поступово знижуючись після припинення грудного вигодовування, досягаючи в підлітковому віці лише 5–10% від активності при народженні в дітей з генотипом С/С-13910 гена МСМ6 [13]. Відомо, що на вік початку її зниження впливають етнічне та географічне походження, а також звичайний рівень споживання молочних продуктів населенням [3,7]. Так, за наявності LNP генетично запрограмоване інгібування синтезу лактази проявляється до дворічного віку в більшості тайських дітей, у чорношкірого населення — у віці 1–8 років, тоді як в європейських популяціях це рідко зустрічається до 5-річного віку [3]. Тобто ступінь відповідності генотипу 13910 С/Т гена МСМ6 фенотипу LNP залежить від віку. Так, M.L. Couce, P. Sanchez—Pintos зі співавт. у своєму дослідженні (в якому взяли участь 493 дитини з функціональними порушеннями травлення), показали, що відсоток мальабсорберів лактози серед дітей з генотипом С/С-13910 гена МСМ6 збільшувався від 8,3% у віці до 5 років до 62,6% у дітей від 12 років [5].

Отже, на основі вищезазначених даних щодо вікових особливостей маніфестації LNP у дітей з генотипом С/С-13910 гена МСМ6, а також з огляду на результати нашого дослідження слід зазначити, що в дітей до дворічного віку при РВІ додаткове визначення поліморфізму 13910 С/Т гена МСМ6 для прогнозування перебігу РВІ є недоцільним через відсутність впливу генотипу на виразність вторинної ЛН, оскільки на момент залучення дітей до дослідження в них ще не відбулася маніфестація LNP.

Наступний етап дослідження присвячено вивченню впливу алергічної патології на клініко-лабораторні прояви мальабсорбції вуглеводів у дітей раннього віку з РВІ.

У таблиці 4 наведено результати визначення загального IgE в сироватці крові методом імуноферментного аналізу, з яких видно, що 45% дітей із супутньою алергічною патологією мали підвищений рівень загального IgE, тоді як у жодної дитини з необтяженим алергологічним анамнезом рівень цього показника не перевищував максимально допустимих вікових значень.

Виявлено, що хворі з супутньою ХА та АД мали тяжчу діарею в період розпаду ротавірусного гастроентериту. Так, вже з Х доби РВІ в дітей цієї підгрупи спостерігалися вищі значення добової частоти рідких випорожнень (рис. 1) ($p>0,05$) зі збільшенням різниці даних показників на V та VII добу хвороби, коли



Примітка: * — $p<0,05$ — достовірна різниця показників у групах за критерієм Манна—Уїтні.

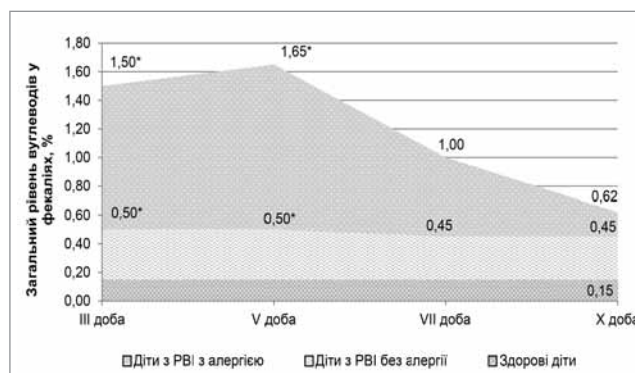
Рис. 1. Порівняльна оцінка добової частоти рідких випорожнень у хворих з/без харчової алергії й atopічного дерматиту в динаміці ротавірусного гастроентериту

хворі з супутньою алергічною патологією мали в 1,5 та 2 рази вищу добову частоту діареї відповідно, порівняно з дітьми з необтяженим алергологічним анамнезом ($p < 0,05$). Слід зазначити, що діарея зберігалася до другого тижня РВІ (до Х доби) втричі частіше в цієї підгрупи пацієнтів (в 55% випадків – 11 хворих, проти 17,5% – 7 хворих у дітей без алергії; $\chi^2 = 8,78$, $p = 0,003$). Крім того, тривалість діарейного синдрому в пацієнтів із супутньою ХА та АД була в 1,3 раза більшою, ніж у дітей без зазначеної коморбідної патології, становлячи 10,00 [9,00; 12,00] доби проти 7,50 [6,00; 9,00] доби відповідно ($p < 0,05$).

Діарейний синдром супроводжувався метеоризмом і флатуленцією в абсолютній більшості дітей із супутньою алергією (17–85%), що відмічалася в 1,6 раза частіше, ніж у дітей другої підгрупи ($\chi^2 = 4,75$, $p = 0,0294$). Крім того, майже половина (9–45%) хворих з ХА та АД мала нападоподібний абдомінальний біль протягом ротавірусного гастроентериту, що в 1,8 раза перевищувало кількість хворих із кишковими кольками в підгрупі дітей без алергії ($\chi^2 = 4,10$, $p = 0,0428$).

Порівняльний аналіз значень проби Бенедикта, яка відображає загальну здатність до засвоєння олігосахаридів у кишечнику (спроможність ентероцитів тонкої кишки розщеплювати дисахариди та абсорбувати моносахариди), у дітей залежно від наявності супутньої алергічної патології показав, що вже з перших днів хвороби більш виразне порушення зазначених процесів метаболізму вуглеводів у кишечнику спостерігалася в пацієнтів з ХА та АД. Вони мали значне підвищення загального рівня нерозщеплених цукрів у фекаліях з III до V доби РВІ (у 10 та 11 разів відповідно вище, ніж у здорових дітей ($p < 0,01$)) із поступовим зниженням значень проби Бенедикта майже втричі на другому тижні хвороби (що, утім, залишався в 4 рази вищим за норму ($p < 0,01$)). Як видно з рис. 2, діти без супутньої алергічної патології мали відносно незначне та стабільне підвищення загального рівня вуглеводів у зразках калу впродовж усього періоду РВІ, що був у 3 і 3,3 рази нижчим від значень дітей першої підгрупи на III та V добу РВІ відповідно ($p < 0,01$), з поступовим зменшенням цієї різниці наприкінці першого – початку другого тижня хвороби ($p > 0,05$).

Автори цієї статті спостерігали аналогічну закономірність у різниці рівнів залишкової лактози в копрофільтратах дітей у зазначених



Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірна різниця показників у групах за критерієм Манна–Уїтні.

Рис. 2. Порівняльна оцінка загального рівня вуглеводів у фекаліях дітей з/без харчової алергії й атопічного дерматиту

підгрупах. Так, пацієнти з ХА та АД на III та V добу хвороби мали в 3 та в 2,5 рази вищі показники проби Мальфатті, що дорівнювали 3,00 [1,50; 4,00]+ та 2,50 [1,50; 4,00]+ відповідно ($p < 0,01$; $p < 0,05$ відповідно), зі збереженням більш виразного порушення розщеплення лактози в кишечнику в зазначеній підгрупі дітей у реконвалесцентному періоді, що виражалося у вдвічі вищому рівні лактози в калі – 2,00 [1,00; 3,50]+ проти 1,00 [1,00; 2,00]+, проте без достовірної різниці показників ($p > 0,05$).

Отже, результати дослідження показали, що на тлі супутньої ХА та АД у дітей ротавірусний гастроентерит перебігає з більш виразним порушенням перетравлення олігосахаридів у кишечнику переважно за рахунок вторинної ЛН. Патогенетичним підґрунтям цього явища виступає ураження й навіть руйнування ентероцитів тонкої кишки внаслідок алергічного запалення. Відомо, що, незважаючи на поліморфізм клінічних проявів при ХА, шлунково-кишковий тракт є тим органом, що уражується в першу чергу [21]. Численні дослідження свідчать про зміни мікробіоти й ознаки імунного запалення слизової оболонки кишечника в таких пацієнтів [20,21]. За даними літератури, основою цього процесу є ушкодження ентероцитів імунними комплексами (антиген-антитіло) та інфільтрація еозинофілами, що індукують запальний процес за участю спеціальних білків – катіонних білків еозинофілів, еозинофільного нейротоксину, пероксидази еозинофілів і так званого *major basic protein*, які чинять цитотоксичний ефект на епітелій травного тракту, викликають дегрануляцію мастоцитів із подальшим вивільненням цитокинів і нейромедіаторів [19]. Зважаючи на те, що найбільша кількість β -глікозидазного комплексу (лактази) локалізована на апікальній частині зрілих

диференційованих ентероцитів, розташованих на верхівці ворсинок, алергічне запалення слизової оболонки кишечника може призводити до значного зменшення ферменту лактази на їх апікальній поверхні [21].

Про розвиток вторинної ЛН на тлі ХА свідчать результати дослідження [21], в якому 62,9% дітей грудного віку з проявами алергії на продукти харчування мали гастроінтестинальні розлади, такі як метеоризм, зригування, кишкові кольки, нестійкі випорожнення, зниження рН калу <5,5, що розцінювалося як прояви ЛН на тлі ХА та підтверджувалося клінічним поліпшенням перебігу шкірного і гастроінтестинального синдромів у кожної третьої (31,4%) дитини під впливом замісної ферментативної терапії препаратом лактази поруч з елімінаційною дієтою за 30 днів лікування. За даними S.K. Gupta, S.K.F. Chong, J.F. Fitzgerald зі співавт., ступінь зниження активності лактази при вторинній ЛН тісно корелює зі ступенем атрофії ворсин та інтенсивністю запальних змін слизової оболонки тонкого кишечника [10]. Отже, наявність супутньої алергічної патології у вигляді ХА та АД, будучи додатковим фактором ураження слизової оболонки кишечника, обтяжує прояви синдрому мальабсорбції вуглеводів у дітей з ротавірусним гастроентеритом.

Висновки

За отриманими даними, варіант алейного поліморфізму 13910 гена МСМ6 не впливає на ступінь порушення метаболізму олігосахаридів у кишечнику дітей раннього віку з РВІ, про що свідчить відсутність різниці як клінічних проявів синдрому мальабсорбції вуглеводів, так і лабораторних маркерів цього синдрому, зокрема, загальної кількості вуглеводів і рівня

лактози в калі пацієнтів із генотипами С/С, С/Т і Т/Т-13910 гена МСМ6 у динаміці захворювання ($p > 0,05$ на III, V, VII та X добу хвороби).

Наявність супутньої алергічної патології в дітей раннього віку з РВІ є тригерним фактором щодо ознак мальабсорбції вуглеводів, що виражається в 1,3 та 2 рази більшій добовій частоті рідких випорожнень у період розпалу хвороби (на V та VII добу відповідно) ($p < 0,05$), триваліший в 1,3 раза діареї ($p < 0,05$), що зберігається до X доби РВІ втричі частіше, ніж у дітей без алергії, а також в 1,6 та 1,8 раза вищою частотою реєстрації метеоризму та кишкових кольок відповідно ($p < 0,05$).

Наявність супутньої алергічної патології є фактором більш виразного і тривалого порушення розщеплення та всмоктування олігосахаридів у кишечнику при РВІ, про що свідчать у 3 та 3,3 рази вищі показники проби Бенедикта ($p < 0,01$), а також у 3 та 2,5 рази вищі значення проби Мальфатті ($p < 0,01$; $p < 0,05$ відповідно) на III та V добу РВІ відповідно, ніж у пацієнтів із необтяженим алергологічним анамнезом, із поступовим зменшенням цієї різниці протягом періоду реконвалесценції ($p > 0,05$ на X добу).

Подяка. Автор висловлює подяку за безпосередню участь у проведенні дослідження та сприяння в підготовці статті науковому керівнику — зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ, д.мед.н., професору Усачовій О.В., начальнику навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ, д.мед.н., професору Абрамову А.В., зав. кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ, к.мед.н., доценту Поліщук Н.М.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov AE, Nikulina AA, Petrenko LL. (2015). Lactase deficiency in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 7 (2): 51-63. [Абатуров АЕ, Никулина АА, Петренко ЛЛ. (2015). Лактазная недостаточность у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 7 (2): 51–63]. URL: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/1397>.
- Abaturov AE, Stepanova Yy, Gerasymenko ON. (2014). Peculiarities of rotavirus infection in children with different genotypes of the lactase gene. *Medical perspectives*. 19 (4): 146–153. [Абатуров АЕ, Степанова ЮЮ, Герасименко ОМ. (2014). Особенности перебігу ротавірусної інфекції у дітей з різними генотипами гена лактази. *Медицинські перспективи*. 19 (4): 146–153]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2014_19_4_25.
- Almon R, Sjostrom, M, Nilsson TK. (2013). Lactase non-persistence as a determinant of milk avoidance and calcium intake in children and adolescents. *Journal of nutritional science*. 2: e26. URL: <https://doi.org/10.1017/jns.2013.11>.
- Boshuizen JA, Reimerink JH, Korteland-van Male AM, van Ham VJ, Koopmans MP, Buller HA, Dekker J, Einerhand AW. (2003). Changes in small intestinal homeostasis, morphology, and gene expression during rotavirus infection of infant mice. *Journal of virology*. 77 (24): 13005–13016. URL: <https://doi.org/10.1128/jvi.77.24.13005-13016.2003>.
- Couce ML, Sanchez—Pintos P, Gonzalez—Vioque E, Leis R. (2020). Clinical Utility of LCT Genotyping in Children with Suspected Functional Gastrointestinal Disorder. *Nutrients*. 12 (10): 3017. URL: <https://doi.org/10.3390/nu12103017>.
- Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O’Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. (2017). Rotavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*. 3: 17083. URL: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>.
- Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. (2018). Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on

- Current Management and Future Perspectives. *Nutrients*. 10 (11): 1599. URL: <https://doi.org/10.3390/nu10111599>.
8. Forsgard RA. (2019). Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *The American journal of clinical nutrition*. 110 (2): 273–279. URL: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104>.
 9. Greenberg HB, Estes MK. (2009). Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*. 136 (6): 1939–1951. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.076>.
 10. Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. (1999). Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histologic changes. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 28 (3): 246–251. URL: <https://doi.org/10.1097/00005176-199903000-00007>.
 11. Guzel M, Akpinar O, Kilic MB. (2020). Prevalence of Rotavirus-Associated Acute Gastroenteritis Cases in Early Childhood in Turkey: Meta-Analysis. *Children (Basel, Switzerland)*. 7 (10): 159. URL: <https://doi.org/10.3390/children7100159>.
 12. Ivanko OH, Bondarenko VM. (2021). Cluster analysis of the acute diarrhea causes in young children admitted to the infectious diseases unit. *Pathologia*. 18 (2): 196–202. [Іванько ОГ, Бондаренко ВМ. (2021). Кластерний аналіз причин гострих діарей у дітей раннього віку, госпіталізованих в інфекційне відділення. *Патологія*. 18 (2): 196–202]. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500>.
 13. Jasielska M, Grzybowska-Chlebowczyk U. (2019). Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology research and practice*. (4): 1–6. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2507242>.
 14. Juhl CR, Bergholdt H, Miller IM, Jemec G, Kanters JK, Ellervik C. (2018). Lactase Persistence, Milk Intake, and Adult Acne: A Mendelian Randomization Study of 20,416 Danish Adults. *Nutrients*. 10 (8): 1041. URL: <https://doi.org/10.3390/nu10081041>.
 15. Kung YH, Chi H, Liu CC, Huang YC, Huang YC, Wu FT, Huang LM, Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance. (2020). Hospital-based surveillance of severe rotavirus gastroenteritis and rotavirus strains in young Taiwanese children. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 119 (7): 1158–1166. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.03.019>.
 16. Meskina ER. (2015). Carbohydrate malabsorption syndrome in children with viral gastroenteritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 42: 79–86. [Мескіна ЕР. (2015). Синдром мальабсорбції углеводов у дітей с вирусным гастроэнтеритом. *Альманах клинической медицины*. 42: 79–86]. URL: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-79-86>.
 17. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 68 (11): 2080–2091. URL: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>.
 18. Nezgoda I, Naumenko O. (2016). Rotavirus infection in children with different variants of allelic polymorphism C>T 13910 gene LCT. *Journal of Education, Health and Sport*. 6 (7): 566–578. URL: <http://doi.org/10.5281/zenodo.59126>.
 19. Shadrin OG, Haiduchyk HA. (2019). Lactose intolerance in allergic enterocolitis in infants. *Zdorov'e rebenka*. 14 (2): 61–66. [Шадрін ОГ, Гайдучик ГА. (2019). Інтollerантність до лактози при алергічному ентероколіті у дітей грудного віку. *Здоров'я дитини*. 14 (2): 61–66]. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.2.2019.165540>.
 20. Shadrin OG, Koval'chuk AA, Dyukareva SV, Fy'sun VM. (2019). Kompleksne likuvannya atopichnogo dermaty'tu v ditej grudnogo viku iz suputn'oyu laktaznoyu nedostatnistyu. *Zdorov'e rebenka*. 14 (5): 19–26. [Шадрін ОГ, Ковальчук АА, Дюкарева СВ, Фисун ВМ. (2019). Комплексне лікування atopічного дерматиту в дітей грудного віку із супутньою лактазною недостатністю. *Здоров'я ребенка*. 14 (5): 19–26]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48145>.
 21. Stroy OA, Slipachuk LV, Antoshkina AN, Kazakova LN. (2017). Correction of lactose deficiency in infants with symptoms of allergy to foods. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2: 15–20. [Строй ОА, Сліпачук ЛВ, Антошкіна АМ, Казакова ЛМ. (2017). Корекція лактазної недостатності у дітей грудного віку з проявами алергії на харчові продукти. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2: 15–20]. URL: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.7796>.
 22. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, Armah G, Bines JE, Brewer TG, Colombara DV, Kang G, Kirkpatrick BD, Kirkwood CD, Mwenda JM, Parashar UD, Petri WA, Jr Riddle MS, Steele AD, Thompson RL, Watson JL, Reiner RC Jr. (2018). Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA pediatrics*. 172 (10): 958–965. URL: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960>.
 23. Vorobiova NV, Usachova OV, Kaplaushenko AH. (2021). Pathogenetic role of intestinal microflora in carbohydrate malabsorption syndrome in early-aged children with rotavirus infection. *Zaporozhye medical journal*. 23 (5): 683–690. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231265>.
 24. Vorobiova NV, Usachova OV. (2021). Laboratory signs of carbohydrate malabsorption in early age children with rotavirus infection. *Pathologia*. 18 (1): 72–79. [Воробійова НВ, Усачова ОВ. (2021). Лабораторні ознаки мальабсорбції углеводов у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією. *Патологія*. 18 (1): 72–79]. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228925>.

Відомості про авторів:

Воробійова Наталія Володимирівна — к.мед.н., аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бул. Гвардійський, 142; тел.: +38 (093) 539-47-43. <https://orcid.org/0000-0001-7610-8067>.

Стаття надійшла до редакції 29.07.2021 р., прийнята до друку 09.11.2021 р.