

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ – РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

К.Д. Ермоленко¹, Н.В. Гончар^{1,2}, Ю.В. Лобзин^{1,2}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Post-infectious gastroenterological pathology's mechanisms in children with rotavirus infection

K.D. Ermolenko¹, N.V. Gonchar^{1,2}, Yu.V. Lobzin^{1,2}

¹Children Research Clinical Centre of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Введение: ротавирусная инфекция является одним из наиболее распространенных заболеваний детского возраста в странах, где не проводится рутинная вакцинация от данного заболевания. Заболеваемость ротавирусной инфекцией в России также остаётся на стабильно высоком уровне, приводя к колоссальному социально-экономическому ущербу. Помимо этого, у детей, перенесших тяжелые формы заболевания, существует риск формирования постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, приводящих к снижению качества жизни детей на фоне длительного сохранения диспепсических явлений. Недостаточно изученными остаются патогенетические механизмы и факторы, предрасполагающие к формированию функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у реконвалесцентов ротавирусной инфекции.

Цель: установить возможную роль нарушений микробиоценоза кишечника и иммунного реагирования в формировании гастроэнтерологической патологии у детей – реконвалесцентов ротавирусной инфекции.

Материалы и методы: работа выполнена в 2014–2019 гг. в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней. В ходе выполнения работы проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 60 детей в возрасте от 1 до 7 лет, перенесших ротавирусную инфекцию в тяжелой или среднетяжелой форме, с начала инфекционного заболевания с последующим трехлетним катamnестическим наблюдением. Особое внимание уделялось оценке микробиоценоза кишечника и иммунного реагирования у исследуемой группы пациентов. Интерпретация диспепсических симптомов в катamnестический период проводилась на основании Римских критериев IV пересмотра.

Результаты: установлена структура расстройств желудочно-кишечного тракта после ротавирусной инфекции. Показано, что при ротавирусной инфекции отмечаются стойкие изменения микробиоты кишечника, характеризующиеся уменьшением количества симбиотических *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* и избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Bacteroides fragilis*.

Abstract

Introduction: Rotavirus infection (RVI) is one of the most common childhood illnesses in countries where routine vaccination against the disease isn't introduced. The incidence of RVI in Russia remains at a consistently high level, leading to a huge socio-economic damage. In addition, in children who have undergone severe forms of the disease, have high risk of post-infectious functional disorders of the gastrointestinal tract (FD), leading to a decrease in the quality of life and prolonged persistence of dyspeptic phenomena. The pathogenetic mechanisms and factors predisposing to FD in RVI convalescents remain insufficiently studied.

The aim of the study was to establish the possible role of intestinal microbiocenosis disorders and immune response in the formation of gastroenterological pathology in children, convalescents of RVI.

Material and methods: The work was performed in 2014–2019, in Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. In the course of the implementation, a comprehensive clinical and laboratory examination was carried out for 60 children aged 1 to 7 years who had suffered RVI in a severe or moderate form, since the onset of infection followed by a three-year follow-up observation. Particular attention was paid to the assessment of intestinal microbiocenosis and immune response in the study group of patients. The interpretation of dyspeptic symptoms in the follow-up period was carried out on the basis of the Rome IV revision criteria. The structure of gastrointestinal tract disorders after rotavirus infection has been established.

Results: It was shown that with RVI, persistent changes in the intestinal microbiota are observed, characterized by a decrease in the number of symbiotic *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* and overgrowth of semipathogenic microorganisms, including *Bacteroides fragilis*.

Conclusion: A close relationship of a number of factors (a decrease in the level of virus-induced production of IFN γ and serum IgA, overgrowth of *Proteus* spp., *Bacteroides fragilis* and a decrease in the level of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Bacteroides thetaiotaomicron*) with the formation of FD in the follow-up period was revealed.

Заключение: выявлена тесная взаимосвязь ряда факторов (снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН γ и сывороточного IgA, избыточный рост *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis* и снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron*) с формированием в катamnестическом периоде функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, дети, катamnез, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта.

Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) является одним из наиболее распространённых заболеваний детского возраста в странах, где не проводится рутинная вакцинация от данного заболевания. Заболеваемость РВИ в России также остаётся на стабильно высоком уровне, приводя к колоссальному социально-экономическому ущербу. РВИ характеризуется большим разнообразием клинических форм по тяжести, топике поражения органов пищеварения и наличию внекишечных проявлений [1, 2].

Помимо прямого вреда здоровью в остром периоде РВИ, у детей, перенёвших тяжелые формы заболевания, существует риск формирования постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) [3, 4], приводящих к снижению качества жизни детей на фоне длительного сохранения диспепсических явлений [5]. Частота развития и нозологическая структура постинфекционных ФРЖКТ остаются недостаточно изученными.

Не вполне ясны патогенетические механизмы и факторы, предрасполагающие к формированию ФРЖКТ у реконвалесцентов РВИ [6, 7]. Среди них наибольшее внимание уделяется постинфекционным нарушениям микробиоценоза кишечника и иммунного ответа организма ребёнка. Две данные группы факторов являются тесно связанными. В частности, ранее была доказана способность ряда симбиотических микроорганизмов играть важную роль в репарации и поддержании барьерной функции слизистой оболочки кишечника [8, 9], а также в гомеостазе противовоспалительных и провоспалительных цитокинов [10]. Нарушение их баланса может приводить к формированию висцеральной гиперчувствительности и хронического воспаления в кишечнике [11].

Цель исследования – установить возможную роль нарушений микробиоценоза кишечника и иммунного реагирования в формировании гастроэнтерологической патологии у детей – реконвалесцентов РВИ.

Материалы и методы

Работа выполнена в 2014 – 2019 гг. в Детском научно-клиническом центре инфекционных болез-

Key words: rotavirus infection, children, catamnesis, functional disorders of the gastrointestinal tract.

ней в отделе кишечных инфекций. В ходе выполнения работы проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 60 детей (36 девочек; 60% и 24 мальчика; 40%) в возрасте от 1 до 7 лет, перенёвших РВИ в тяжелой или среднетяжелой форме. Диагноз устанавливали на основании существующих клинических рекомендаций и стандартов, с учетом клиничко-анамнестических данных: острое начало заболевания с симптомами гастроэнтерита (рвота, диарея, лихорадка), наличие семейного эпидемиологического контакта или случаев острой кишечной инфекции (ОКИ) в детском коллективе, выявление ротавирусов, а также исключение других возбудителей по данным лабораторных исследований фекалий бактериологическим методом и ПЦР в режиме реального времени.

Тяжесть состояния пациента оценивалась на основании выраженности симптомов поражения ЖКТ, интоксикации и дегидратации с использованием индекса Кларка (ИК) [100]. Сумма баллов соответствовала тяжести течения ОКИ: 9 – 16 баллов – среднетяжелое течение, >16 баллов – тяжелое течение. В исследование включали только пациентов с показателями шкалы Кларка более 12 баллов.

Комплексную оценку микробиоценоза кишечника проводили в острый период и в период реконвалесценции ОВКИ с использованием трех методик: на 3 – 5-е сутки болезни (период I) микробный состав оценивался методом ПЦР-РВ, повторно с 18-го по 21-й дни болезни (период II) применяли ПЦР-РВ и метод бактериального посева.

Через 3 месяца после перенесённой РВИ для выявления СИБР в тонкой кишке применялся водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой.

Применялся набор праймеров «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия), служащий для выявления общей бактериальной массы: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides fragilis group*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca/pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* и *Candida spp.* Полученные данные с использованием специаль-

ной программы (ООО «АльфаЛаб») были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого микроорганизма в 1 г фекалий в десятичных логарифмах (\lg КОЕ/г).

Исследование иммунного статуса детей проводилось в разгар РВИ на 3–5-й дни болезни (период I), а также в период реконвалесценции на 18–21-й дни болезни (период II). Иммунологическое исследование включало следующее: 1) изучение лейкограммы с определением уровня основных субпопуляций лейкоцитов; 2) определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG; 3) определение интерферонов статус.

Клинические наблюдения пациентов осуществлялись в период разгара болезни, ранней реконвалесценции, а также в ходе катамнестического наблюдения длительностью 12 месяцев с контрольными визитами каждые 3 месяца. В последующие 24 месяца пациенты находились под наблюдением дистанционно.

В исследования включались пациенты при следующих условиях: 1) отсутствие анамнестических данных и клинических симптомов органической и/или функциональной патологии органов пищеварения в анамнезе; 2) отсутствие эпизодов ОКИ в течение предшествующих 12 месяцев.

Критерии исключения больных из исследования: 1) несоблюдение протокола исследования; 2) тяжелые и среднетяжелые формы ОКИ в период катамнестического наблюдения.

Для определения достоверности различий в двух сравниваемых выборках использовали t -критерий Стьюдента. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. При анализе динамики показателей в процессе лечения использовали парный td -критерий и ранговый Ud -критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для анализа связи между признаками применялся ранговый корреляционный анализ (rs -критерий Спирмена). Достоверными считали результаты статистического анализа при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое течение РВИ

РВИ в исследуемой группе чаще протекала в среднетяжелой ($n = 52$; 86,7%), чем тяжелой ($n = 8$; 13,3%) форме (среднее значение ИК = $14,3 \pm$ баллов) с развитием диарейного синдрома ($n = 51$; 85%), рвотой ($n = 54$; 90%), болями в животе ($n = 50$; 83,3%) и синдромом интоксикации ($n = 59$; 98,3%). Продолжительность стационарного лечения определялась сроками исчезновения симптомов интоксикации, прекращения рвоты и нормализации сту-

ла и составляла в среднем около 6 дней ($6,5 \pm 1,2$). Тяжелая РВИ чаще отмечалась у мальчиков в возрасте до 3 лет с отягощенным по аллергопатологии преморбидным фоном и характеризовалось более длительным сохранением диарейного синдрома, частой многократной рвотой, а также повышением уровня мочевины, печеночных трансаминаз и СРБ.

Характеристика изменений микробиоценоза кишечника

Нарушения микробиоценоза кишечника в периоде I при РВИ характеризовались уменьшением уровня симбиотических микроорганизмов разной степени выраженности. В наибольшей степени был снижен средний уровень *Lactobacillus spp.* ($5,3 \pm 1,3 \lg$ КОЕ/г). Данный показатель был ниже референсных значений на $2 \lg$ КОЕ/г у 36 детей (60,0%). Для РВИ было также характерно повышение более чем на $2 \lg$ КОЕ/г *Bacteroides fragilis*, относимых к условно-патогенным микроорганизмам (УПМ). Средний уровень данных микроорганизмов был повышен относительно ($11,9 \pm 1,2 \lg$ КОЕ/г). Также у 32 пациентов (53,3%) выявлено уменьшение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron* $> 2 \lg$ КОЕ/г.

Частота выявления избыточного роста УПМ составила 21,7% ($n = 13$). Наиболее часто отмечался рост *Proteus spp.* ($n = 5$; 8,3%).

Динамика изменений состава микробиоты кишечника в периоде II была положительной для большинства оцениваемых показателей, что свидетельствовало о восстановительных процессах на фоне выздоровления от РВИ. В то же время у 32 (54,3%) детей сохранялись выраженные изменения микробиоценоза.

Параметры иммунного ответа

При оценке уровня субпопуляций лимфоцитов в периоде I вне зависимости от этиологии ОКИ отмечалась отчетливая тенденция к снижению относительного и общего числа зрелых $CD3^+$ лимфоцитов: $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов и цитотоксических $CD3^+CD8^+$ Т-лимфоцитов по сравнению с референсными значениями. Указанные изменения большинством исследователей объясняются способностью ротавирусов индуцировать апоптоз лимфоцитов. Средний уровень $CD16^+$ натуральных киллеров, $CD19^+$ зрелых В-лимфоцитов и $CD25^+$ активированных лимфоцитов с рецептором ИЛ2 находился в пределах референсных значений, однако при детальном анализе показателей иммунограмм отдельных пациентов обращало на себя внимание наличие большого разброса значений относительных уровней субпопуляций лимфоцитов, более заметное в отношении $CD19^+$ и $CD25^+$ лимфоцитов, вероятно, связанное с инди-

видуальными особенностями иммунного реагирования детей.

При оценке антителообразования в периоде I не было выявлено отличий среднего уровня сывороточных иммуноглобулинов всех исследуемых классов от референсных значений. В периоде II наблюдалось повышение среднего уровня иммуноглобулинов по сравнению с периодом I, статистически значимое для IgA. Повышение уровня иммуноглобулинов на поздних этапах РВИ подтверждает значимость факторов гуморального иммунитета и, в частности, участие IgA в защите организма от ротавирусов.

Помимо этого, в периоде I было выявлено повышение сывороточного уровня ИФН γ у 43 детей (71,7%). Для периода II было характерно повышение сывороточных иммуноглобулинов, статистически значимое для IgA, на фоне нормализации уровня содержания всех основных субпопуляций лимфоцитов и показателей интерфероновой статуса. При тяжелых формах РВИ в периоде II сохранялся повышенный уровень CD25⁺ активированных лимфоцитов и отсутствовало повышение уровня IgA и IgM. Подобные изменения свидетельствуют о нарушении механизмов поляризации иммунного ответа: сохранении активности клеточного звена иммунной системы и слабом действии механизмов гуморальной противовирусной защиты, играющей важнейшую роль в утихании воспалительных изменений в слизистой оболочке кишечника и формировании постинфекционной иммунной защиты.

Катамнестическое наблюдение

В ходе катамнестического наблюдения после полного клинического выздоровления от РВИ у 36 детей отмечалось появление симптомов ФРЖКТ, среди которых ведущими являлись абдоминальные боли и нарушение дефекации по типу запоров. Несколько реже отмечались симптомы «малой диареи» и быстрое насыщение. Максимальная частота появления симптомов наблюдалась в первые 6 месяцев катамнестического наблюдения.

Частота регистрации диспепсических явлений снижалась в динамике наблюдения и к 12 месяцу составила 16,7%. При интерпретации результатов катамнестического наблюдения на основании Римских критериев IV пересмотра ФРЖКТ были диагностированы у 14 детей (табл.).

В последующем было проведено сопоставление параметров иммунограмм, показателей микробиоценоза кишечника у детей, развивших в катамнестическом периоде ФРЖКТ (n = 14), и у детей с благоприятным течением катамнестического периода (n = 46).

Таблица

Структура функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей после РВИ

Нозологическая форма	N (%)
Функциональные запоры, n (%)	8 (13,3)
Функциональная диарея, n (%)	1 (1,7)
Функциональная абдоминальная боль, не классифицируемая в другие рубрики, n (%)	1 (1,7)
Функциональная диспепсия, n (%)	2 (3,3)
Синдром раздраженного кишечника, n (%)	2 (3,3)
Всего, n (%)	14 (23,3)

Показатели микробиоценоза кишечника у детей с ФРЖКТ в катамнестическом периоде характеризовались снижением уровня симбиотических *Bifidobacterium spp.* ($7,2 \pm 2,2$ и $8,5 \pm 2,3$ КОЕ/г соответственно, $p=0,07$), *Faecalibacterium prausnitzii* ($7,5 \pm 2,0$ и $8,7 \pm 2,1$ КОЕ/г соответственно, $p=0,04$) и *Bacteroides thetaiotaomicron* ($6,1 \pm 2,3$ и $8,2 \pm 1,5$ КОЕ/г соответственно, $p=0,01$). Нельзя исключить, что снижение уровня содержания данных бактерий могло быть ассоциировано с длительным поддержанием воспаления в кишечнике при вирусных гастроэнтеритах. Существенной особенностью *F. prausnitzii* является её участие в модулировании иммунного ответа организма в ответ на проникновение вирусов в эпителиоциты. Показано, что эти бактерии продуцируют бутират, активируя тем самым секрецию противовоспалительного и регуляторного цитокина ИЛ-10 и оказывая влияние на поляризацию иммунного ответа [12].

Статистически значимым неблагоприятным признаком развития ФРЖКТ являлось прогрессирование или сохранение дисбиотических нарушений кишечника в периоде II: снижение количества облигатных представителей микробиоты (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.* и *E. coli*) и увеличение содержания УПМ (*Proteus spp.* и других). Стоит отметить, что особенности повреждения микробиоценоза, выявляемые в периоде I, сохранялись в ряде случаев и периоде II. У пациентов с ФРЖКТ при исследовании в периоде II процессы нормализации микробиоценоза были недостаточно выражены, часто имело место сохранение признаков дисбиоза кишечника.

Анализ иммунограмм у наблюдаемых пациентов показал, что высоко значимыми для формирования ФРЖКТ оказались изменения, выявленные в периоде II: повышение уровня CD45⁺CD25⁺ им-

муноцитов, снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН γ и сывороточного IgA. Вероятно, подобные изменения характеризуют комплекс иммунопатологических изменений, развивающихся после вирусных ОКИ, заключающихся в избыточной стимуляции клеточного звена иммунитета одновременно с недостаточной продукцией вируснейтрализующих антител. Именно миграцию активированных Т-лимфоцитов (в том числе с CD25⁺ фенотипом) в слизистую оболочку кишечника с последующим длительным поддержанием местного воспалительного процесса ряд учёных рассматривают в качестве одного из основных механизмов формирования ФРЖКТ [13, 14].

Описанные изменения характеризуют тесную взаимосвязь нарушений состава микробиоценоза кишечника и патологических вариантов иммунного реагирования у детей, способствующую формированию постинфекционных ФРЖКТ. В частности, заслуживает внимания то, что из 14 детей с диагностированными в катamnестический период ФРЖКТ у 10 имело место сочетание нескольких факторов риска: снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН γ и сывороточного IgA, избыточный рост *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis*, а также снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Bacteroides thetaiotaomicron в настоящий момент рассматривается группами исследователей как один из ключевых микроорганизмов кишечного микробиоценоза, гармонизирующий сложные взаимодействия между типичными представителями кишечной микробиоты и иммунной системой [15]. Напротив, рост *Bacteroides fragilis* рассматривается как один из триггерных механизмов запуска местного воспаления в стенке толстой кишки [16], нарушения местного гомеостаза и канцерогенеза [17].

Несмотря на наличие значимых изменений в составе кишечной микробиоты у исследуемого контингента детей, остаётся не вполне доказанной роль именно ротавирусов в запуске данных патологических процессов. Исследования, проведённые на лабораторных животных, частично подтверждают данные, полученные в ходе наблюдения реконвалесцентов ротавирусных гастроэнтеритов [18]. Определённый вклад в формирование ФРЖКТ в катamnестическом периоде, несомненно, могут играть и другие факторы: в частности, лекарственная терапия, психоэмоциональный стресс на фоне пребывания в круглосуточном стационаре и др. Эти факторы могут быть учтены только при проведении больших многоцентровых исследований и привлечении данных, представленных различными группами исследователей.

Широчайшая распространённость РВИ порождает закономерный вопрос о возможных рисках

развития ФРЖКТ у значительного количества детей всех возрастов. Необходимо отметить, что указанные в исследовании закономерности применимы для тяжёлых и среднетяжёлых форм ротавирусной инфекции и не могут быть экстраполированы на лёгкие формы инфекции. В условиях наличия эффективных средств профилактики тяжёлого течения данного заболевания в виде вакцинации, рутинно применяемых в подавляющем числе стран мира, полученные нами данные подтверждают неоспоримость целесообразности внедрения вакцины от ротавирусов в национальный календарь вакцинации в нашей стране.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что при РВИ отмечаются стойкие изменения микробиоты кишечника, характеризующиеся уменьшением количества симбиотических *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Lactobacillus spp.* и *Faecalibacterium prausnitzii* и избыточным ростом УПМ, в том числе *Bacteroides fragilis*.

Сочетание таких факторов, как снижение уровня вирус-индуцированной продукции ИФН и сывороточного IgA, избыточный рост *Proteus spp.*, *Bacteroides fragilis* и снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides thetaiotaomicron*, может играть потенциальную триггерную роль в развитии ФРЖКТ у детей после РВИ.

Литература

1. Горелов, А.В. Ротавирусная инфекция у детей / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // Вопр. соврем. педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 78–84.
2. 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. — Т. 30, № 6. — С. 143–146.
3. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak / B. Zanini [et al.] // The American journal of gastroenterology. — 2012. — Vol. 107, № 6. — P. 891-899.
4. Григорович, М.С. Особенности эпидемиологического процесса и медико-социальные факторы развития острых кишечных инфекций и их исходов у детей / М.С. Григорович, С.В. Славинская // Вятский мед. вестн. — 2015. — Т. 46, № 2. — С. 34–37.
5. Nataro, J.P. Diarrhea among children in developing countries / J.P. Nataro // Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX. — Springer New York, 2013. — P. 73–80.
6. Spiller, R. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome / R. Spiller, C. Lam // J Neurogastroenterol Motil. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 258-268.
7. Thabane, M. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D.T. Kottachchi, J.K. Marshall // Aliment Pharmacol Ther. — 2007. — Vol. 26, № 4. — P. 535-544.
8. Бельмер, С.В. Функциональные и структурные нарушения органов пищеварения у детей: в поисках границ и критериев / С.В. Бельмер // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2013. — Т. 58, № 1. — С. 4–7.

9. Moon, C. Viral interactions with the host and microbiota in the intestine / C. Moon, T.S. Stappenbeck // *Current opinion in immunology*. — 2012. — Vol. 24, № 4. — P. 405-410.

10. Ouwerkerk, J.P. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface / J.P. Ouwerkerk, W.M. de Vos, C. Belzer // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 25-38.

11. Spiller, R.C. Infection, immune function, and functional gut disorders / R.C. Spiller // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2004. — Vol. 2, № 6. — P. 445-455.

12. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. — 2009. — Vol. 15, № 8. — P. 1183-1189.

13. Immune Activation in Irritable Bowel Syndrome: Can Neuroimmune Interactions Explain Symptoms? / P.A. Hughes [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 108, № 7. — P. 1066-1074.

14. Swain, S.L. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses / S.L. Swain, K.K. McKinstry, T.M. Strutt // *Nature Reviews Immunology*. — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 136-148.

15. Calo-Mata P. et al. Intestinal microbiota: first barrier against gut-affecting pathogens // *New Weapons to Control Bacterial Growth*. — Springer, Cham, 2016. — C. 281-314.

16. Rabizadeh S. et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a potential instigator of colitis // *Inflammatory bowel diseases*. — 2007. — T. 13. — № 12. — C. 1475-1483.

17. Ulger Toprak N. et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // *Clinical microbiology and infection*. — 2006. — T. 12. — № 8. — C. 782-786.

18. Twitchell E. L. et al. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs // *Gut pathogens*. — 2016. — T. 8. — № 1. — C. 1-18.

References

1. Gorelov, A.V. Rotavirusnaya infekciya u detej / A.V. Gorelov, D.V. Usenko // *Vopr. sovrem. pediatrii*. — 2008. — T. 7, № 6. — S. 78-84.

2. Denisjuk, N.B. Etiologicheskaya struktura i nekotorye klinicheskie osobennosti kishhechnykh infekcij u detej, gositalizirovannykh v infekcionnyj stacionar g. Orenburga / N.B. Denisjuk, YU.D. Kagan // *Med. al'manah*. — 2013. — T. 30, № 6. — S. 143-146.

3. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak / B. Zanini [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2012. — Vol. 107, № 6. — P. 891-899.

4. Grigorovich, M.S. Osobennosti epidemiologicheskogo processa i mediko-social'nye faktory razvitiya ostryykh kishhechnykh infekcij i ih iskhodov u detej / M.S. Grigorovich, S.V.

Slavinskaya // *Vyatskij med. vestn.* — 2015. — T. 46, № 2. — S. 34-37.

5. Nataro, J.P. Diarrhea among children in developing countries / J.P. Nataro // *Hot Topics in Infection and Immunity in Children IX*. — Springer New York, 2013. — P. 73-80.

6. Spiller, R. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome / R. Spiller, C. Lam // *J Neurogastroenterol Motil*. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 258-268.

7. Thabane, M. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D.T. Kottachchi, J.K. Marshall // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2007. — Vol. 26, № 4. — P. 535-544.

8. Bel'mer, S.V. Funkcional'nye i strukturnye narusheniya organov pishchevareniya u detej: v poiskah granic i kriteriev / S.V. Bel'mer // *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. — 2013. — T. 58, № 1. — C. 4-7.

9. Moon, C. Viral interactions with the host and microbiota in the intestine / C. Moon, T.S. Stappenbeck // *Current opinion in immunology*. — 2012. — Vol. 24, № 4. — P. 405-410.

10. Ouwerkerk, J.P. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface / J.P. Ouwerkerk, W.M. de Vos, C. Belzer // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 25-38.

11. Spiller, R.C. Infection, immune function, and functional gut disorders / R.C. Spiller // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2004. — Vol. 2, № 6. — P. 445-455.

12. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota / H. Sokol [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. — 2009. — Vol. 15, № 8. — P. 1183-1189.

13. Immune Activation in Irritable Bowel Syndrome: Can Neuroimmune Interactions Explain Symptoms? / P.A. Hughes [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 108, № 7. — P. 1066-1074.

14. Swain, S.L. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses / S.L. Swain, K.K. McKinstry, T.M. Strutt // *Nature Reviews Immunology*. — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 136-148.

15. Calo-Mata P. et al. Intestinal microbiota: first barrier against gut-affecting pathogens // *New Weapons to Control Bacterial Growth*. — Springer, Cham, 2016. — S. 281-314.

16. Rabizadeh S. et al. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a potential instigator of colitis // *Inflammatory bowel diseases*. — 2007. — T. 13. — № 12. — S. 1475-1483.

17. Ulger Toprak N. et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer // *Clinical microbiology and infection*. — 2006. — T. 12. — № 8. — S. 782-786.

18. Twitchell E. L. et al. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs // *Gut pathogens*. — 2016. — T. 8. — № 1. — S. 1-18.

Авторский коллектив:

Ермоленко Константин Дмитриевич — научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-952-371-28-80, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Гончар Наталья Васильевна — руководитель отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-951-685-47-56, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: +7-921-930-15-14, e-mail: niidi@niidi.ru