

НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВИРУСНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Ермоленко К. Д.^{1,2}, Гончар Н. В.^{1,3}, Ермоленко Е. И.^{4,5}, Лобзин Ю. В.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

² ФБУН Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера МЗ РФ

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова

⁴ ФГБНУ «ИЭМ»

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет

Работа поддержана
грантом
РНФ 16-15-10085

VIOLATIONS OF GUT MICROBIOTA AS A FACTOR OF FUNCTIONAL PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN CHILDREN AFTER A VIRAL INTESTINAL INFECTIONS

Ermolenko K. D., Gonchar N. V., Ermolenko E. I., Lobzin Yu. V.

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases

St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, named after Pasteur

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Saint-Petersburg Institute of Experimental Medicine of the North-West Department of RAMS,

Saint-Petersburg Saint Petersburg State University

Ермоленко Елена Игоревна
Ermolenko Elena I.
lermolenko1@yandex.ru

Ермоленко К. Д. — очный аспирант; научный сотрудник отдела идентификации патогенов.

Гончар Н. В. — и. о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник; доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии.

Ермоленко Е. И. — заведующий лабораторией биомедицинской микроэкологии отдела микробиологии; профессор медицинского факультета, доктор медицинских наук

Лобзин Ю. В. — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; заведующий кафедрой инфекционных болезней, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ

Рисунки к статье
см. цветную вклейку

Резюме:

Цель работы: изучение микробиоты кишечника у детей с вирусными кишечными инфекциями (ВКИ) и определение роли дисбиотических расстройств в генезе функциональной патологии органов пищеварения (ФПОП).

Материалы и методы. Наблюдали 143 пациента в возрасте от 1 до 7 лет, без гастроэнтерологической патологии в анамнезе со среднетяжелой ротавирусной (РВИ), норовирусной (НВИ) и смешанной рота-норовирусной (РНВИ) кишечными инфекциями, верифицированными методом ПЦР в фекалиях. Микробиоту кишечника оценивали бактериологическим методом и с помощью ПЦР в реальном времени а также с помощью водородного дыхательного теста (исследование на наличие синдрома избыточного бактериального роста). В течение 1 года осуществлялось катamnестическое наблюдение для выявления функциональных заболеваний органов пищеварения

Результаты. В остром периоде РВИ обнаружено достоверное снижение *Bacteroides thetaiotaomicron*. и увеличение *Bacteroides fragilis* по сравнению с НВИ. Пролиферация УПМ отмечалась у четверти больных ВКИ и сопровождалась воспалительными изменениями в копрограмме, более часто при РНВИ.

ФПОП диагностирована у 22,7% реконвалесцентов ВКИ, частота которой была ниже в случае НВИ по сравнению с РВИ и РНВИ.

У детей, сформировавших ФПОП, в составе микробиоты кишечника выявлена тенденция к снижению *Bifidobacterium spp.*, *F. prausnitzii* и увеличению *B. fragilis* в периоде реконвалесценции ВКИ. СИБР диагностирован во всех группах, с максимальной частотой при РНВИ (54,5%). Выявлена связь СИБР с манифестацией ФПОП.

Заключение. Дисбиоз кишечника и СИБР при ВКИ патогенетически связаны с развитием постинфекционной ФПОП у детей.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, дисбиоз кишечника, синдром избыточного бактериального роста

Summary:

Objective: To study the intestinal microbiota in children with viral gastroenteritis (VG) and the role of dysbiosis in the genesis of functional pathology of the digestive system (FPDS).

Materials and methods. 143 patients aged 1 to 7 years, without a history of gastroenterological diseases with moderate rotavirus, norovirus and the mixed company of norovirus-intestinal infections, verified by PCR in the feces were observed. Intestinal microbiota was evaluated using bacteriological method, real-time PCR and by the hydrogen breath test (study on the presence of bacterial overgrowth syndrome). Within 1 year of follow-up was carried out surveillance for the detection of functional disorders of the digestive system

Results. During the acute period of RVI we revealed a significant decrease in *Bacteroides thetaiotaomicron* and increase of *Bacteroides fragilis* comparing to the NVI. Proliferation of OP was observed in a quarter of patients with VG and accompanied by inflammatory changes in feces (more often for RNVI).

FPDS diagnosed in 22.7% of convalescents VG, which rate was at RNVI 26.9%, RVI — 25.9%, NVI — 17.3%.

Children who have formed FPDS showed in intestinal microbiota a trend toward reduction of *Bifidobacterium spp.*, *F. prausnitzii* and increase *B. fragilis*. BOS diagnosed at all VI, with a maximum frequency at RNVI (54.5%). Revealed a connection BOS with the manifestation FPDS.

Conclusion. Intestinal dysbiosis and bacterial overgrowth syndrome at VII pathogenically associated with the development of postinfectious FPDS in children.

Keywords: rotavirus infection, norovirus infection, intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth syndrome

Введение

Вирусы являются самой частой причиной диарей среди взрослого и детского населения. По данным Всемирной организации здравоохранения среди 1–1,2 млрд. «диарейных» заболеваний, регистрируемых ежегодно, от половины до двух третей приходится на вирусные инфекции, в структуре которых более половины случаев составляет ротавирусная инфекция и не менее четверти норовирусная [1, 2]. Исследованиями последних лет показано, что не менее 5 млн. детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений, что является причиной 5% общей детской смертности [3].

Помимо проблемы высокой заболеваемости детского населения вирусными диареями, существует высокий риск развития постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств [4]. Поэтому вопросы этиологии, патогенеза и эпидемиологии заболеваний органов пищеварения у реконвалесцентов вирусных диарейных заболеваний остаются в зоне особого внимания инфекционистов и гастроэнтерологов [5, 6]. В то же время дискуссии о значимости роли вирусных кишечных инфекций (ВКИ) в генезе функциональной патологии органов пищеварения (ФПОП) продолжаются. Ряд авторов

указывают, что ВКИ прогностически менее опасны в плане формирования ФПОП, чем бактериальные кишечные инфекции, хотя у реконвалесцентов может наблюдаться кратковременная кишечная дисфункция [7].

В последние годы появляются все новые данные о высокой частоте развития функциональной гастроэнтерологической патологии у взрослых и детей после ВКИ [8]. Рассматривается, в основном, проблема постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (СРК) в ущерб другим нозологическим формам.

Исследования показывают, что в формировании ФПОП у реконвалесцентов ВКИ, нарушения микробиоценоза кишечника играют ведущую роль [9]. Однако особенности нарушений микробиоты кишечника, способствующие формированию ФПОП после вирусных диарей у детей, изучены недостаточно.

Целью работы стало изучение изменений микробиоты кишечника у детей с ВКИ, вызванной ротавирусами и норовирусами, и определение роли дисбиотических расстройств в генезе постинфекционных функциональных заболеваний органов пищеварения.

Материалы и методы

В исследование было включено 143 больных средне-тяжелой формой вирусных диарей, проходивших лечение в период 2014–2015 гг. в клинике НИИ детских инфекций ФМБА России. У данных пациентов ВКИ были вызваны ротавирусами (группа РВИ, n = 60), норовирусами (группа НВИ, n = 55), а также и рота- и норовирусами одновременно (группа РНВИ, n = 28). Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- 1) возраст от 1 до 7 лет,
- 2) отсутствие гастроэнтерологической патологии в анамнезе,
- 3) подписание законными представителями ребёнка информированного согласия.

Группы детей были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст детей составил 2,7±0,4 лет.

Верификацию этиологического диагноза ВКИ осуществляли, исследуя пробы фекалий больных, методом ПЦР, используя реагенты, предназначенные для выявления и дифференциации микроорганизмов родов *Shigella* и *Salmonella*, энтероинвазивных

эшерихий, кампилобактерий, аденовирусов группы F, ротавирусов группы А, норовирусов 2 генотипа и астровирусов.

Оценку состава микробиоты кишечника проводили двукратно, исследуя образцы фекалий на первой и третьей неделях болезни двумя независимыми методами: бактериологическим и ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Бактериологическое исследование проводили в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 09.06.2003 г. № 231 (отраслевой стандарт). ДНК из фекалий выделяли с помощью набора для выделения ДНК Российского производства. ПЦР-РВ проводили с использованием набора для количественной оценки состояния микробиоценоза толстого кишечника. Набор рассчитан на выявление 16 видов бактерий, принадлежащих к филумам *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*. Уровни содержания резидентных и факультативных представителей микробиоты кишечника сравнивали с референсными значениями [10].

Данные копрограмм оценивали, выявляя воспалительные изменения (лейкоциты, эритроциты, слизь) и признаки нарушения пищеварительных функций (резко кислый запах, кислую или щелочную реакцию, значительное количество крахмальных зерен, клетчатки, остатки непереваренных поперечнополосатых мышечных волокон, увеличение содержания иоофильной флоры).

С целью выявления синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) 52 пациентам на третьей неделе ВКИ проводили водородный дыхательный тест с применением газоанализатора Gastrolyzer (Великобритания): в группе РВИ обследовано 25 (41,7%) пациентов, в группе НВИ — 16 (29,1%), в группе РНВИ — 11 (39,3%).

Определяли концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе, образующегося в результате брожения. На основании оценки времени, необходимого для

Дизайн исследования

В остром периоде болезни пациенты находились в круглосуточном стационаре, где проходили обследование и получали стандартную терапию ВКИ, включающую регидратацию, сорбенты, пробиотики, ферментные препараты, симптоматические средства (антипиретики, прокинетики). При невозможности исключения бактериальной этиологии кишечной инфекции по клинико-анамнестическим данным на момент поступления в стационар отдельным пациентам ($n = 16$; 11,2%) назначали антибактериальные препараты коротким курсом (до получения результатов ПЦР-диагностики). В периоде ранней реконвалесценции пациенты продолжали лечение и обследование в дневном стационаре.

После клинического выздоровления от ВКИ и выписки из стационара осуществляли динамическое диспансерное наблюдение реконвалесцентов в течение 12 мес. (четырекратно, через каждые 3 мес.) в клинико-диагностическом медицинском центре НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

Результаты исследования и обсуждение

Динамическое диспансерное наблюдение реконвалесцентов ВКИ позволило диагностировать ФПОП у 30 (22,7%) из них. Полученные данные совпадали с результатами наблюдений взрослых реконвалесцентов кишечных инфекций других авторов, которыми было продемонстрировано значительное колебание частоты формирования постинфекционного СРК — от 7% до 33% [12], а также с единичными данными наблюдений у детей, свидетельствующими достаточно высокой частоте постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств, достигающей 23,1% [13]. Надо заметить, что частота клинических вариантов ФПОП (вне зависимости от перенесенных инфекций) в детской популяции весьма вариабельна и точно не установлена [14].

Частота постинфекционной ФПОП у детей наблюдаемых групп убывала в следующей последовательности: РНВИ ($n = 7$; 26,9%), РВИ ($n = 14$; 25,9%), НВИ ($n = 9$; 17,3%), то есть была максимальной у реконвалесцентов РВИ и РНВИ ($p > 0,05$). В структуре диагностированной ФПОП преобладали функци-

появления возрастания уровня водорода, судили о ферментативной активности микробиоценоза тонкой кишки.

Результат оценивали на основании следующих критериев. Если значение уровня водорода через 30 или 60 минут после приема лактулозы превышало базальный уровень на 20 ppm и более, или базальный уровень водорода превышал 20 ppm, результат расценивался как положительный, и диагностировали СИБР. Если подъема уровня водорода после приема лактулозы не наблюдалось в течение 60 минут, то результат расценивался как отрицательный.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета Statistica 10 (Stat Soft Inc) по данным определения критерия χ -квадрат, t -теста и проведения однофакторного дисперсионного анализа. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

В процессе наблюдения детей по данным опроса и объективного обследования выявляли постинфекционную ФПОП. Оценку результатов наблюдения осуществляли с учетом Римских критериев III пересмотра, предложенных Комитетом по изучению функциональных расстройств у детей и Международной рабочей группой в 2006 г, согласно которым у детей до трех лет ФПОП представлена рубрикой G с семью нозологическими формами (G1 — G7), а для детей старше трех лет и подростков — рубрикой H с тремя классами нозологий (H1 — H3) [11]. При анализе материалов исследования, диагностированные клинические варианты ФПОП отдельно не рассматривали, они были объединены в одну рубрику в соответствии с подходом, применяемым в международных публикациях. Полный срок наблюдения прошли 132 (92,3%) пациента. Детей, у которых сформировалась или не сформировалась ФПОП в катанезе, выделили в подгруппы «ФПОП+» и «ФПОП-».

анальные запоры ($n = 16$; 53,3%). Реже выявляли другие нозологические формы: СРК ($n = 5$; 16,7%), функциональную диспепсию ($n = 4$; 13,3%), функциональные абдоминальные боли ($n = 3$; 10%), функциональную диарею ($n = 2$; 6,7%).

Исследование микробиоты кишечника по данным исследования фекалий методом ПЦР-РВ в группах детей в первую неделю ВКИ обнаружило снижение содержания симбиотических микроорганизмов (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*) относительно референсных значений во всех наблюдаемых группах и увеличение содержания *Bacteroides fragilis* в группах детей с РВИ и РНВИ (рисунок 1). Данный вид бактероидов принадлежит к условно-патогенным микроорганизмам (УПМ), увеличение его содержания может приводить к анаэробному дисбалансу и свидетельствует о дисбиотических нарушениях [15].

Сравнение количества указанных микроорганизмов в группах пациентов выявило достоверно более низкое количество *Bifidobacterium spp.* в группе НВИ

Таблица 1

Динамика количественного состава микробиоты кишечника по данным исследования фекалий методом ПЦР-РВ у детей с вирусными кишечными инфекциями различной этиологии в 1-ю и 3-ю неделю болезни (в lg КОЕ/мл)

Показатели	РВИ		НВИ		РНВИ	
	1-я нед.	3-я нед.	1-я нед.	3-я нед.	1-я нед.	3-я нед.
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,3±1,2	7,2±2,1*	6,7±1,0	7,7±2,1*	6,2±2,1	7,4±1,2
<i>Bifidobacterium spp.</i>	7,8±1,1	9,2±1,3	6,5±1,1	7,5±1,3*	7,1±1,6	8,8±1,7
<i>Bacteroides fragilis</i>	11,9±1,2	10,2±2,3	8,9±1,1	9,9±1,3	10,3±1,8	10,1±1,7
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	8,2±1,7	9,4±1,9*	7,1±1,3	8,2±1,1*	6,3±1,1	8,3±1,2
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	8,8±0,9	9,2±1,1	8,1±0,9	9,2±1,1	7,7±0,9	8,3±1,1
Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> и <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	125,9±5,7	102,3±7,2	16,3±1,7	12,2±1,2	398,1±8,6	63,1±4,3*
<i>E. coli</i>	7,3±0,9	7,9±0,7	6,3±1,1	7,7±0,9	6,7±1,2	7,9±1,1
<i>E. coli</i> лактозонегативные	4,8±0,8	2,3±0,3	3,7±0,6	2,2±0,7	3,9±0,7	3,3±0,6
<i>Clostridium difficile</i>	3,2±1,1	4,1±0,9	2,2±1,3	3,3±1,9	3,4±1,0	4,6±0,7
Общая бактериальная масса	10,3±0,9	12,4±0,9	9,2±0,7	11,3±0,8	13,6±0,9	14,3±0,7

* Уровень различий по данным дисперсионного анализа — $p < 0,05$

($p = 0,03$) и снижение количества *Bacteroides thetaiotaomicron* в группе РНВИ по сравнению с группой РВИ ($p = 0,017$). Напротив, достоверное повышение количества *Bacteroides fragilis* установлено в группе РВИ по сравнению с группой НВИ ($p = 0,04$). Обращало внимание выраженное снижение содержания симбиотических микроорганизмов *Lactobacillus spp.*, а также *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Faecalibacterium prausnitzii* в группе РНВИ, отражающее тяжесть дисбиотических расстройств и снижение барьерных функций слизистой оболочки кишечника [16].

В динамике наблюдения (первая и третья недели болезни) отмечалось достоверное увеличение популяции лактобацилл в группах детей с РВИ и НВИ, нарастание количества бифидобактерий в группе детей с НВИ, снижение количества *Bacteroides fragilis* в группе детей с РНВИ (таблица 1). Нельзя исключить, что именно присутствие ротавирусов способствует формированию ФПОП. Показано, что ротавирусы поражают эпителий микроворсинок, в щеточной каемке которого находятся дисахаридазы, имеющие сродство с компонентами капсида вирусов. Проникновение ротавирусов внутрь клетки вызывает повреждение цитоскелета эпителиоцитов и их отторжение. Описаны случаи длительного (более 3–6 месяцев) персистенции данного возбудителя в слизистой оболочке кишечника, а также возможность поражения ротавирусами печени и желчных путей [17–19].

К благоприятным изменениям состава микробиоценоза толстой кишки можно отнести достоверное повышение содержания симбиотических *Bacteroides thetaiotaomicron* у детей в группах РВИ и НВИ. Как было показано ранее другими авторами, эти микроорганизмы способны ингибировать репродукцию ротавирусов и тем самым ускорять их элиминацию, снижая патогенное влияние [20].

Описанные изменения свидетельствовали о процессах восстановления микробиоценоза кишечника в периоде реконвалесценции ВКИ.

Klebsiella spp., *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus* и другие УППМ в высоких концентрациях (не менее 5 lg КОЕ/г) бактериологическим методом в фекалиях чаще выявляли у детей с РНВИ (рисунок 2). Взаимо-

обусловленные чрезмерный рост УППМ и признаки воспаления в копрограммах [13] отмечали во всех группах: у 12 (20,0%) детей при РВИ, у 7 (12,3%) — при НВИ и у 9 (30,0%) группы при РНВИ (рисунок 3).

Установленное повышение уровня УППМ в составе микробиоты кишечника у детей с ВКИ, связанное с низким содержанием их потенциальных антагонистов — симбиотических микроорганизмов, подтверждало данные исследований других авторов [21, 22].

Изучение особенностей микробиоты кишечника в зависимости от формирования ФПОП в катамнезе наблюдаемых пациентов показало, что у детей подгруппы «ФПОП+» на третьей неделе от начала развития ВКИ, то есть в периоде реконвалесценции, имелась отчетливая тенденция к снижению содержания симбиотических микроорганизмов *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и к увеличению условно-патогенных *Bacteroides fragilis* по сравнению с детьми подгруппы «ФПОП-». Причем, уровень *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* у детей подгруппы «ФПОП+», был ниже референсных значений, а уровень *Bacteroides fragilis* — выше таковых (рисунок 4).

Нарушение микробного пейзажа тонкой кишки в виде СИБР на третьей неделе от начала развития ВКИ было установлено у значительной части детей во всех группах: при РВИ в 42,3%, при НВИ — в 43,8%, при РНВИ — в 54,5% ($p > 0,05$). Анализ частоты СИБР у реконвалесцентов ВКИ в зависимости от формирования в катамнезе ФПОП показал значительное превышение таковой в подгруппе «ФПОП+» (76,7%) по сравнению с подгруппой «ФПОП-» (14,1%; $p < 0,001$).

Сравнение уровня выделенного водорода на разных этапах проведения водородного дыхательного теста у наблюдаемых пациентов в зависимости от формирования в катамнезе ФПОП выявило достоверно более высокий уровень водорода в выдыхаемом воздухе у детей подгруппы «ФПОП+» на 30 минуте ($p < 0,01$) и 60 минутах ($p < 0,05$) исследования, что отражало наличие выраженных дисбиотических процессов в тонкой кишке в периоде реконвалесценции ВКИ и подтверждало их последующее длительное отрицательное воздействие на организм (рисунок 5).

Заключение

Катamnестическое наблюдение детей, перенесших ротавирусную и норовирусную диарею средней тяжести, свидетельствует о неблагоприятных послед-

ствиях в виде формирования у реконвалесцентов функциональных заболеваний органов пищеварения. Частота манифестации ФПОП максимальна

после РНВИ и достигает 26,9%. Показано, что при ВКИ, вызванной ротавирусами, чрезмерный рост УПМ в кишечнике сопровождался воспалительными изменениями, обнаруженными при оценке копрограмм, в среднем, у одной четверти детей.

Анализ состава микробиоты кишечника в остром периоде вирусных диарей в группах пациентов обнаружил особенности дисбиотических изменений кишечника при РВИ, НВИ и РНВИ. Это проявилось достоверно более высоким содержанием *Bifidobacterium spp.* и увеличением популяции *Bacteroides fragilis* при РВИ по сравнению с НВИ. Количество симбиотических *Bacteroides thetaiotaomicron* при смешанной РНВИ было достоверно ниже, чем при РВИ.

Установлено нарушение микробиоты тонкой кишки в виде развития СИБР в периоде реконвалесценции вирусных диарей во всех группах пациентов, с максимальной частотой до 54,5% и выраженностью в группе РНВИ. Выявлена связь СИБР с манифестацией ФПОП у детей после ВКИ.

Теоретическое и практическое значение имеет тот факт, что у детей, сформировавших ФПОП в камамнезе, в периоде реконвалесценции ВКИ была выявлена отчетливая тенденция к снижению симбиотических микроорганизмов *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличению условно-патогенных *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus* в составе микробиоты кишечника. Полученные данные указывают на необходимость дополнительного использования молекулярно-генетических методов при оценке кишечного микробиоценоза, так как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides fragilis* являются анаэробами, и их выявление бактериологическими методами затруднено.

Результаты исследования микробиоценоза кишечника с использованием предложенного комплекса методов и данные анализа копрограмм при мониторинге состояния детей после перенесенных РВИ, НВИ и РНВИ могут быть использованы при прогнозировании вероятности развития ФПОП.

Список литературы

- World Health Organization. World health statistics 2010. — World Health Organization, 2010.
- Ahmed S. M., Hall A. J., Robinson A. E. et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14 (8): 725–30.
- Lanata C. F., Fischer-Walker C. L., Olascoaga A. C. et al. Child health epidemiology reference group of the World Health Organization and UNICEF global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e72788.
- Nataro J. P. Hot topics in infection and immunity in children. In: *Diarrhea among children in developing countries.* Springer: New York, 2013. IX; p. 73–80.
- Spiller R., Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 18 (3): 258–68.
- Thabane M., Kottachchi D. T., Marshall J. K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26 (4): 535–44.
- Thabane M., Simunovic M., Akhtar-Danesh N. et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (4): 933–9.
- Saps M., Pensabene L., Turco R., Staiano A. et al. Rotavirus gastroenteritis: precursor of functional gastrointestinal disorders? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49 (5): 580–3.
- Moon C., Stappenbeck T. S. Viral interactions with the host and microbiota in the intestine. *Curr. Opin. Immunol.* 2012; 24 (4): 405–10.
- Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. СПб: ИнформМед. 2009. 267 с.
- Drossman D. A., Dumitrascu D. L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2006; 15 (3): 237–41.
- Borgaonkar M. R., Ford D. C., Marshall J. K. et al. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 1026–32.
- Корниенко Е. А., Типикина М. Ю. Роль воспалительных и микробиологических изменений в патогенезе функциональных расстройств кишечника у детей. *Вопр. детс. диетол.* 2012; 3: 76–8.
- Думова Н. Б. Функциональные заболевания органов пищеварения у детей. В: *Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. Н. П. Шабалова. М.: МЕД пресс-информ, 2013.*
- Wu S., Rhee K.-J., Zhang M. et al. *Bacteroides fragilis* toxin stimulates intestinal epithelial cell shedding and γ -secretase-dependent E-cadherin cleavage. *J. Cell Sci.* 2007; 120: 1944–52.
- Wrzosek L., Miquel S., Noordine M. L. et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *bmc Biol.* 2013; 11 (1): 1–13.
- Михайлова Е. В., Левин Д. Ю., Данилов А. Н., Кошкин А. П., Лаврентьев Г. П. Ротавирусная инфекция у детей: клинико-лабораторная характеристика и камамнестические данные. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013; 9 (3): 504–508.
- Подколзин, А. Т., Петухов, Д. Н., Веселова, О. А., Коновалова, Т. А., Чернявская, О. П., Морозова, Н. С., & Черепанова, Е. А. Позитивные и проблемные аспекты применения ротавирусных вакцин. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2013 (1), 68: 80–89.
- Singer, C., Stancu, P. O. L. I. X. E. N. I. A., Coşoveanu, S., Osiac, L. O. R. E. D. A. N. A., Grigorie, C. O. C. A., & Botu, A. L. I. N. A. Diarrhea with Rotavirus in Children. *Current Health Sciences J.* 2010; 36: 5698, 700: 240–244.
- Varyukhina S., Freitas M., Bardin S. et al. Glycan-modifying bacteria-derived soluble factors from *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Lactobacillus casei* inhibit rotavirus infection in human intestinal cells. *Microbes Infec.* 2012; 14 (3): 273–8.
- Мескина Е. Р. Особенности микробиоты у детей с отягощенным преморбидным состоянием при вирусных диареях. Способы коррекции нарушений. *РМЖ,* 2011; 18: 1126–30.
- Кветная А. С., Железова Л. И. Этиопатогенетические механизмы формирования дисбиоза просвета толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей. *Профилактик. медиц.* 2008; 3 (28): 41–3.