



# Синдром мальабсорбции углеводов у детей с вирусным гастроэнтеритом

Мескина Е.Р.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Кишечные вирусы (главным образом ротавирусы) – наиболее частая причина инфекционной диареи у детей раннего возраста. Одним из патогенетических механизмов развития ротавирусного гастроэнтерита является снижение поверхностной активности дисахаридаз энтероцитов и осмотическая диарея. **Цель** – определить клиническое значение ферментативной активности кишечной микрофлоры в формировании осмотического компонента вирусной диареи у детей разного возраста. **Материал и методы.** Обследованы 139 детей от 1 месяца до 14 лет, госпитализированных в стационар в первые 24–72 часа вирусного гастроэнтерита, протекавшего в среднетяжелой форме. Преобладала ротавирусная инфекция (в 90% случаев). Вирусная этиология подтверждена с помощью реакции непрямой геммагломинации и полимеразной цепной

реакции в режиме реального времени (в пробах фекалий). Определено общее содержание углеводов в фекалиях, исследована фекальная микрофлора двумя методами: бактериологическим и газожидкостной хроматографии с определением короткоцепочечных жирных кислот. **Результаты.** Среднее содержание углеводов в фекалиях у детей младше полутора лет было выше, чем у детей старшего возраста ( $p = 0,014$ ). Выявлена обратная корреляция концентрации ротавирусных антигенов с содержанием углеводов ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ), продукцией уксусной и пропионовой кислот ( $R = -0,35$ ,  $p < 0,01$ ). Содержание углеводов в остром периоде болезни было линейно взаимосвязано с длительностью нормализации стула ( $r = +0,47$ ,  $p < 0,01$ ). Перенесенные за 2 месяца до настоящей госпитализации острые респираторные или кишечные инфекции (отношение шансов (ОШ) 14,10;

95% доверительный интервал (ДИ) 3,86–51,53), предшествующие госпитализации в стационар (ОШ 14,17; 95% ДИ 2,74–74,32) и кишечные дисфункции в анамнезе (ОШ 5,68; 95% ДИ 1,67–19,76) стали предикторами развития выраженной мальабсорбции углеводов у детей младше полутора лет. **Заключение.** Дефицит функциональной активности микрофлоры (оцениваемый по продукции короткоцепочечных жирных кислот) определяет развитие осмотического фенотипа диареи, который маркирует общее содержание углеводов в фекалиях. Его предрасполагающие факторы следует учитывать для решения вопроса о госпитализации.

**Ключевые слова:** дети, вирусный гастроэнтерит, мальабсорбция углеводов, микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты

doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-79-86

У детей вирусные диареи занимают ведущие позиции в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) [1]. Наиболее распространенной и тяжелой среди них признана ротавирусная инфекция, в основе патогенеза которой лежат увеличение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , снижение поверхностной активности дисахаридаз в поврежденных вирусными клетками и нарушение функции натрийзависимого транспортера глюкозы. Течение инфекции сопровождается «мягким»  $Cl^-$  секреторным компонентом без значительных деструктивных изменений эпителия и развития воспаления [2, 3]. И хотя степень дисахаридазной недостаточности коррелирует с глубиной деструкции кишечного эпителия, клинические проявления не полностью ей соответствуют [4, 5]. По результатам экспериментальных гистохимических исследований было также установлено: кратковременное и умеренное снижение лактазной и мальтазной активности

**Мескина Елена Руслановна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель детского инфекционного отделения<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 269 24 01.  
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

энтероцитов при ротавирусной инфекции таково, что не может поддерживать достаточно длительную диарею, продолжительностью более 3–4 дней [6]. Тем не менее клинические исследования демонстрируют средние сроки нормализации стула до 6–8 дней [2].

Ответ на вопрос, почему выраженность и продолжительность клинических проявлений вирусного гастроэнтерита не соответствуют глубине повреждения и скорости восстановления эпителия, позволит более эффективно управлять инфекционным процессом.

В то же время известно, что осмотический фенотип диареи развивается только когда количество олигосахаров, поступающих в толстую кишку, превышает возможности микрофлоры *in situ* их ферментировать [7]. Следовательно, пищеварительная функция кишечной микробиоты может быть важной составляющей патогенеза ротавирусной инфекции.



Цель исследования – определить клиническое значение ферментативной активности кишечной микрофлоры в формировании осмотического компонента вирусной диареи у детей разного возраста.

## Материал и методы

Сто сорок семь детей были включены в проспективное исследование в соответствии со следующими критериями: наличие среднетяжелой формы вирусной ОКИ (протекающей с диареей), госпитализация в стационар в первые 24–72 часа болезни без различий по полу и возрасту, подписание законными представителями информированного согласия. Включение пациентов в исследование и первичное обследование проводили в первые сутки госпитализации. Из исследования были исключены 8 (5,4%) пациентов, у которых вирусная этиология ОКИ не подтвердилась. В итоге статистическому анализу были подвергнуты материалы наблюдения и обследования 139 пациентов, в том числе 30 детей первого года жизни; 28 пациентов 12–17 месяцев; 54 – от 1,5 до 4 лет (ранний возраст – 25,9%) и 27 детей в возрасте от 4 до 14 лет (до 7 лет – 59,3%). Диагностика, определение формы тяжести ОКИ проведены в соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов и Европейского общества детских инфекционистов (ESPGHAN/ESPID) [1].

Диагностику вирусной этиологии инфекции проводили тремя методами (в пробах фекалий): рутинным с использованием иммунохроматографической тест-системы RIDA Quick Rotavirus/Adenovirus Combi (R-biopharm AG, Германия), реакцией непрямой гемагглютинации с живым эритроцитарным ротавирусным диагностикумом Рота-тест (НПО «Ростэпидкомлекс», г. Ростов-на-Дону, РУ № 91/317/14) для оценки количественного содержания ротавирусных антигенов, полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени на наличие нуклеиновой кислоты адено-, энтеро-, ротавирусов А и С, норо-, астро-, сапо-, реовирусов.

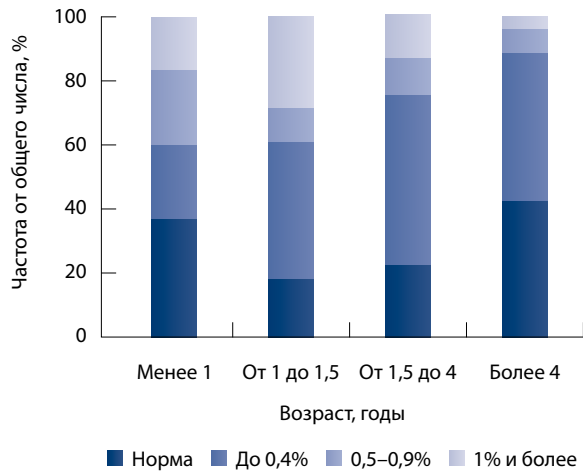
У большинства детей (90%) диагностирована ротавирусная инфекция, у 6,5% – норовирусная, у единичных пациентов – адено- и астровирусная, в 3 случаях – микст-вирусные инфекции. Бактериальная этиология ОКИ была исключена бактериологическим и серологическим методом у всех наблюдавшихся. Клиническая картина болезни была выраженной, лихорадка зарегистрирована у 83%, интоксикация – у 75%, гипогидратация – у 71% пациентов. Кратность дефекаций

колебалась от 3 до 20 раз за сутки. Пациенты получали общепринятое лечение: регидратацию (в том числе инфузионную – 54%), дозированное питание, смектит диоктаэдрический, пробиотики.

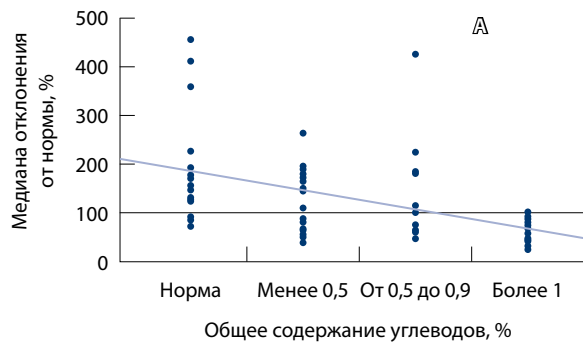
Для решения поставленных в исследовании задач были использованы копроцитологическое исследование; определение общего уровня экскреции углеводов с фекалиями полуколичественным методом (клинически значимым принято считать повышение показателя  $\geq 0,5\%$  [8]); исследование фекальной микрофлоры классическим бактериологическим методом по Р.В. Эпштейн-Литвак [9] и методом газожидкостной хроматографии на хроматографе Хроматек-Кристалл 5000 (Государственный реестр средств измерений № 18482-08. Сертификат RU.C.39.004.A. № 31051) с определением короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) [10].

Методом газожидкостной хроматографии измерены абсолютные концентрации уксусной (С2), пропионовой (С3), масляной (С4), изомасляной (iС4), валериановой (С5), изовалериановой (iС5), капроновой (С6) и изокапроновой (iС6) кислот, продуцируемых совокупностью кишечных бактерий. В качестве расчетных использовали следующие показатели. Суммарное содержание КЖК позволяет судить об интегральной активности микрофлоры, его снижение или повышение свидетельствует о соответствующих изменениях численности и ферментативной активности кишечных бактерий. Анаэробный (структурный) индекс – показатель популяционного соотношения строгих анаэробов и факультативно-анаэробных (далее – аэробных), индекс изокилот – суммарное отношение нормальных кислот к сумме изоформ, характеризующее соотношение протеолитической и сахаролитической активности микрофлоры. В работе использованы ранее предложенные критерии диагностической значимости метода [10].

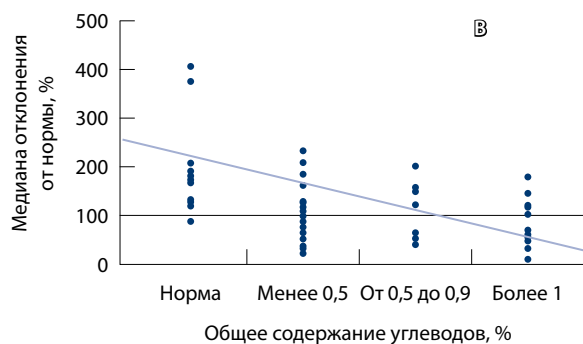
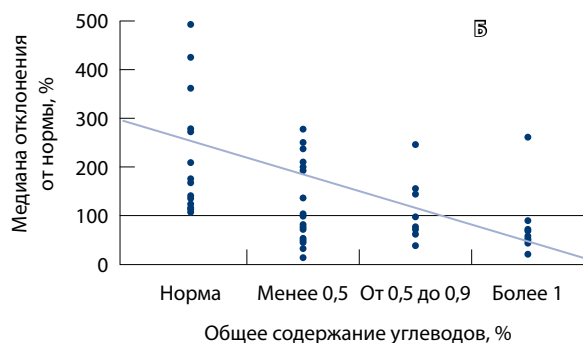
У здоровых детей фекальные концентрации КЖК находятся в прямой зависимости от возраста [10]. Именно поэтому с целью унификации показателей для каждого наблюдения был рассчитан уровень изменения абсолютных концентраций всех КЖК и индексов, который выражали в процентах от референсного значения. Такой метод оценки в сочетании с необычной градацией пациентов по возрасту (дети первого года жизни; 12–17 месяцев; от 1,5 до 4 лет; 4 года и старше в соответствии с возрастными референсными интервалами показателей данного метода [10]) позволил объективно оценить уровень нарушений и охарактеризовать их клиническую значимость.



**Рис. 1.** Частота обнаружения различного содержания углеводов в фекалиях у детей разного возраста с вирусным гастроэнтеритом (у детей первого года жизни нормальное содержание углеводов в фекалиях – не более 0,25%, у детей другого возраста – 0 [8])



**Рис. 2.** График обратной корреляции ( $R$  Спирмена =  $-0,34/0,35$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 58$ ) углеводов и метаболической функции микрофлоры у детей младше полутора лет с вирусным гастроэнтеритом: **А** – общее содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК); **Б** – концентрация уксусной кислоты; **В** – концентрация пропионовой кислоты; линия обозначает медиану референсного интервала (100%)



Низкими абсолютными концентрациями КЖК и расчетных индексов считали значения менее 70%, а высокими – более 130% от нормы.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Применялись критерии параметрической и непараметрической статистики, рекомендуемые для решения конкретных аналитических задач [11]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Качественное суждение об их значимости проведено с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, доли, разности средних и долей, расчета мощности критериев. Влияние факторов риска оценивали с помощью следующих критериев: повышения абсолютного и относительного риска, индекса потенциального вреда [12]. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) для совокупностей, отличных от нормальных; для нормально распределенных совокупностей – в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартной ошибки ( $\pm m$ ). Дискретные величины даны в виде доли от общего числа наблюдений, выраженной в процентах.

## Результаты и обсуждение

Учитывая весомую роль осмотического компонента в патогенезе ротавирусного гастроэнтерита, логично было бы ожидать, что повышение содержания углеводов в фекалиях (принятый критерий оценки дисахаридазной недостаточности [8]) будет обнаруживаться у всех пациентов, а выраженность мальабсорбции – зависеть от степени репликации вирусов. Однако получены данные, отличные от вышеуказанного логического построения.

Повышенное содержание углеводов обнаруживалось у 63–82% детей разного возраста ( $\chi^2$ :  $p = 0,052$ ), то есть не у всех пациентов (рис. 1).

В остром периоде болезни средние титры ротавирусных антигенов в группах детей разного возраста были равными  $2,4 \pm 0,1$ ;  $2,6 \pm 0,1$ ;  $2,5 \pm 0,06$ ;  $2,6 \pm 0,08$  lg КОЕ/г (дисперсионный анализ [ДА]:  $p > 0,05$ ), что является признаком примерно одинаковой интенсивности репликации вирусов в клетках кишечного эпителия. Однако среднее содержание углеводов в фекалиях у детей младше полутора лет было выше, чем в старших группах ( $0,66 \pm 0,09$  и  $0,77 \pm 0,17\%$  против  $0,43 \pm 0,08$  и  $0,2 \pm 0,09\%$  соответственно, ДА:  $p = 0,014$ ), и превышало клинически значимый порог в 0,5%.

Проведена оценка клиничко-лабораторных показателей у детей этого возраста, распределенных на четыре подгруппы в зависимости от изначально-



**Рис. 3.** Частота регистрации факторов риска в зависимости от содержания углеводов в фекалиях у детей младше полутора лет с вирусной диареей

ного уровня экскреции углеводов (0–0,25%; 0,3–0,4%; 0,5–0,9% и  $\geq 1\%$ ). Не было обнаружено четкой зависимости клинических проявлений вирусной ОКИ от выраженности синдрома мальабсорбции углеводов у детей младше полутора лет. Средняя температура тела ( $38,3 \pm 0,2$ ;  $38,4 \pm 0,2$ ;  $38,0 \pm 0,4$ ;  $38,6 \pm 0,3$  °C в сравниваемых подгруппах соответственно,  $p > 0,05$ ), кратность дефекаций ( $9,1 \pm 1,0$ ;  $7,2 \pm 0,8$ ;  $7,2 \pm 0,9$ ;  $9,7 \pm 1,2$  р/сут,  $p > 0,05$ ) и частота дегидратации (65, 63, 50 и 83%,  $p > 0,05$ ) в остром периоде болезни статистически не различались.

Однако средняя концентрация ротавирусных антигенов в фекалиях была наивысшей в подгруппе с нормальным содержанием углеводов ( $2,8 \pm 0,08$  против  $2,4 \pm 0,09$ ;  $2,4 \pm 0,10$  и  $2,2 \pm 0,07$  lg КОЕ/г соответственно, ДА с поправкой Йетса:  $p < 0,05$ – $0,01$ ). Энтерогенная стеаторея (признак нарушения ресинтеза липидов поврежденными клетками эпителия), соответствуя степени репликации вирусов, также встречалась чаще у пациентов с нормальным или низким ( $< 0,5\%$ ) уровнем углеводов (75 и 81% против 40 и 33% соответственно,  $\chi^2$ :  $p = 0,006$ ). Выявлена обратная корреляция содержания углеводов и ротавирусных антигенов ( $r$  Пирсона =  $-0,432$ ,  $p = 0,017$ ).

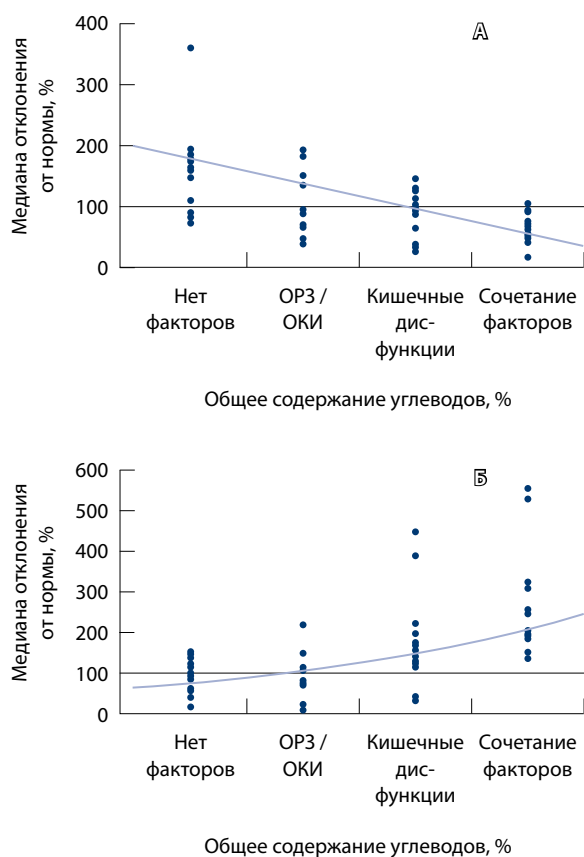
Полученные данные позволяют предполагать наличие дополнительного фактора, оказывающего значимое патогенетическое влияние на результаты определения уровня углеводов. Оказалось, что с более высоким их содержанием ассоциировалось снижение общей метаболической активности микрофлоры за счет дефицита количеств уксусной и пропионовой кислот, основных продуктов бактериальной ферментации сахаров

( $R$  Спирмена =  $-0,34/0,35$ ,  $p < 0,01$ ). На рис. 2 видно, что суммарная концентрация КЖК и содержание С2 и С3 у детей с нормальным уровнем углеводов значительно выше нормы, в средних сравниваемых подгруппах распределены выше и ниже референсных значений, а при углеводах  $\geq 1\%$  – заметно ниже их.

Следует отметить, что у детей с ротавирусной ОКИ и нормальным уровнем углеводов концентрации всех КЖК были значительно повышены (в сумме максимально до 1000% от нормы), причем соотношение аэробов/анаэробов оставалось сбалансированным. Однако при любой степени экскреции углеводов структура микрофлоры была нарушена в пользу протеолитических бактерий. Зависимость активации бактериальных протеолитических реакций и уровня углеводов в фекалиях была нелинейной. Преобладающая при нормальной экскреции углеводов продукция изомасляной кислоты (Ме: 476,1; 122,7; 167,4 и 193,9% от нормы,  $p = 0,047$ ) резко снижалась при незначительном повышении уровня, вновь возрастая при их содержании  $\geq 0,5\%$ . Поскольку в остром периоде болезни дефицит эшерихий коррелировал с активацией продуцентов С3 ( $R = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ), а бифидобактерий и лактобацилл – iC4 ( $R = -0,50$ ,  $p < 0,01$  и  $R = -0,42$ ,  $p < 0,05$  соответственно), можно полагать, что дефицит «типичных сахаролитиков» выступает предрасполагающим фактором активации протеолитических анаэробов.

Дальнейший анализ показал, что дефицит метаболической активности микрофлоры, сочетаясь с нарушением метаболизма углеводов, обнаруживался у пациентов с определенными данными анамнеза. Таковыми были: острая респираторная или кишечная инфекция, перенесенная за 1–2 месяца до болезни, предшествующие госпитализации в стационар за тот же период и кишечные дисфункции (колики, нарушения характера стула, запор) (рис. 3).

У пациентов без указанных анамнестических факторов уровень углеводов в фекалиях находился в пределах нормальных значений ( $0,25 \pm 0,06\%$ ), а медиана суммарной продукции КЖК вдвое превышала норму, отражая резкое повышение ферментации сахаров кишечными бактериями (рис. 4). В сравнении с ними у недавно болевших экскреция углеводов была достоверно большей ( $1,1 \pm 0,08\%$ ,  $p < 0,001$ ) в условиях дефицита общей популяции эшерихий ( $7,2 \pm 0,3$  против  $8,3 \pm 0,4$  lg КОЕ/г,  $p < 0,05$ ) и удельного веса лактозопозитивных форм (44 против 77%,  $p < 0,01$ ). У детей с кишечными дисфункциями в анамнезе содержание углеводов в фекалиях было также повышено,



**Рис. 4.** График зависимости (Краскела – Уоллиса:  $p < 0,001$ ,  $n = 58$ ) метаболической функции микрофлоры и коморбидных состояний у детей младше полутора лет с вирусным гастроэнтеритом: **А** – общее содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК); **Б** – анаэробный (структурный) индекс; ОРЗ – острые респираторные заболевания, ОКИ – острые кишечные инфекции; линия обозначает медиану референсного интервала (100%)

но в меньшей степени, чем у недавно болевших ( $0,51 \pm 0,09\%$ , ДА с поправкой Йетса:  $p < 0,01$ ). Однако отмечено резкое снижение сахаролитической функции микрофлоры в условиях существенного преобладания строгих анаэробов (параллельное нарастание структурного индекса, в среднем 185% от нормы с максимумом 1040%, см. рис. 4). Худшие микробиологические показатели обнаружены у пациентов с сочетанием неблагоприятных факторов.

Указанные коморбидные состояния являются критериями риска развития клинически значимой мальабсорбции олигосахаров (табл): кишечные дисфункции в анамнезе (37,9% пациентов) повышают риск на 40% (повышение абсолютного риска) или вдвое (относительный риск), увеличивая его шанс у конкретного больного в 5,7 раза (отношение шансов), а недавно перенесенные острые респираторные или кишечные инфекции (53% пациентов) – на 58% или в 4 и 14 раз соответственно. Предшествующие госпитализации в стационар встречались в анамнезе наблюдавшихся пациентов реже (21%), но повышали риск в 8 раз, а шанс конкретного больного – в 14 раз.

Значительная степень мальабсорбции олигосахаров ( $\geq 0,5\%$ ) имела весомое клиническое зна-

чение, поскольку коррелировала с продолжительностью нормализации стула ( $r$  Пирсона =  $+0,472$ ,  $p = 0,007$ ). У пациентов с нормальным содержанием углеводов в фекалиях сроки ликвидации диарейного синдрома были значительно короче, чем у детей с повышенным уровнем ( $3,9 \pm 0,3$ ;  $4,7 \pm 0,5$ ;  $5,0 \pm 0,5$  и  $6,6 \pm 0,8$  дня; ДА с поправкой Йетса:  $p < 0,05-0,001$ ). У всех (100%) пациентов с полной ферментацией сахаров в остром периоде болезни нормализация стула наступила до 5-го дня наблюдения. Но если диарея сохранялась позже 7-го дня (17,2% случаев), то изначальный уровень углеводов в фекалиях превышал 0,5%, а в анамнезе имелись указания на кишечные дисфункции и острые респираторные заболевания, перенесенные до настоящего заболевания или во время него. Диарею поддерживал осмотический компонент (среднее содержание углеводов на 7–9-й день наблюдения составило  $1,0 \pm 0,1\%$ ) и (что нельзя исключить) преимущественная гиперактивация продуцентов С4 (350–650% от нормы) и/или iC4 (1100–39000% от нормы) с элиминацией вирусов в половине случаев. Выявлена прямая корреляция повышенного содержания углеводов в периоде реконвалесценции с активацией маслянокислого брожения:  $R = +0,40$ ,  $p < 0,01$ .

У детей старше полутора лет нарушение абсорбции олигосахаров существенного влияния на сроки нормализации стула не оказывало.

Согласно данным литературы, у пациентов с синдромом мальабсорбции уровень КЖК (прежде всего уксусной кислоты) в фекалиях повышен, что является результатом ускоренного транзита, увеличения концентрации пищевых субстратов в толстой кишке и, как следствие, избыточного размножения бактерий [7, 13]. Наше исследование подтвердило: у детей с вирусной ОКИ, в остальном здоровых, микрофлора реагирует на дисахаридазную недостаточность и ускоренный кишечный транзит гиперактивацией разнообразных групп бактерий, которые полностью ферментируют избыток простых сахаров. Но у пациентов с определенными коморбидными состояниями обнаруживается функциональный микробиологический дефицит, который маркируется повышенной экскрецией углеводов с фекалиями. Поскольку осмотическая диарея развивается, когда нагрузка водорастворимыми сахарами превышает возможности микрофлоры их сбрасывать [7], углеводы в фекалиях – это критерий выраженности именно осмотической диареи и одновременно дефицита сахаролитических бактерий. Даже при незначительной степени репликации вирусов частота стула и степень дегидратации может быть значительной (за

Критерии риска мальабсорбции олигосахаров у детей младше полутора лет при вирусной ОКИ (углеводы в фекалиях  $\geq 0,5\%$ )

Критерий	Риск, % (95% ДИ)	ОР	ПАР (95% ДИ)	ПОР (95% ДИ)	ИПВ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Кишечные дисфункции в анамнезе	75,6 (59,7; 87,6)	2,14	0,40 (0,14; 0,67)	1,14 (-3,18; -0,10)	2,48 (1,50; 7,11)	5,68 (1,67; 19,36)
Острые респираторные и кишечные инфекции за 2 месяца до заболевания	77,3 (56,3; 92,5)	3,97	0,58 (0,36; 0,80)	2,97 (-7,03; -0,97)	1,73 (1,26; 2,77)	14,1 (3,86; 51,53)
Госпитализации за 2 месяца до заболевания	45,4 (24,4; 67,8)	8,18	0,40 (0,18; 0,62)	7,18 (-33,0; -0,97)	2,51 (1,61; 5,62)	14,17 (2,71; 74,32)

ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ПАР – повышение абсолютного риска, ПОР – повышение относительного риска, ИПВ – индекс потенциального вреда, ОШ – отношение шансов

счет осмотического компонента), если микрофлора не способна осуществить свою пищеварительную функцию.

Следовательно, определение содержания углеводов в фекалиях, принятое в качестве диагностического критерия дисахаридазной недостаточности, не является валидным, так как при функционально адекватной микрофлоре их уровень может быть нормальным (37% случаев).

Именно индивидуальное разнообразие кишечной микробиоты объясняет несоответствие клинических проявлений степени снижения дисахаридазной активности энтероцитов. Установленные факты позволяют также комментировать весомую роль синдрома для детей раннего возраста. Действительно, характер питания определяет видовой состав микрофлоры [14, 15, 16] и ее специфическую способность ферментировать пищевые субстраты [16]. Сахаролитический тип микробной ферментации у детей младшей возрастной группы, получающих преимущественно молочное питание, обуславливает «зависимость» правильного реагирования кишечной экосистемы на мальабсорбцию углеводов от адекватной численности лактозопозитивных бактерий.

Предыдущие исследования показали, что низкие концентрации КЖК [17] или уровень углеводов более 0,8% [18] коррелируют с тяжестью клинических проявлений вирусной ОКИ и длительными сроками нормализации стула. Настоящая работа подтвердила эти данные и продемонстрировала единую патогенетическую взаимосвязь указанных маркеров. Значение недавно перенесенных острых респираторных заболеваний в качестве предиктора низкой функциональной активности микрофлоры и высокой вероятности развития недостаточности переваривания дисахарида при вирусной ОКИ вполне согласуется с собственными данными, продемонстрировавшими, что после

острого респираторного заболевания в составе фекальной микрофлоры снижается содержание лактозопозитивных эшерихий, бифидобактерий и лактобацилл [19].

Не исключено, что одной из причин роста вирусных кишечных инфекций в структуре ОКИ у детей в последнее время [1, 20] может быть изменение здоровья детской популяции и детской микрофлоры. Вполне вероятно взаимосвязь четкой зимне-весенней заболеваемости вирусными ОКИ с подъемом сезонной заболеваемости острыми респираторными инфекциями среди детского населения.

## Выводы

1. Дефицит микробного пищеварения является следствием негативного преморбидного состояния кишечной экосистемы, играет весомую роль в патогенезе вирусного гастроэнтерита у детей младше полутора лет и негативно влияет на сроки нормализации стула. Механизм негативного влияния – развитие осмотического фенотипа диареи.
2. Острые респираторные и кишечные инфекции, перенесенные за 2 месяца, предшествующие за тот же период госпитализации в стационар, кишечные дисфункции в анамнезе – факторы риска развития выраженного осмотического компонента вирусной ОКИ у детей младше полутора лет, что следует учитывать при решении вопроса о госпитализации.
3. Повышенное содержание углеводов в фекалиях – маркер осмотической диареи и функциональной недостаточности различных групп сахаролитических бактерий, включая лактозопозитивные эшерихии.
4. Полученные данные являются обоснованием эффективности пробиотиков в лечении вирусного гастроэнтерита у детей. ©

### Конфликт интересов

Автор заявляет, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

### Благодарности

Автор выражает благодарность сотрудникам ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора А.М. Затевалову и Л.В. Пожалостиной и ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова Е.Б. Файзулоеву и А.А. Маровой за техническую помощь.



## Литература

- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
- Hodges K, Gill R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes.* 2010;1(1):4–21.
- Lorrot M, Vasseur M. Physiopathology of Rotavirus diarrhea. *Arch Pediatr.* 2007;14 Suppl 3:S145–51.
- Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histologic changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(3):246–51.
- Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1939–51. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.076.
- Collins J, Candy DC, Starkey WG, Spencer AJ, Osborne MP, Stephen J. Disaccharidase activities in small intestine of rotavirus-infected suckling mice: a histochemical study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11(3):395–403.
- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1031–64.
- Мухина ЮГ, Шумилов ПВ, Дубровская МИ, Чубарова АИ, Корнева ТИ, Кургашева ЕК. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей. *Трудный пациент (Педиатрия).* 2006;4(9–1):12–6.
- Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии МЗ РСФСР. Бактериологическая диагностика дисбактериоза: методические рекомендации. Утверждены Минздравом РСФСР 14.04.1977. М.; 1977. 20 с.
- Кондракова ОА, Затевалов АМ, Мазанкова ЛН, Ильина НО, Затевалова ЕА, Гусарова МП, Бабин ВН, Владимирова НП, Холодова ИН, Татищева НБ, Ваулина ОВ. Дисбактериоз кишечника у детей. Определение метаболической активности анаэробной микрофлоры по содержанию летучих жирных кислот в кале и слюне для характеристики дисбиотических состояний кишечника и ротовой полости у детей: пособие для врачей. М.: Прототип; 2005. 56 с.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998. 459 с.
- Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 288 с.
- Bala L, Ghoshal UC, Ghoshal U, Tripathi P, Misra A, Gowda GA, Khatri CL. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Magn Reson Med.* 2006;56(4):738–44.
- Graf D, DiCagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, Watzl B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26164. doi: 10.3402/mehd.v26.26164.
- Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl:S1–5. doi: 10.1017/S0007114514004127.
- Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr.* 2002;88 Suppl 1:S11–8.
- Мартынова ГП, Коган НВ, Соловьева ИА. Нарушения метаболической активности кишечной микрофлоры и местного иммунитета при ротавирусной инфекции. *Детские инфекции.* 2014;(2):5–8.
- Кондракова ОА, Мазанкова ЛН, Затевалов АМ, Бегиашвили ЛВ, Бабин ВН, Дубинин АВ. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста с вторичной лактазной недостаточностью. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008;53(2):74–81.
- Феклисова ЛВ, Мескина ЕР, Воропаева ЕА, Пожалостина ЛВ, Моисеева КД. Микробиоценоз ротоглотки и кишечника у детей, посещающих дошкольные учреждения. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2007;(4):14–9.
- Wiegner V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis.* 2011;15(6):e401–7. doi: 10.1016/j.ijid.2011.02.006.
- 14.04.1977 [Bacteriological diagnostics of dysbacteriosis: methodical recommendations. Approved by the Ministry of Health of the RSFSR 14.04.1977]. Moscow; 1977. 20 p. (in Russian).
- Kondrakov OA, Zatevalov AM, Mazankova LN, Il'ina NO, Zatevalova EA, Gusarova MP, Babyn VN, Vladimirova NP, Kholodova IN, Tatischeva NB, Vaulina OV. Disbakterioz kishechnika u detey. Opredelenie metabolicheskoy aktivnosti anaerobnoy mikroflory po soderzhaniyu letuchikh zhirnykh kislot v kale i slyune dlya kharakteristiki disbioticheskikh sostoyaniy kishechnika i rotovoy polosti u detey: posobie dlya vrachey [Intestinal dysbiosis in children. Determination of the metabolic activity of anaerobic microflora of content of volatile fatty acids in the feces and saliva for characterizing dysbiotic states intestine and oral cavity in children: a manual for physicians]. Moscow: Prototip; 2005. 56 p. (in Russian).
- Glantz SA. Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of Biostatistics]. Transl. from English. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (in Russian)

## References

- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
- Hodges K, Gill R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes.* 2010;1(1):4–21.
- Lorrot M, Vasseur M. Physiopathology of Rotavirus diarrhea. *Arch Pediatr.* 2007;14 Suppl 3:S145–51.
- Gupta SK, Chong SK, Fitzgerald JF. Disaccharidase activities in children: normal values and comparison based on symptoms and histologic changes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(3):246–51.
- Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1939–51. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.076.
- Collins J, Candy DC, Starkey WG, Spencer AJ, Osborne MP, Stephen J. Disaccharidase activities in small intestine of rotavirus-infected suckling mice: a histochemical study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11(3):395–403.
- Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1031–64.
- Mukhina YuG, Shumilov PV, Dubrovskaya MI, Chubarova AI, Korneva TI, Kurgasheva EK. Sovremennye podkhody k diagnostike i terapii disakharidaznoy nedostatocchnosti u detey [Current approaches to diagnosis and therapy disaccharidase failure in children]. *Trudnyy patsient (Pediatriya).* 2006;4(9–1):12–6 (in Russian).
- Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Bakteriologicheskaya diagnostika disbakterioza: metodicheskie rekomendatsii. Utverzhdeny Minzdravom RSFSR



12. Greenhalgh T. Osnovy dokazatel'noy meditsiny [How to read a paper. The basics of evidence-based medicine]. Transl. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 288 p. (in Russian).
13. Bala L, Ghoshal UC, Ghoshal U, Tripathi P, Misra A, Gowda GA, Khetrapal CL. Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2006;56(4):738–44.
14. Graf D, DiCagno R, Fåk F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, Watzl B. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26164. doi: 10.3402/mehd.v26.26164.
15. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*. 2015;113 Suppl:S1–5. doi: 10.1017/S0007114514004127.
16. Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr*. 2002;88 Suppl 1:S11–8.
17. Martynova GP, Kogan NV, Solov'eva IA. Narusheniya metabolicheskoy aktivnosti kishhechnoy mikroflory i mestnogo immuniteta pri rotavirusnoy infektsii [Disturbance of metabolic activity of intestinal microflora and local immunity of rotavirus infection]. *Detskie infektsii* [Russian Journal of Children's Infections]. 2014;(2):5–8 (in Russian).
18. Kondrakova OA, Mazankova LN, Zatevalov AM, Begiashvili LV, Babin VN, Dubinin AV. Narusheniya mikrobiotsenoza kishhechnika u detey rannego vozrasta s vtorichnoy laktaznoy nedostatochnost'yu [Intestinal micro-environmental disorders in babies with secondary lactase deficiency]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2008;53(2):74–81 (in Russian).
19. Feklisova LV, Meskina ER, Voropaeva EA, Pozhalostina LV, Moiseeva KD. Mikrobiotsenoz rotoglotki i kishhechnika u detey, poseshchayushchikh doshkol'nye uchrezhdeniya [Oropharyngeal and intestinal micro-biocenosis in children going to preschool facilities]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2007;(4):14–9 (in Russian).
20. Wiegner V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis*. 2011;15(6):e401–7. doi: 10.1016/j.ijid.2011.02.006.

## Carbohydrate malabsorption syndrome in children with viral gastroenteritis

Meskina E.R.<sup>1</sup>

**Background:** Enteric viruses (mainly rotaviruses) are the most common cause of infectious diarrhea in infants. One of the pathophysiologic mechanisms in rotaviral gastroenteritis is the reduction of the surface activity of enterocyte disaccharidases and osmotic diarrhea. **Aim:** To determine the clinical significance of metabolic activity of intestinal microbiota in the formation of the osmotic component of viral diarrhea in children of various ages. **Materials and methods:** The study involved 139 children aged from 1 month to 14 years admitted to the hospital in the first 24 to 72 hours of moderate-degree viral gastroenteritis. Rotaviral infection was the most prevalent (90%). Viral etiology was confirmed by the reaction of indirect hemagglutination and multiplex real-time PCR (in feces). Total carbohydrate content in the feces was measured and fecal microflora was investigated by two methods: bacteriological and gas liquid chromatography with the determination of short-chain fatty acids. **Results:** The mean carbohydrate content in the feces of children below 1.5 years of age was higher than that in older children ( $p=0.014$ ). There was an inverse correlation between the concentration of rotaviral antigens and carbohydrate

contents ( $r=-0,43$ ,  $p<0.05$ ) and the production of acetic and propionic acids ( $R=-0,35$ ,  $p<0.01$ ). The carbohydrate content in acute stage of the disease was linearly associated with time to normalization of the stool ( $r=+0,47$ ,  $p<0.01$ ). Previous acute respiratory or intestinal infections within 2 months (odds ratio [OR], 14.10; 95% confidence interval [CI] 3.86–51.53), previous hospitalizations (OR=14.17; 95% CI 2.74–74.32) and past history of intestinal dysfunction (OR 5.68; 95% CI 1.67–19.76) were predictive of severe carbohydrate malabsorption in children below 1.5 years of age. **Conclusion:** The lack of microbiota functional activity (assessed by production of short-chain fatty acids) determines the development of osmotic phenotype of diarrhea, that marks the total carbohydrate contents in the feces. Its predisposing factors should be taken into account when making a decision to hospitalize.

**Key words:** children, viral gastroenteritis, carbohydrate malabsorption, microbiota, short chain fatty acids

doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-79-86

**Meskina Elena R.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatric Infections<sup>1</sup>  
✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 269 24 01.  
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation