

Nezgoda I., Naumenko O. Rotavirus infection in children with different variants allelic polymorphism C> T 13910 gene LCT = Перебіг ротавірусної інфекції у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму С >Т 13910 гена лактази. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(7):566-578. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.59126>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3721>
<https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/739845>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.07.2016. Revised 25.07.2016. Accepted: 28.07.2016.

УДК 616.31-002-053:616-092

ПЕРЕБІГ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ С >Т 13910 ГЕНА ЛАКТАЗИ

I. I. Незгода, О. М. Науменко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме. У статті приведені результати обстеження 103 дітей, з діагнозом ротавірусної інфекції. Вивчено та проаналізовано перебіг ротавірусної інфекції в залежності від встановленого генотипу поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT). Встановлено, що найважчий перебіг даної інфекції асоціюється з генотипами, які відповідають за непереносимість лактози С/С-13910 та С/Т-13910.

Ключові слова: ротавірусна інфекція, лактазна недостатність, діти.

ROTAVIRUS INFECTION IN CHILDREN WITH DIFFERENT VARIANTS ALLELIC POLYMORPHISM C> T 13910 GENE LCT

I. Nezgoda, O. Naumenko

Vinnitsa National Medical University Pirogov

Resume. The article cited the results of a survey of 103 children with a diagnosis of rotavirus infection. Studied and analyzed the course of rotavirus infection depending on the established genotype polymorphism C > T in position 13910 gene lactase (LCT). Found that the most difficult

course of infection is associated with genotypes, which are responsible for lactose intolerance C/C-13910 and C/T-13910.

Introduction. Rotavirus infection is the dominant etiologic factor in acute intestinal infections in children. Rotavirus protein NSP4 causes deficiency of the enzyme lactase-floryzynthidrolases, while a secondary lactase deficiency. There degree could vary from the minimum till severest. This is due primarily genetically determined lactase activity, as well as percentage in children with determined primary lactase deficiency.

Primary lactase deficiency directly correlated with polymorphism C>T at position 13910 lactase gene (LCT). Polymorphism, located above the starting point of transcription, is in the regulatory region of the gene lactase. Genotype S/S-13910 is responsible for almost total absence of lactase. S/T-13910 genotype is associated with low levels of lactase, but it is sufficient for normal Digesting. Genotype T/T-13190 shows high activity of this enzyme.

Work on the study of polymorphism C> T at position 13910 lactase gene (LCT) in children with acute intestinal infections in Ukraine were not conducted because the goal of our work is a detailed study of the clinical features of rotavirus infection in children depending on the genetically determined enzyme activity, based on established genotypes.

Materials and methods. The study was conducted at the Vinnytsia Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases at the Department of Pediatric Infectious Diseases VNMU named by NI Pirogov. During the period from December 2012 to May 2016 under the supervision was 103 patients aged 1 to 4 years, with a diagnosis of rotavirus infection. The average age ($M \pm m$) patients was $23,4 \pm 1,46$ months. To establish the etiological factor was performed bacteriological stool examination for detection of pathogen and conditionally pathogenic microflora and enzyme immunoassay stool indication of Rotavirus, Norovirus, Astrovirus and adenoviruses and Clostridium difficile tox A / B and Clostridium difficile GDH. We used test systems from R-Biopharm, Germany. In addition, we studied gene polymorphisms LCT-13910 by polymerase chain reaction with subsequent restriction analysis at the Institute of Hereditary Pathology, Medical Sciences, Lviv, Ukraine. In addition, we studied gene polymorphism at position 13910 LCT in 33 healthy children, residents of the city Vinnytsya and its region, representative by age and gender.

In the population studied groups there were three possible options genotypes: homozygous for the C allele patients (CC), homozygous for the T allele person (TT), and children with heterozygous C and T allele (CT).

Results of research. When analyzing polymorphism of gene LCT-13910, in children with rotavirus infection was dominant genotype C/C-13910 - in 55,3% of patients, the frequency of

genotype C/T-13910 was 34,2%, and only in 10,5% children determined genotype C/C-13910. In more than half of the children surveyed (23 children) diagnosed monoinfection – 57,5%, in the other parts - mixed infection with opportunistic bacteria - 17 patients (42,5%).

Genotype C/C-13910, which is associated with almost complete absence of lactase, found in 48 children of the main group, representing 46,6% heterozygote genotype C/T-13910. characterized to low, but sufficient for digestion, lactase activity was detected in 43 children (41,7%), and it is heterozygotes for the polymorphism C>T in position 13910 lactase gene (LCT) are most likely to develop secondary lactoseinsufficiency. In 12 children (11,6%) was established genotype T/T-13910 homozygotes - carriers of this genotype have the highest activity of the lactase. In healthy children genotype frequencies are: genotype C/C-13910 was installed in 66,7% of children, the fate of the genotype C/T-13910 accounted 30%, and only 3,33% of the children in the control group had genotype T/T -13910. Thus, the vast number of examined children has been a genetically determined reduction in lactase activity, which in turn contributes to the peculiarities of course they RVI.

One of the prominent symptoms of RVI is hyperthermia. After analyzing temperature response in children with different genotypes LCT gene found that the overwhelming number of children surveyed had a slight fever, but in children with genotypes responsible for lactase deficiency noted the increasingly febrile fever. The average duration of fever was significantly longer ($p < 0,05$) in children with genotype C/C-13910 - $2,6 \pm 0,22$ days than in children with genotype T/T-13910, which was the duration of hyperthermia $1,66 \pm 0,39$. Children with genotype C/T-13910 had a temperature response over $2,52 \pm 0,29$ days.

Vomiting is other cardinal symptom of RVI. The average duration of vomiting in children with genotypes associated with hypolactasia was $1,58 \pm 0,19$ days and $1,76 \pm 0,17$ days respectively. Children with genotype T/T-13910, which corresponds to the high activity of lactase vomiting lasted an average of $1,08 \pm 0,22$.

Diarrhea is the leading symptom of RVI, the basis of which the underlying metabolic disorders, primarily lactaseinsufficiency, which determines the nature of osmotic diarrhea because the severity of the syndrome is closely associated with the activity disaccharidases, namely lactase in the intestinal lumen.

Thus, children with genotype C/C-13910 average duration of diarrhea was $3,45 \pm 0,25$ days. Children with genotype T/T-13910 had diarrhea for $2,66 \pm 0,48$ days. Significantly longer diarrheal syndrome was found in heterozygotes polymorphism with genotype C/T-13910 - $4,04 \pm 0,24$ days ($p < 0,05$), compared with homozygotes T/T-13910. The maximum amount of defecation a day observed in children with genotypes associated with lactose intolerance in children, but among

patients with high lactase activity in the intestinal lumen was noted most often from 1 to 3 of episodes of stool per day.

Dehydration is a formidable display of RVI and it's mostly determines the severity of infection in children, because the child's body very quickly lose fluids and electrolytes. Dehydration second stages are often developed in children with genotypes C/C-13910 and C/T-13910, but the overwhelming number of children with genotype T/T-13910 dehydration signs were absent.

Conclusions

1. Rotavirus infection in children remains relevant medical and social problem worldwide and Ukraine

2. Among children with RVI 46,6% of patients with genotype carriers proved to C/C-13910, which is associated with almost complete absence of lactase, the figure observed in 1,39 times more likely than healthy children, genotype C/T-13910 that corresponding to low, but sufficient for digestion, lactase activity was detected in 41,7% of patients, whereas genotype T/T-13910, which corresponds to the high activity of the enzyme was installed only in 11,6% of children with RVI, unlike healthy children – 39,4%.

3. Clinical course RVI children with genotype C/C-13910, intoxication syndrome characterized by prolonged fever of $2,61 \pm 0,22$ days, compared with children with genotype T/T-13910 ($1,66 \pm 0,39$ days at $p < 0,05$) and severe vomiting.

4. Among children with genotype C/T-13910 is marked the longest diarrheal syndrome - $4,04 \pm 0,24$ days, compared with children with genotype C/C-13910 ($3,45 \pm 0,25$ days) and T/T-13910 ($2,66 \pm 0,48$ days at $p < 0,05$).

5. The course RVI in patients with genotype T/T-13910 is characterized by minimal clinical symptoms, corresponding to mild disease.

Key words: rotavirus infection, lactate failure, children.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) у дітей залишаються однією з пріоритетних проблем охорони здоров'я. В останні роки змінилась етіологічна структура патогенів, що викликають ГКІ, на сьогоднішній день 50-80% випадків ГКІ у дітей пов'язують з ентеральними вірусами [1]. Серед вірус-асоційованих діарей у дітей провідне місце за частотою займає ротавірусна

інфекція (РВІ), особливо у дітей раннього віку [2, 3, 4]. За даними Jacqueline E. Tate та співавт. (2012), РВІ є причиною 453 000 смертей дітей молодшого віку, що складає 5% від усіх летальних випадків [5].

Реєстрація РВІ в Україні почалась в 90-х роках і на сьогоднішній день за даними МОЗ України (лютий 2016р.) захворюваність на РВІ склала 14,4 випадків на 100 тис. населення, а частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі кишкових інфекцій різної етіології склала від 23 до 50%, а серед дітей до 3-х років – 60%. Це обумовлено як покращенням методів діагностики даної інфекції, так і безупинним зростанням захворюваності на РВІ, що визначає важливість даної проблеми в педіатричній практиці [6].

Патогенез РВІ складний і не до кінця вивчений, особливо метаболічні та біохімічні процеси, що відбуваються в просвіті кишечника та призводять до розвитку дисахаридазної недостатності у дітей.

Після потрапляння в ротову порожнину ротавіруси переміщуються по травному тракту, долаючи неспецифічні механізми захисту, та потрапляють в тонкий кишечник, де інфікують зрілі ентероцити [7]. Основну роль в морфологічній перебудові епітелію і вакуолізації мікрворсинок грає ротавірус-асоційоване зниження активності рибосомальної протеїн S6 кінази (RPS6KB1), посилення продукції простагландину E2 і монооксиду азоту. Кіназа RPS6KB1 бере участь в переході з G1 в S фазу клітинного циклу і відноситься до факторів росту. Вважається, що саме дефіцит активності RPS6KB1 лежить в основі дозрівання ентероцитів і розвитку феномену вакуолізації, що в свою чергу приводить до зниження експресії ферментів, які локалізуються переважно на апікальній поверхні мікрворсинок, зокрема ферменту лактаза-флоризингідролаза. Підвищений рівень простагландину E2 індукує загибель ентероцитів, а посилена генерація монооксиду азоту пригнічує їх ріст і міграцію [8, 9].

В останні роки доведено, що саме білок NSP4 ротавірусу являється специфічним ентеротоксином, здатним викликати секреторну діарею і запускати механізми розвитку дисахаридазної недостатності. Причому, дисахаридазна недостатність обумовлена не загибеллю зрілих ентероцитів, як вважалось раніше, а блокадою функціонування SGLT1 (strong inhibition of both Na (+) – d-glucose) залежного симпорту Na^+ -D-глюкози, що веде до зменшення всмоктування дисахаридів і реабсорбції води з кишечника [10, 11]. NSP4 обумовлює порушення щільних контактів клітин, що супроводжується збільшенням парацелюлярної проникності і посиленням відтоку води з міжклітинного простору в люмен кишечника [12]. Також показано, що саме протеїн NSP4 викликає дефіцит ферменту лактази-

флоризингідролази, за рахунок пригнічення активності його вивільнення з ентероцитів, при цьому виникає вторинна лактазна недостатність (ЛН) [13].

Ротовіруси модулюють експресію мРНК великої кількості генів та протеїнів, що обумовлює особливості функціонування інфікованих ентероцитів, показано, що під час ротовірусної інфекції в ентероцитах відбувається достовірна зміна транскрипції 508 генів, серед них гену лактази. За синтез лактази відповідальний ген LCT (MIM 603202), у людини представлений однією копією, яка локалізується в довгому плечі другої хромосоми 2 (q21.3). Ген LCT складається із 17 екзонів, кодує мРНК, яка копіює 6274 нуклеотиди, і препротеїн, що складається з 1927 амінокислотних залишків. Звільнений в результаті протеолізу попередник лактази, під час транспортування в цитоплазмі піддається серії О- та N-глікозилювань, після чого і утворюється активний фермент – лактаза [14, 15]. При дефіциті даного ферменту розвивається лактазна недостатність.

Лактазна недостатність — вроджений чи набутий стан, що характеризується непереносимістю молока через відсутність або знижену активність ферменту лактази. Найбільш часто використовується класифікація, що розділяє ЛН на первинну та вторинну. Діагностика ЛН базується на оцінці анамнестичних даних, результатах навантажувальних проб, даних копрограми. Одним з найбільш сучасних і інформативних методів діагностики цього захворювання є генетичне дослідження [16].

Первинна гіполактазія і, відповідно, здатність утилізувати лактозу повністю корелює з поліморфізмом С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT). Ділянка поліморфізму гена розташований вище точки початку транскрипції, тобто в регуляторній області гена лактази. Генотип С/С-13910 відповідає практично повній відсутності лактази. Генотип С/Т-13910 асоціюється зі зниженим рівнем лактази, але достатнім для нормальної дигестії. Генотип Т/Т-13910 свідчить про високу активність даного ферменту. Подальші дослідження встановили, що рівень транскрипції гену лактази контролюється розташованим поруч сіс-регуляторним елементом МСМ6 (mini chromosome maintenance complex component 6), були виявлені два основних варіанти поліморфізму енхансера МСМ6, які повністю асоціювалися з біохімічно верифікованою непереносимістю лактози. Один з них являє собою заміну цитозину на тимідин в положенні -13910, приблизно за 14 kb від локусу LCT, що сприяє збереженню продукції лактази протягом життя. Другий поліморфізм картирований на 8 kb ближче до теломерної ділянки хромосоми - в положенні -22018; він характеризується заміною гуаніну на аденін і, меншою мірою, асоціюється з толерантністю до лактози. Оскільки поліморфізм С/Т-13910 продемонстрував більш виражену кореляцію з ЛН в

порівнянні з G/A-22018, у клінічній практиці. Його визначення використовують частіше [17,18]

Таким чином, проблема розвитку лактазної недостатності у дітей раннього віку є ключовою ланкою патогенезу ротавірусної інфекції та потребує подальшого, поглибленого вивчення, зокрема за допомогою сучасних молекулярно-генетичних методів дослідження. В Україні роботи такого плану практично не проводились, саме це визначає актуальність та необхідність досконалого вивчення даної ланки патогенезу РВІ.

Метою нашої роботи було вивчення клінічних особливостей ротавірусної інфекції у дітей, в залежності від генетично детермінованої активності ферменту, на основі встановлених генотипів поліморфізму С >Т в позиції 13910 гена лактази (LCT).

Пацієнти та методи. Дослідження проводилось на базі Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні на кафедрі дитячих інфекційних хвороб ВНМУ ім. М. І. Пирогова. За період з грудня 2012 року до травня 2016 року було обстежено 103 хворих на ротавірусну інфекцію, які перебували на стаціонарному лікуванні в реанімаційному та інфекційно-боксовому відділеннях ВОКДІЛ. Всім дітям проводився комплекс загальнолабораторних досліджень. Для встановлення етіологічного чинника проводилось бактеріологічне дослідження випорожнень на предмет виявлення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, а також імуноферментний аналіз випорожнень з індикацією рота-, норо-, астро-, аденовірусів та Clostridium difficile tox A/B та Clostridium difficile GDH за допомогою тест-систем фірми R-Biopharm, Німеччина. Всі дослідження проводились в перші дні поступлення хворих до стаціонару. Поліморфізм гена LCT-13910 вивчався методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з послідуєчим рестрикційним аналізом (ПДРФ) на базі Інституту спадкової патології НАМН, м. Львів. Клінічні особливості даної інфекції вивчали з використанням міжнародної шкали Vezikari [19].

В групу обстежених дітей увійшли хворі від 3 місяців до 4 років. Середній вік ($M \pm m$) хворих становив $23,4 \pm 1,46$ міс. Крім того, нами було вивчено поліморфізм гена LCT у позиції 13910 у 33 здорових дітей, жителів м. Вінниці та Вінницької області, репрезентативних за віком та статтю.

У популяції досліджуваних груп траплялися три можливих варіанти генотипів: гомозиготні пацієнти за С алелем (СС), гомозиготні особи за Т алелем (ТТ) та гетерозиготні діти з С та Т алелем (СТ).

Дослідження поліморфізму гена LCT в промоторній ділянці (13910) СТ проводили за допомогою ПЛР (рис. 1).

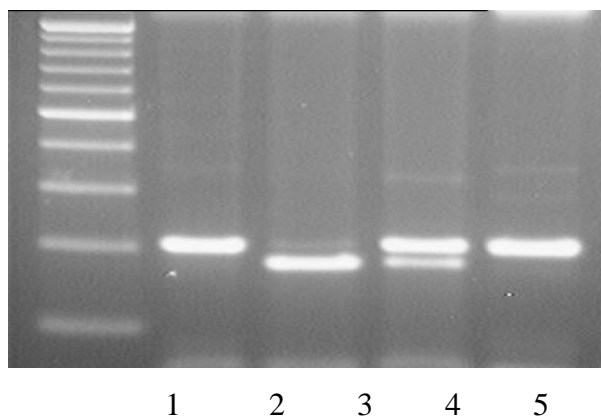


Рис.1 – Електрофотограма детекції поліморфного локусу LCT – 13910C>T гена LCT (2% агарозний гель): 1– маркери молекулярної ваги (Ladder 100 bp); 2, 5– генотип LCT - 13910 CC; 3– генотип LCT -13910 TT; 4– генотип LCT -13910 CT

Генотип C/C-13910, який асоціюється з практично повною відсутністю лактази встановлено у 48 дітей основної групи, що становить 46,6%, гетерозиготний генотип C/T-13910, що відповідає зниженій, але достатній для дигестії, активності лактази виявлений у 43 дітей (41,7%), причому саме гетерозиготи за поліморфізмом C >T в позиції 13910 гена лактази (LCT) найбільш схильні до розвитку вторинної лактазної недостатності. У 12 дітей (11,6%) був встановлений генотип T/T-13910. Гомозиготи – носії даного генотипу мають найвищу активність ферменту лактази. У здорових дітей частоти генотипів виглядали наступним чином: генотип C/C-13910 був встановлений у 66,7% дітей, на долю генотипу C/T-13910 приходилось 30%, і лише 3,33% дітей контрольної групи мали генотип T/T-13910. Таким чином, у переважній кількості обстежених дітей мало місце генетично детерміноване зниження активності лактази, що в свою чергу сприяє особливостям перебігу у них РВІ.

У дітей з різними генотипами переважав середній ступінь важкості РВІ, однак найбільший відсоток важких форм інфекції склали діти генотипами, що асоціюються з гіпо- та алактазією (рис. 2).

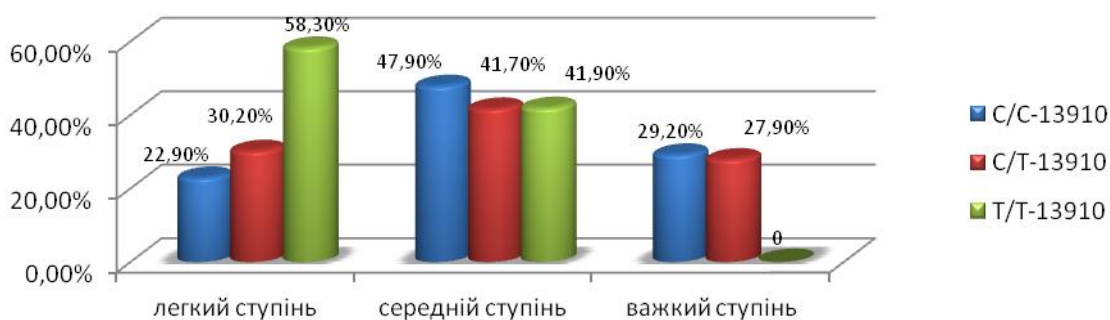


Рис. 2. Розподіл дітей з різними генотипами гену LCT за ступенем важкості РВІ

Таким чином, зі зменшенням активності ферменту лактази збільшується питома вага більш важких форм РВІ у дітей.

Провідними симптомами РВІ є гіпертермія, блювання та діарейний синдром. Клінічні особливості перебігу РВІ у дітей з різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT представлені в таблиці 1.

Одним із симптомів РВІ є гіпертермія. Проаналізувавши температурну реакцію у дітей з різними генотипами гену LCT з'ясували, що у переважної кількості обстежуваних дітей мало місце незначне підвищення температури тіла, однак у дітей з генотипами, відповідальними за дефіцит лактази частіше відмічали фебрильну лихоманку. Середня тривалість лихоманки була достовірно довшою ($p < 0,05$) у дітей з генотипом C/C-13910 – $2,6 \pm 0,22$ днів, ніж у дітей, які мають генотип T/T-13910, в яких тривалість гіпертермії становила $1,66 \pm 0,39$. Діти з генотипом C/T-13910 мали температурну реакцію впродовж $2,52 \pm 0,29$ днів.

Блювання є одним з кардинальних симптомів РВІ. Середня тривалість блювання у дітей з генотипами, що асоціюються з гіполактазією становила $1,58 \pm 0,19$ днів та $1,76 \pm 0,17$ днів відповідно. У дітей з генотипом T/T-13910, що відповідає високій активності лактази блювання тривало в середньому $1,08 \pm 0,22$.

Щодо максимальної кількості епізодів блювання на добу, то у всіх обстежуваних дітей найчастіше реєструвалось одноразове блювання на початку захворювання (див. табл. 1).

Діарейний синдром є провідним симптомом РВІ, в основі розвитку якого лежать метаболічні порушення, в першу чергу дисахаридазна недостатність, яка й визначає осмотичний характер діареї, тому вираженість даного синдрому тісно зв'язана з активністю дисахаридаз, а саме, лактази в просвіті кишечника.

Клінічні симптоми РВІ у дітей з різними різними варіантами алельного поліморфізму гену LCT(за шкалою Vezikari)

генотип Бали	C/C-13910 (n=48)		C/T-13910 (n=43)		T/T-13910 (n=12)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Гіпертермія: 35,8-37,2°C – 1 б	30	62,5	31	72	10	83,33
37,3-38,5°C – 2 б	6	12,5	3	6,98	1	8,33
38,5 °C і вище – 3 б	12	25	9	20,92	1	8,33
Тривалість блювання відсутнє	0	0	3	6,98	1	8,33
1 день – 1 б	30	62,5	25	58,14	11	91,67
2 дні – 2 б	13	27,08	10	23,26	0	0
3 дні – 3 б	5	10,42	5	11,63	0	0
Максимальна кількість епізодів блювання						
0-1 – 1 б	26	54,17	30	69,77	11	91,67
2-4 – 2 б	12	25	8	18,6	1	8,33
5 і більше – 3 б	6	12,5	5	11,63	0	0
Тривалість діареї						
1-4 дні -1 б	31	64,58	32	74,42	11	91,67
5 днів – 2 б	8	16,67	6	13,95	1	8,33
6 і більше днів – 3 б	9	18,75	5	11,63	0	0
Максимальна кількість випорожнень на добу:						
1-3 -1 б	14	29,17	13	30,23	7	58,33
4-5 – 2 б	14	29,17	13	30,23	1	8,33
6 і більше – 3 б	20	41,67	17	39,53	4	33,33
Ексікоз:						
Немає – 1 б	32	66,67	28	65,12	11	91,67
5% – 2 б	16	33,33	13	30,23	1	8,33
5% і більше – 3 б	0	0	2	4,65	0	0
Середня тривалість основних симптомів РВІ						
Тривалість лихоманки (M±m), дні	2,6±0,22*		2,52±0,29		1,66±0,39	
Тривалість блювання (M±m), дні	1,58±0,19		1,76±0,17		1,08±0,22	
Тривалість діареї (M±m), дні	3,45±0,25		4,04±0,24**		2,66±0,48	

Примітка * - $p < 0,05$ - різниця показників між генотипами C/C-13910 та T/T-13910, ** - $p < 0,05$ - різниця показників між генотипами C/T-13910 та T/T-13910

Так, у дітей з генотипом C/C-13910 середня тривалість діареї становила 3,45±0,25 днів. Діти з генотипом T/T-13910 мали діарею впродовж 2,66±0,48 днів. Достовірно довше діарейний синдром відмічався у гетерозигот поліморфізму з генотипом C/T-13910 - 4,04±0,24 днів ($p < 0,05$), в порівнянні з гомозиготами T/T-13910. Максимальна кількість випорожнень

на добу спостерігалась у дітей з генотипами, що асоціюються з непереносимістю лактози у дітей, а от серед хворих з високою активністю лактази в просвіті кишечника найчастіше відмічалось від 1 до 3 випорожнень на добу.

Ексикоз являється грізним проявом РВІ, саме ексикоз у великій мірі визначає важкість інфекції у дітей, адже дитячий організм дуже швидко втрачає рідину і електроліти. Ексикоз I та II ступенів найчастіше розвивався у дітей з генотипами С/С-13910 та С/Т-13910, а от у переважної кількості дітей з генотипом Т/Т-13910 ознаки ексикозу були відсутніми.

Висновки

1. Ротавірусна інфекція у дітей залишається актуальною медико-соціальною проблемою у всьому світі. В Україні захворюваність на РВІ становить 14,4 випадки на 100 тис. населення, а частота ротавірусного гастроентериту в загальній структурі ГКІ досягає 60%.

2. Серед дітей з РВІ 46,6% хворих виявились носіями генотипу С/С-13910, що в 1,39 разів частіше ніж у здорових дітей, генотип С/Т-13910, у 41,7% хворих, тоді як генотип Т/Т-13910, що відповідає високій активності ферменту був встановлений лише у 11,6% дітей з РВІ, на відміну від здорових дітей - 39,4%.

3. Клінічний перебіг РВІ у дітей з генотипом С/С-13910, характеризувався інтоксикаційним синдромом з тривалою лихоманкою $2,61 \pm 0,22$ діб, в порівнянні з дітьми з генотипом Т/Т-13910 ($1,66 \pm 0,39$ діб при $p < 0,05$) та вираженим блюванням.

4. Серед дітей з генотипом С/Т-13910 відмічався найбільш тривалий діарейний синдром – $4,04 \pm 0,24$ доби, в порівнянні з дітьми з генотипом С/С-13910 ($3,45 \pm 0,25$ доби) та Т/Т-13910 ($2,66 \pm 0,48$ діб при $p < 0,05$).

5. Перебіг РВІ у хворих з генотипом Т/Т-13910 характеризувався мінімальною клінічною симптоматикою, що відповідає легкому перебігу захворювання.

Література

1. Lukyanova A. Clinical and epidemiological characteristics viral diarrheas in children / A. Lukyanova, M. Behterev, N. Ptychnykova // J. Ynfektolohyy. - 2014 - Vol 6, № 1. - P. 60-66.

2. Churgay C. A. Gastroenteritis in children. Pt 1 : Diagnosis / C. A. Churgay, Z. Aftab // Am. Fam. Physician. – 2012. – Vol. 85, № 1. – P. 1059–1062.

3. Cox E. Rotavirus / E. Cox, J. C. Christenson // *Pediatr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, № 10. – P. 439–445.

4. Rotavirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis in Iran: A Systematic Review and Meta - analysis / M. Moradi-Lakeh, S. Shakerian, M. Yaghoubi [et al.] // *Int J Prev Med.* – 2014. – Vol. 5, № 10. – P. 1213–1223.

5. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis / J. E. Tate, A. H. Burton, C. Boschi-Pinto [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 136–141.
6. Zabigailo Y. Features rotavirus infection that runs from dysaharydaznoyu failure in children [Text]: Author. Dis. for the degree of candidate. Med. Sciences specials. 14.01.10 "Pediatrics" / Y. Zabigailo - Zaporozhye, 2015.- 21s.
7. Kogan N. Rotavirus infection in children: modified importance markers of metabolic activity anaerobic microflora intestine [Text]: Author. Dis. In the scientific degree of candidate. Med. Sciences specials. 14.01.09 "Pediatrics" / N. Kogan - Krasnoyarsk, 2009.- 21p.
8. Changes in Small Intestinal Homeostasis, Morphology, and Gene Expression during Rotavirus Infection of Infant Mice / J. A. Boshuizen, J. H. J. Reimerink, A. M. Korteland-van Male et al. // *J. Virol.* - 2003. - V. 77, №24. - P. 13005-13016.
9. Magnuson B., Ekim B., Fingar D. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase within mTOR signaling networks// *Biochem. J.* – 2012. – Vol. 441, №1. – P. 1-21.
10. Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin / J. M. Ball, D. M. Mitchell, T. F. Gibbons, R. D. Parr // *Viral Immunol.* – 2005. – Vol. 18 (1). – P. 27–40.
11. Lorrot M. Physiopathologie de la diarrhee a rotavirus / M. Lorrot, M. Vasseur // *Arch. Pediatr.* – 2007. – Vol. 14 (3). – P. 145–51.
12. NSP4 enterotoxin of rotavirus induces paracellular leakage in polarized epithelial cells / F. Tafazoli, C. Q. Zeng, M. K. Estes [et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75 (3). – P. 1540–1546.
13. An NSP4-dependant mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte-like Caco-2 cells / I. Beau, J. Cotte-Laffitte, M. Geniteau-Legendre [et al.] // *Cell Microbiol.* – 2007. – Vol. 9 (9). – P. 2254–2266.
14. Havkyn A. lactase deficiency / A. Havkyn, N. Zhikhareva // *Dr. Roux.* - 2009. - № 1 (44). - P. 78-82.
15. Mattar R. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors / R. Mattar, D. F. de Campos Mazo, F. J. Carrilho // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2012. – № 5. – P. 113–121.
16. Belmer S. Modern looc for lactose intolerance / S. Belmer // *Pediatrics.* (Adj. For the journal. Consilium Medicum). - 2012. - № 4. - P. 7-10.
17. Delyahyn V. Gene polymorphism lactase in children with atopic disease / V. Delyahyn, C. Kahramanova, E. Shuhuryna, I. Sychynava , M. Sokolov, S. .Borynskaya, N.Yankovsky // *Pediatrics.* - 2008. - №4, Volume 87 - P.15-18.

18. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem / S. B. Matthews, J. P. Waud, A. G. Roberts, A. K. Campbell // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81 (953). – P. 167–173.
19. Russka T., Vezikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhea episodes. *Scand J Infect Dis* 1990; 22 (3): 259-267.