

Міністерство освіти і науки України
Державний вищий навчальний заклад
«Ужгородський національний університет»
Стоматологічний факультет
Кафедра клінічних дисциплін

Гема – Багіна Н.М.

**РОТАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА,
ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА**

*Методичні розробки
для студентів стоматологічного факультету ДВНЗ «УжНУ»
з дисципліни «Інфекційні хвороби»*

УДК: 616.34-002-008.314.4-022:578.823]-053.2-036.21(477.87)

«Ротавірусна інфекція: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика» *Методичні розробки для студентів стоматологічного факультету ДВНЗ «УжНУ» з дисципліни «Інфекційні хвороби»*

Автори:

ГЕМА-БАГИНА Наталія Миколаївна – к.мед.н., доцент, завідувач кафедри клінічних дисциплін, стоматологічного факультету ДВНЗ «УжНУ».

Рецензенти:

ГОРЗОВ Людмила Федорівна – к.мед.наук, доцент, завідувач кафедри терапевтичної стоматології, стоматологічного факультету ДВНЗ «УжНУ».

КОСТЕНКО Світлана Борисівна – к.мед.н., доцент, завідувач кафедри ортопедичної стоматології, стоматологічного факультету ДВНЗ «УжНУ».

Методичні розробки рекомендовані до видання
на засіданні кафедри клінічних дисциплін
(протокол №8 від 30.03.22)
та на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету
ДВНЗ «УжНУ» (протокол №4 від 08.04.22).

I. Актуальність теми:

Кишкові інфекційні захворювання є надзвичайно актуальною проблемою інфектології. Адаже епідеміологічна ситуація щодо захворюваності на ГКІ на території України залишається неблагополучною. Особливу актуальність на сучасному етапі мають питання своєчасної ранньої діагностики, характеру клінічного перебігу, диференціальної діагностики, розвитку ускладнень, які призводять до несприятливих наслідків.

II. Навчальна мета:

2.1. Студент повинен знати:

- визначення поняття ротавірусна інфекція (РВІ);
- патогенез РВІ;
- клінічну класифікацію і клінічні прояви окремих форм захворювання;
- особливості клінічного перебігу РВІ;
- лабораторна та інструментальна діагностика РВІ;
- диференціальний діагноз гострих інфекційних та неінфекційних діарей;
- особливості диференціальної діагностики бактерійних та вірусних діарей;
- невідкладні стани при гострому діарейному синдромі в інфекційній практиці;
- принципи лікування невідкладних станів при гострому діарейному синдромі;
- тактику ведення хворих при невідкладних станах;
- принципи профілактики РВІ;
- правила диспансеризації реконвалесцентів.

2.2 Вміти:

- збирати скарги, анамнез захворювання та життя, епіданамнез у хворого на РВІ;
- проводити об'єктивне обстеження хворого та встановлювати попередній діагноз, призначати план додаткового обстеження та лікування залежно від попереднього діагнозу;
- інтерпретувати результати додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, копрограмма, біохімічний аналіз, коагулограма, специфічні методи – бактеріологічний метод дослідження, серологічний метод дослідження (РА, РНГА та ін.);
- на підставі епідеміологічних, клінічних та лабораторних особливостей проводити диференційну діагностику між інфекційними захворюваннями, що перебігають з діарейним синдромом та неінфекційними діареями;
- встановлювати та обґрунтовувати заключний діагноз відповідно до класифікації;
- інтерпретувати закономірності та особливості патологічного та епідеміологічного процесу при РВІ;
- демонструвати навички клінічної і лабораторної діагностики діарейних захворювань;
- інтерпретувати результати специфічних методів обстеження при діарейних захворюваннях;
- проводити диференціальну діагностику діарейних захворювань із інфекційними та неінфекційними діареями;
- діагностувати гіповолемічний шок, кишкову перфорацію і кишкову кровотечу, надавати допомогу на догоспітальному етапі;
- визначати тактику щодо профілактики діарейних захворювань;
- прогнозувати наслідки діарейних захворювань;
- проводити профілактичні заходи в осередку;
- дотримуватися правил особистої безпеки під час роботи з інфекційними пацієнтами;
- дотримуватися правил етики та деонтології під час роботи біля ліжка хворого.

III. Міжпредметне інтегрування:

Дисципліна	Знати	Вміти
Попередні дисципліни		
Мікробіологія	Властивості збудників інфекційних хвороб, що перебігають з діарейним синдромом; методи специфічної діагностики, правила її проведення.	Інтерпретувати результати специфічних методів діагностики інфекційних хвороб, що перебігають з діарейним синдромом.
Фізіологія	Параметри фізіологічної норми органів і систем людини; показники лабораторного обстеження в нормі (заг. ан. крові, сечі, біохімія крові, сечі, параметри КОС, електролітів тощо). Оцінити дані лабораторного обстеження. Патофізіологія Механізм порушення функцій органів і систем при патологічних станах різного генезу.	Інтерпретувати патологічні зміни за результатами лабораторного обстеження при порушеннях функції органів і систем різного генезу.
Імунологія та алергологія	Основні поняття предмету, роль системи імунітету в інфекційному процесі. Участь імунної системи у формуванні тяжких, латентних форм, хронізації процесу та персистенції збудників в організмі хворих на протязі життя, вплив на терміни елімінації, імунологічні аспекти носійства. Уявлення про патогенез та прояви автоімунних процесів та алергію.	Оцінити дані імунологічних досліджень.
Епідеміологія	Епід. процес (джерело, механізм зараження, шляхи передачі) при інфекційних хворобах, що перебігають з діарейним синдромом; поширеність патології в Україні і у світі.	Зібрати епідеміологічний анамнез.
Неврологія	Патогенез, клінічні ознаки ураження нервової системи ботулотоксином, статус тифозус при черевному тифі.	Провести клінічне обстеження хворого з ураженням нервової системи.
Дерматологія	Патогенез, клінічну характеристику екзантем. Розпізнати висип у хворого.	Аналізувати отримані дані.
Пропедевтика внутрішніх хвороб	Методи та основні етапи клінічного обстеження хворого.	Зібрати анамнез, провести клінічне обстеження хворого, виявити патологічні симптоми і синдроми.
Клінічна фармакологія	Фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти основних етіотропних та патогенетичних лікарських засобів.	Призначити лікування в залежності від віку, індивідуальних особливостей хворого, обрати оптимальний режим прийому та дозу препарату, виписати рецепти.

Внутрішньопредметна інтеграція		
Інфекційні хвороби	Особливості інфекційних хвороб. Принципи діагностики, лікування, профілактики інфекційних хвороб. Патогенез, епідеміологію, динаміку кінчних проявів, лабораторну діагностику, можливі ускладнення інфекційних хвороб, що перебігають з діарейним синдромом. Особливості їх клінічного перебігу. Принципи профілактики і лікування.	Проводити диференційну діагностику інфекційних захворювань, що перебігають з діарейним синдромом, між собою та іншими патологічними станами, що супроводжуються діарейним синдромом. Розпізнати їх можливі ускладнення; інтерпретувати дані лабораторного обстеження. Призначити лікування. Надати допомогу на догоспітальному етапі.
Реанімація та інтенсивна терапія	Невідкладні стани: гострий волемічний шок, кишкова кровотеча, перфорація кишечника, ІТШ	Вчасно діагностувати та надати невідкладну допомогу при невідкладних станах: ІТШ, ГНН

ЗМІСТ

Вступ	8
1. Епідеміологія ротавірусної інфекції у дітей	9
2. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез ротавірусної інфекції в дитячому віці	11
3. Класифікація ротавірусної інфекції у дітей	14
4. Клінічні прояви ротавірусної інфекції у дітей	14
5. Імунорегуляторні механізми розвитку ротавірусної інфекції	16
6. Сучасні методи діагностики ротавірусної інфекції у дітей	19
7. Лікування ротавірусної інфекції у дітей	20
8. Профілактика розвитку ротавірусної інфекції	25
9. Тестовий контроль знань	27
10. Еталони відповідей	28
11. Список використаної літератури	29

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ГКІ	гострі кишкові інфекції
ГНН	гостра ниркова недостатність
ІЛ	Інтерлейкіни
ІТШ	інфекційно-токсичний шок
ІФА	імуноферментний аналіз
ІФН	Інтерферон
ОРР	оральні ре гідратаційні розчини
РА	реакція аглютинації
РВ	ротавірус(и)
РВІ	ротавірусна інфекція
РНГА	реакція непрямой гемаглютинації
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
Humana HN	молочна суміш «Гумана» для дітей з народженнн
Humana	молочна суміш «Гумана» з тригліцеридами з середньою довжиною
HN+MCT	ланцюга
IFN	Інтерферон
IgM	імуноглобулін класу М
IgG	імуноглобулін класу G
IL-1	інтерлейкін-1
IL-6	інтерлейкін-6
TNF	фактор некрозу пухлини

ВСТУП

Щороку в Україні реєструється понад 11 тисяч епізодів гострих кишкових інфекцій у дітей, з приводу ГКІ госпіталізується близько 3,5 тисяч, серед яких третина діти до одного року. Серед дітей рівень захворюваності на ГКІ приблизно утричі перевищує відповідний показник дорослих пацієнтів, при цьому половина зареєстрованих випадків захворювань припадає на дітей раннього віку (до 3 років) [188, 189].

За останні десятиліття істотно змінилася етіологічна структура ГКІ у всьому світі. Так, якщо в першій половині ХХ століття провідна роль належала бактерійним збудникам, то останніми роками відмічено виразне домінування вірусних інфекцій. Сьогодні 50-80% ГКІ у дітей як в розвинених країнах, так і країнах, що розвиваються, викликаються вірусами. Вірусні діареї викликають такі інфекційні агенти, як ротавіруси, аденовіруси, каліцивіруси, саповіруси, торавіруси, коронавіруси та ін. [107, 108, 109]. Доля ротавірусних уражень шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в загальній структурі захворюваності ГКІ в різних країнах, за даними різних авторів, складає 35-75% та має постійну тенденцію до зростання [180, 181, 182, 183].

Ротавірусна інфекція займає важливе місце в структурі захворюваності дітей в розвинених країнах світу і очолює захворюваність та причини смертності дітей грудного і раннього віку в країнах, що розвиваються. РВІ в більшості країн Європи віднесено до першої десятки найбільш небезпечних інфекційних хвороб поряд з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, гепатитом С, туберкульозом [177].

За даними ВООЗ, щорічно в світі реєструється понад 180 млн. захворювань на РВІ [7, 11, 12, 13]. Дослідження, проведені у різних країнах світу показали, що у дітей, госпіталізованих з приводу діареї, ротавірус виявляється у 20 - 60% всіх випадків [10, 14, 15]. Останніми роками відмічено зростання долі госпіталізацій у зв'язку з ротавірусною діареєю. В порівнянні з 1986-1989 рр., коли медіана госпіталізованих дітей з діареєю, обумовленою ротавірусами, складала від 17 до 28%, в 2000-2004 рр. вона виросла вже від 29 до 45% [15]. Зараз в світі реєструється 2,4 млн. випадків госпіталізацій дітей з тяжкими формами захворювання, з яких біля 610 тис. завершуються летально [193].

Ротавірусний гастроентерит найчастіше, у порівнянні з іншими кишковими інфекціями, обумовлює розвиток важкої діареї з обезводненням, особливо у дітей перших років життя. Передбачені ще в 50-60 роки ХХ ст. невстановлені інфекційні агенти, відкрило тільки використання електронної мікроскопії – зокрема австралійська вчена R. F. Bishop і співавт. ідентифікувала ротавірус [2]. З того часу встановлено, що на долю РВІ припадає 40-70% всіх випадків захворюваності на ГКІ, особливо у дітей до 5 років. Вірогідність повторного зараження на 1 році життя складає до 35%. До 2 років майже 70% дітей хворіють цією інфекцією двічі, 40% - тричі, а 20% дітей 4 рази і більше [143]. Хлопчики і дівчата хворіють з однаковою частотою [88]. До 6 років практично кожна дитина переносить ротавірусну інфекцію хоча б один раз, у 60-90% дітей цього віку виявляють специфічні противірусні антитіла IgG до ротавірусу [20, 21, 77].

Не дивлячись на це, ротавірусний гастроентерит є частим захворюванням. Ротавірусна діарея з розвитком важкої дегідратації є виліковне захворювання, однак залишається однією з провідних причин дитячої смертності. Зокрема 90% летальних випадків реєструють в країнах з низьким рівнем розвитку охорони здоров'я [22]. Щорічно в світі реєструють 111 млн. випадків ротавірусних гастроентеритів. Пацієнти лікуються переважно вдома, не звертаючись за медичною допомогою, лише 1/4 хворих звертаються до лікаря, і більше 2% пацієнтів госпіталізують. Реєструється щорічно 352 000-592 000 смертей, обумовлених ротавірусами, переважно у дітей до 5 років (в США – 20-40 випадків; в країнах, що розвиваються – 90% смертельних випадків обумовлено ротавірусами) [15, 23, 75, 76]. Вірогідності летального результату за даними світової статистики рівні 1:293, в європейському регіоні - 1:14 000 [12, 15, 90].

Оскільки на підставі клінічних проявів етіологічний діагноз встановити важко, а проведення вірусологічного обстеження не віднесено до обов'язкових, більшість випадків РВІ залишаються без етіологічного підтвердження і не потрапляють до звітних форм. Це не дає змоги визначити епідеміологічні особливості та ускладнює впровадження адекватних профілактичних та протиепідемічних заходів, унеможлиблює попередження зростаючого числа спалахів РВІ у країні [89].

Таким чином, РВІ і в XXI ст. залишається складною медико-соціальною проблемою, що зумовлено її значною поширеністю, досить високими показниками захворюваності і смертності, а також суттєвими економічними витратами внаслідок цього захворювання.

1. Епідеміологія ротавірусної інфекції у дітей

Ротавірусна інфекція (РВІ) – висококонтагіозна гостра кишкова інфекція з фекально-оральним механізмом передачі, що супроводжується діарейним синдромом. Ротавірусна інфекція займає чільне місце в структурі захворюваності дітей в розвинених країнах світу і лідирує в захворюваності та смертності дітей грудного і раннього віку в країнах, що розвиваються. РВІ в більшості країн Європи входить в десятку найбільш небезпечних інфекційних хвороб поряд з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, гепатитом С, туберкульозом [177].

У США кожного року серед населення усіх вікових груп реєструється понад 3,5 млн. випадків РВІ, 70-100 тис. госпіталізацій та 125-150 випадків смерті. Прямі та непрямі економічні збитки, спричинені цим захворюванням, сягають 1 млрд. доларів на рік [75]. В країнах Європейського Союзу тільки в 2006 році було зареєстровано 3,6 млн. випадків РВІ, 87 тис. госпіталізацій, 231 летальний випадок [90].

У США захворюваність дітей у віці до 5 років становить 274 на 100 000 населення, в Польщі – 310, у Фінляндії – 610, в Австралії – 750-870 [12, 31, 75]. За даними російських авторів, частка РВІ в структурі гострих кишкових інфекцій у дітей у віці до 5 років складає 46% (тоді як у дітей більш старшого віку - лише 12,2%) [91]. У Білорусі щорічно реєструється 9-10 випадків на 1000 дітей ГКІ, серед яких на РВІ припадає 35,4% випадків [177]. В Україні останнім часом складається дуже несприятлива епідеміологічна ситуація щодо гострих кишкових інфекцій, причому на ротавірусну інфекцію припадає приблизно від 35 до 75% випадків [53].

Статистичний облік захворюваності на РВІ в Україні введено лише на початку 90-х рр. XX ст. Показники захворюваності на РВІ в окремі роки минулого десятиліття коливались від 0,94 до 3,18 на 100 000 населення. Але необхідно відмітити, що в Україні майже половина випадків ГКІ (28381- 46134 щорічно) залишається етіологічно нерозшифрованою. Через відсутність досконалої системи епідеміологічного нагляду неможливо визначити реальну картину щодо епідемічної ситуації з РВІ. Досліджено циркуляцію ротавірусів серед дітей, хворих на ГКІ, в шести містах України (Києві, Одесі, Львові, Умані, Чернігові та Сумах). За результатами лабораторного обстеження хворих дітей ротавірус виявлено у 20,7% обстежених. Підтверджено зимово-весняну сезонність та встановлено, що у віковій групі дітей до 3-х років середня частота виявлення ротавірусів була найвищою і складала 70,1% [194].

Спалах РВІ в 2001 р. в м. Одесі, фактором передачі якої була питна вода, із залученням до епідемічного процесу більше тисячі людей різних вікових груп, висвітлив проблему забруднення природних вод ротавірусами у ряді регіонів України та існування загрози нових спалахів. Спалах РВІ у м. Києві, що був зареєстрований в 2004 р. і який охопив більше 600 дітей молодшої вікової групи, коли джерелом збудника став обслуговуючий персонал молочної фабрики-кухні, а фактором передачі – харчові молочні продукти, ще раз переконливо довів існування та серйозність проблеми РВІ в Україні [177, 203]. Представлено результати епіднагляду за ротавірусною інфекцією в двох дитячих лікарнях України (Київ, Одеса), що проводився за протоколом та за підтримки ВООЗ з 2006 р.

Кількість ротавірусних діарей серед госпіталізованих дітей у середньому за рік склала 34,9% (Одеса) і 39,73% (Київ) [195].

Ротавірусний гастроентерит з вираженою клінічною картиною переносять переважно діти у віці 6 міс. до 3-х років. Слід відмітити, що цей контингент хворих переважно не відвідує дитячі дошкільні заклади, тобто зараження відбувається в домашніх умовах. 34% дітей першого року життя та 28% - другого року хворіють на ротавірусну інфекцію [190]. Діти грудного віку хворіють рідко, що пов'язано очевидно із захисною роллю лактоглобулінів і антипротеазних речовин, які містять материнське молоко [86, 87].

В той же час, в останні роки стало очевидним, що ротавіруси можуть циркулювати в акушерських і неонатальних відділеннях пологових будинків, відділеннях інтенсивної терапії для новонароджених і недоношених дітей, палатах новонароджених, в педіатричних соматичних відділеннях, часто викликають внутрішньолікарняні спалахи [184]. За даними ВООЗ, частота РВІ у новонароджених і дітей першого року життя варіює від 11% до 71% [196]. Такі властивості ротавірусів, як унікальна структура їх геному, генетична пластичність, низька інфікуюча доза, висока контагіозність та резистентність до більшості дезінфікуючих засобів зумовлюють високий ризик нозокоміального інфікування хворих та ослаблених дітей в умовах стаціонару [197]. Встановлено, що 60-70% випадків РВІ зустрічається не як моно-, а як інфекційна мікст-патологія ШКТ, що найчастіше зумовлена поєднанням ротавірусів з умовно-патогенними або патогенними бактеріями [184, 185].

Ротавірусна інфекція відрізняється високою контагіозністю [16, 17]. Джерелом інфекції може бути хворий маніфестною чи стертою формою або вірусноносії. Протягом перших 5 днів хвороби ротавіруси у великій кількості виділяються з калом хворої людини (до 10^{10} у 1 грамі фекалій). У цей період хворий представляє найбільшу епідемічну небезпеку для оточуючих. У наступні 6-10 днів у міру нормалізації випорожнень виділення вірусу значно знижується. Середня тривалість виділення вірусів не перевищує звичайно 10-14 днів.

Сприйнятливість до інфекції, особливості перебігу захворювання і т. п. - генетично детерміновані процеси, що було показано на прикладі зв'язку даних явищ з системою гітосумісності (HLA) людини [172]. Наявність антигенів HLA-A26 (A2-A26, B8-B27, B14-B35, A2-B14, A26-B16) у фенотипі дитини збільшує відносний ризик захворювання у 3-15 разів. Легкі форми РВІ частіше асоційовані з антигенами HLA-B17, а середньоважкі і важкі форми - з A26, B14.

Основний механізм передачі РВІ – фекально-оральний; часто зараження відбувається при вживанні інфікованої води і їжі [78, 79]. В той же час, за даними голландських дослідників, тільки 8% хворих вказують на наявність харчового фактору зараження, 36,6% - на контакт з родичами з ГКІ, 18,5% - на контакт з хворими на ГКІ поза домом [80]. Більшість дослідників вказують на можливість респіраторного механізму передачі РВІ. Автори вказують на наявність катаральних явищ у 50-75% дітей на початку ротавірусного гастроентериту, відмічаючи, що не завжди це пояснюється супутньою гострою респіраторною вірусною інфекцією [81, 82, 83]. Є дані про можливість передачі ротавірусу з респіраторними секретами. При обстеженні дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, методом ПЛР РНК ротавірусу в слині виявлена в 52,6% випадків в гострий період захворювання і період реконвалесценції. Таким чином, вважають, що протягом хвороби дитина виділяє в навколишнє середовище ротавірус не тільки з фекаліями, але і з слиною [84, 85]. Крім того, вірус виявляють при морфологічних дослідженнях у лабораторних тварин в епітеліоцитах дихальних шляхів [85]. Але прямих доказів наявності аспіраційного механізму інфікування немає.

У ретроспективному дослідженні (США) у дітей, померлих від хронічної ротавірусної діареї на фоні імунодефіциту, ротавіруси були виявлені за межами тонкого кишечника, зокрема в печінці і селезінці. Проте клінічне значення цього явища залишається поки неясним [19].

У літературі останніх років з'явилися дані про збільшення кількості змішаних інфекцій: ротавірусно-бактеріальних і поєднання РВІ з іншими вірусними інфекціями [61, 62]. Наявність мікст-інфекції значною мірою може змінювати клінічну картину, властиву кожній інфекції окремо і призводити до більш важкого перебігу захворювання у дітей [64]. Все більше з'являється публікацій про зростаючу роль ротавірусу в структурі змішаних гострих кишкових інфекцій [63].

Ротавіруси можуть достатньо тривалий час персистувати на різних поверхнях, зокрема іграшках, меблях тощо, зберігаючи свою вірулентність. Вони зберігають свою життєздатність в навколишньому середовищі протягом декількох днів. Ротавіруси надзвичайно стійкі до дії фізико-хімічних факторів та найбільш широко вживаних дезінфікуючих засобів. Вони здатні тривалий час зберігатися на руках та у фекаліях - від кількох тижнів аж до 7 місяців. Тривало зберігаються на будь-яких поверхнях у приміщеннях лікувально-профілактичних закладів, відділеннях інтенсивної терапії, медичних лабораторій, палат тощо. Здебільшого саме ці властивості зумовлюють високий ризик нозокоміального інфікування ротавірусами хворих та ослаблених дітей в умовах стаціонару. При нозокоміальному поширенні ротавіруси викликають не тільки важкі дегідратуючі діареї, але й порушують імуногенез, сприяють розвитку вторинного імунодефіциту, патологічної колонізації умовно-патогенними бактеріями, що циркулюють в стаціонарі, розвитку інфекційних розладів травного каналу, синдрому мальабсорбції [9].

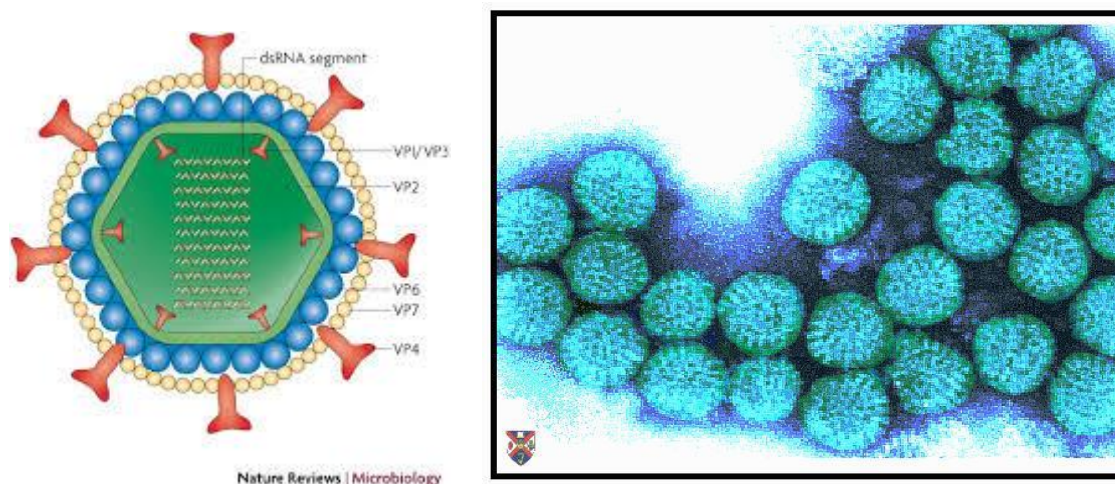
2. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез ротавірусної інфекції в дитячому віці

Ротавіруси є представниками сімейства Reoviridae, великої групи вірусів, що викликають гастроентерит у птахів і ссавців, зокрема у багатьох домашніх тварин і людини [1]. Свою назву ротавіруси отримали від латинського слова *rota*, що означає колесо, оскільки вірусні частинки мають вигляд колеса з широкою ступицею, короткими спицями і чітко окресленим ободом [3, 27]. Ідентифікація ротавірусів була проведена за результатами електронної мікроскопії фекальних мас від дітей з діареєю [4, 5].

Повна інфекційна частинка має потрійну оболонку: двохаровий капсид, покритий псевдомембраною клітинного походження. Вірусні частинки мають діаметр від 65 до 75 нм. У віріоні виявляється електронно-щільний центр (серцевина) діаметром 38-40 нм. Серцевина містить внутрішні білки і генетичний матеріал, представлений двонитчастою фрагментованою РНК. Ниті РНК унікальні через відсутність у них 3'-кінцевих полі-(А)-хвостів, але містять 5'-кінцеву шапочку. Білки, що утворюють зовнішній капсид є типоспецифічними антигенами, а білки, що входять до складу внутрішнього капсиду – груповими антигенами. 11 геномних фрагментів кодує 6 структурних білків: VP1, 2, 3, 4, 6, 7 і 5 неструктурних: NSP1, 2, 3, 4, 5 (6), а також РНК-залежну РНК-полімеразу (мал.1). Для транскриптазної активності необхідне видалення зовнішнього капсиду, що відбувається при низькій концентрації іонів кальцію [31, 143].

Ротавіруси класифікуються за серогрупами і серотипами [6, 8]. Відомо не менше 7 серогруп (від А до G), виділення яких ґрунтується на антигенних властивостях структурного білка внутрішнього капсиду VP6. Патогенними для людини є серогрупи А, В і С. Серогрупа А найчастіше обумовлює ротавірусний гастроентерит у людини, викликаючи ендемічні спалахи важкої діареї у дітей молодшого віку. Ротавіруси серогруп В і С частіше викликають діарею у дорослих і дітей старшого віку.

У людини реплікація вірусу відбувається в клітинах ворсинчастого епітелію тонкої кишки. Ротавіруси оральним шляхом потрапляють в тонкий кишечник. Вірусні частинки проникають в епітеліальні клітини на вершині ворсинок і викликають їх загибель. Загиблі клітини заміщаються недиференційованими клітинами, які не здатні всмоктувати вуглеводи та інші поживні речовини [27, 28]. В результаті підвищується концентрація цих речовин у вмісті тонкої кишки і розвивається осмотична діарея.



Малюнок 1. Будова ротавірусу

Не дивлячись на досить тривалу історію вивчення РВІ, до теперішнього часу не розкриті всі деталі її патогенезу. Орган-мішень для РВІ - тонкий кишечник. Можливість зараження ротавірусом залежить від цілого ряду причин: рН шлункового соку, наявності інгібітору трипсину у секретах дванадцятипалої кишки, який пригнічує репродукцію вірусу, рівня секреторних IgA, особливостей морфології слизової оболонки (співвідношення числа функціонально зрілих і незрілих ентероцитів мікроросин) тощо. Під впливом РВІ в інфікованих клітинах тонкого кишечника порушуються процеси Ca^{2+} -обміну, що призводять до змін архітекτονіки клітини, порушенню міжклітинних взаємодій, активації нервових структур стінки кишки [210].

Головним механізмом розвитку діареї вважалося формування синдрому мальабсорбції внаслідок ураження епітеліальних клітин слизової оболонки тонкого кишечника, заміщення їх незрілими і функціонально «неповноцінними» клітинами, що призводить до порушення розщеплення вуглеводів. Речовини, що залишилися нерозщепленими і володіють високою осмотичною активністю, викликають порушення реабсорбції води, електролітів і викликають діарею [111].

В даний час поза сумнівами багатofакторність патогенезу розвитку діареї при РВІ, в якому, крім механізму вторинної мальабсорбції, в результаті деструкції ентероцитів і ішемії ворсин бере участь і потужній секреторний компонент, обумовлений підвищенням рівня простагландину E_2 [27, 110].

Сьогодні розглядаються три механізми, сприяючих розвитку діареї при ротавірусній інвазії: порушення пристінкового травлення внаслідок ушкодження ворсинок ентероцитів, стимуляція вегетативної нервової системи тонкої кишки і ентеротоксична активність неструктурних білків ротавірусів NSP4, котрий відіграє важливу роль в процесі реплікації і зборки ротавірусу [24, 27, 28].

Руйнування ферментативно активних ентероцитів мікроросин тонкої кишки збудником РВІ інфекцій або їх токсинами призводить до розвитку дисахаридазної недостатності. Нерозщеплена осмотично активна лактаза накопичується в просвіті кишечника і утримує рідину, сприяючи розвитку діареї, утворенню великої кількості газу, появі спастичних болів в животі. За даними Pfeifferkorn M. et al., ступінь зниження активності лактази прямо корелює з вираженістю атрофії ворсин і запаленням слизової оболонки тонкої кишки [205]. [206] Дані дослідження значною мірою підтверджують думку, про те, що діарея і лактазна недостатність при РВІ - два зв'язаних між собою процеси. Лабораторні ознаки лактазної недостатності були зареєстровані в перші дні госпіталізації більш ніж у половини хворих. Цікаво, що при відсутності вуглеводів в калі в перші дні хвороби вони з'являлися з достатньою постійністю на п'яту добу захворювання.

Ротавіруси спричиняють також стимулюючий вплив на вегетативну нервову систему тонкої кишки, що підсилює секрецію рідини і електролітів в просвіт кишки і збільшує інтестинальну моторику, посилюючи діарею і скорочуючи час евакуації кишкового вмісту [29]. Діарея при ротавірусному гастроентериті може призводити до значної дегідратації, метаболічного ацидозу і виснаженню запасів калію. Мальабсорбція вуглеводів і діарея тривають до відновлення ворсинчастого епітелію. Виділення ротавірусних частинок відбувається протягом всього періоду регенерації ентероцитів.

В першу добу захворювання ротавірус знаходять в епітеліоцитах дванадцятипалої кишки і у верхньому відділі тонкої кишки. Проникнення рота- вірусів в епітеліоцити ворсинок залежить від ряду причин: стану кислотності ШКТ (висока кислотність згубно діє на ротавірус), наявності інгібітору трипсину (він необхідний для підвищення активності репродукції ротавірусів) та від кількості функціонально незрілих епітеліоцитів (в них відсутні рецептори до котрих відбувається прикріплення ротавірусів).

Попри основний механізм зневоднення обумовлений осмотичною діареєю за рахунок розвитку гострої лактазної недостатності є дані останніх років, котрі доводять, що первинний розвиток діареї обумовлений білком NSP4, котрий проявляє себе як ентеротоксин [144, 145]. Даний протеїн синтезується при реплікації вірусу одним з перших, забезпечуючи зборку віріону. Але на відміну від інших білків, що синтезуються, його концентрація поза ушкодженої клітини вище, ніж всередині її. У дослідженнях на тваринних моделях було з'ясовано, що білок NSP4 викликає діарею навіть при відсутності гістологічних пошкоджень за допомогою підвищення внутріклітинної концентрації іонів кальцію, що порушує електролітний гомеостаз (спостерігається виведення іонів калію, натрію, хлору і води в просвіт кишечника [27, 28]. Порушення іонного обміну і накопичення чужорідних для організму-хазяїна протеїнів, необхідних для формування вірусної частинки, призводить до злущування ентероцитів [146].

Таким чином, проникнення ротавірусів в клітини обумовлює ушкодження зрілих ентероцитів та їх відторгнення від ворсинок, що патоморфологічно проявляється «оголеними» верхівками ворсинок. Одночасно прискорюється просування епітеліоцитів від основи ворсинок до верхівки. Прискорена мітотична активність призводить до того, що клітини не встигають диференціюватися і залишаються структурно і функціонально незрілими. На відміну від юних ентероцитів зрілим клітинам притаманна функція - розщеплення дисахаридів. Саме поява молодих клітин, які не мають тропності до ротавірусів, але і не володіють дисахаридазною активністю, призводить до механічної елімінації від вірусів (так званий host-фактор), і до припинення розвитку осмотичної діареї [31].

Крім незрілих клітин циліндричного епітелію відмічається поява клітин кубічного епітелію. Морфологічно це проявляється розширенням і розпрямленням ворсинок в довжину, а також в укороченням мікроросинок на неушкоджених слизових оболонках [143, 144].

Втрата зрілих епітеліоцитів і поява функціонально неповноцінних клітин обумовлює ферментативну недостатність, внаслідок чого порушується розщеплення дисахаридів в тонкій кишці. Виникнення дисахаридазної недостатності, головним чином лактазної, веде до накопичення нерозщеплених дисахаридів, які мають високу осмотичну активність. Це призводить до порушення всмоктування води з хімусу в товстій кишці і підвищенню осмотичного тиску, що веде до зневоднення організму. Процес посилюється тим, що в товстій кишці моносахариди, під дією нормальної мікрофлори, перетворюються в низькомолекулярні жирні кислоти, котрі ще більше підвищують осмотичний тиск [147].

Вважають, що в патогенезі захворювання певне значення має вірусемія, а також ураження інших органів і систем. Тривалий час вважалося, що РВІ має тільки кишкові прояви, вражаючи лише слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Проте в 1978 р. з'явилися повідомлення про позакишкові прояви РВІ. Зокрема ураження центральної нервової системи (судоми), розвиток інвагінації кишечника, еритема, ураження серця і

підвищенні активності печінкових трансаміназ [112]. Це питання в даний час активно вивчається. Так, в експерименті на мишах при зараженні їх мишиним ротавірусом в макрофагах і В-лімфоцитах виявляли протеїни вірусу. І хоча ця знахідка може не мати ніякого значення в патогенезі захворювання, що викликається ротавірусом людини, не виключають можливість попадання вірусу в кровотік з антигенпрезентуючими клітинами [148, 149, 150].

Припинення діареї і клінічне одужання пов'язують з повною заміною зрілих ентероцитів на функціонально незрілі епітеліоцити, до яких ротавіруси не прикріплюються. Але місця подальшого персистування вірусів та їх адаптація до факторів імунітету органа-хазяїна поки що невідомі та веде до тривалого виділення ротавірусів після клінічного одужання [151].

3. Класифікація ротавірусної інфекції у дітей

Найбільш прийнятою для практичного використання є класифікація клінічних форм РВІ, запропонована А.А. Колтипіним, в основу якої покладено принцип розподілу інфекційного процесу за типом, важкістю і перебігом. Розрізняють типову і атипову РВІ. Типову РВІ, в залежності від ступеню важкості провідного синдрому і вираженості зневоднення і токсикозу, поділяють на легку, середню і важку. Провідним синдромом є кишковий, його прояви визначають важкість процесу і обумовлюють токсикоз із зневодненням різного ступеню. До атипових форм відносять стерту і безсимптомну форми. При стертій формі клінічні прояви виражені слабо і є короткочасними. Ця форма виявляється при обстеженні контактних дітей у вогнищах захворювання. На відміну від стертої, безсимптомна форма характеризується повною відсутністю будь-яких маніфестних проявів, але у фекаліях виявляється ротавірус і відмічаються імунологічні зміни [53, 83].

4. Клінічні прояви ротавірусної інфекції у дітей

Інкубаційний період хвороби триває 12-24 години і зазвичай не перевищує 2 днів (90% хворих), але іноді може продовжуватися до 7 днів (10% дітей). РВІ викликає захворювання різного ступеню тяжкості - від безсимптомного перебігу або легкої диспепсії до важкого профузного проносу з дегідратацією, що загрожує життю [31].

РВІ може протікати в різних клінічних формах. Найчастіше (65-70% хворих) вона розвивається як ротавірусний гастроентерит (РГЕ), клінічний симптомокомплекс якого досить широко представлений в дослідженнях різних авторів [63, 152, 153, 154].

За даними [178], сучасними клінічними особливостями при ротавірусних діареях є переважання синдрому ацетомічного блювання (62,7 %) та токсико-ексикозу I-II ступеню тяжкості (41,2 %), розвиток катарального синдрому (35,3 %), прояви гепатолієнального синдрому (17,6 %).

У перебігу клінічно вираженого захворювання виділяють гострий період, що триває в середньому 3-7 днів, та період реконвалесценції (4-5 днів). Захворювання починається з одночасного підвищення температури, інтоксикації, діареї і повторної блювоти. Вказані симптоми відмічаються у 90% дітей, які захворіли, майже одночасно, частіше в перший день хвороби. Лише у 10% хворих діарея і блювота виникають на 2-3-й день хвороби. У більшості дітей в клінічній картині присутні три симптоми: діарея, блювота, лихоманка, хоча можливий моносимптомний перебіг хвороби або різні варіанти поєднання цих симптомів. Лихоманка має місце більш ніж у 90% хворих, причому у третини госпіталізованих дітей раннього віку перевищує 39°C [30]. У більшості дітей виражені симптоми інтоксикації, млявість, слабкість, сонливість, різке зниження апетиту.

Наявність тріади симптомів - діарея, блювота, лихоманка – дозволила Н. Champsaur з співавт. виділити DFV-синдром (diarrhea, febril, vomit) як найбільш характерний прояв гострої РВІ [54, 55]. Поєднання цих трьох симптомів, за даними досліджень, спостерігається

більш ніж у половини дітей (56%), рідше хвороба виявляється тільки блювотою і діареєю (38%), діареєю і лихоманкою (19%) або лихоманкою і блювотою (13%). В окремих випадках присутній лише який-небудь один з тріади симптомів [207].

Збільшення кількості випорожнень від 5 до 15 і більше разів на добу спостерігається майже у 10% дітей першого року життя і у 40% дітей віком понад 1 рік (90% випадків) при тривалості 3-7 днів. Фекалії здебільшого рясні і водянисті, яскраво-жовтого чи білястого кольору, пінисті з різким запахом, з домішками зелені чи слизу, який з'являється переважно на 4 добу захворювання. У разі легкого перебігу хвороби фекалії можуть бути кашкоподібними, менш рясними, мати природний колір. Тривалість діареї зазвичай складає від 3 до 9 днів [53, 200].

Аналіз клінічного перебігу РВІ [204], у 205 дітей молодшого віку показав, що у 55,61% хворих виявлення ротавірусу в калі супроводжувалося виділенням умовно-патогенної флори (*S. aureus*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.). Наявність у складі мікст-інфекції бактерійного компоненту призводить до розвитку діареї інвазивного або секреторного типу з динамічною зміною характеру випорожнень і появою в ньому патологічних домішок (слизі та прожилків крові), наслідком чого є більш тривалий і більш важчий перебіг інфекції.

У всіх дітей, поряд з діареєю, спостерігаються й інші симптоми гастроентериту: біль у животі різної інтенсивності, локалізований в навколо пупкової ділянці, або в епігастральній області, іноді біль не має чіткої локалізації. У 80% дітей виникненню діареї передують блювота. Блювота спостерігається у 73,7-93,1% дітей і є типовим проявом РВІ. Блювання буває повторним (3-10 разів на добу) і триває в одних випадках від 2-3 в інших до 5-7 днів [56].

Підвищення температури тіла при РВІ спостерігається в межах 38°C у переважній кількості випадків спостерігається з першого дня захворювання і триває до трьох днів, причому у дітей першого року життя лихоманка частіше перевищує 38°C і триває довше, ніж у дітей старшого віку. Максимальний пік температурної реакції спостерігається в перший день захворювання. Тривалість температурної реакції – від 1-3 (53,5%) до 4-6 (18,5%) днів. Гіпертермія (39,1-40°C) спостерігається у 5,8-8% дітей. В деяких випадках спостерігається субфебрильна температура, яка може тривати до 7 днів [31, 53].

У половини дітей частота випорожнень до 5 разів на добу, у 40% - до 10 разів, у 10% - більше 10 разів на добу. Випорожнення мають переважно ентеритичний характер (у 80% хворих) або ентероколітичний (у 20% дітей). Домішки зелені та слизу при ентероколітичному синдромі з'являються звичайно не раніше 2-3-го дня від початку діареї [151]. У 35% дітей з РВІ кишкові розлади можуть виникати в кінці першого, або на початку другого тижня від початку захворювання. При цьому вираженість гіпертермії, інтоксикації і катаральних явищ до кінця 1-го тижня може значно зменшуватись, а поява діареї зазвичай супроводжується повторним підвищенням температури тіла та інтоксикацією. Дані автори вважають, що РВІ протікає у виді двох хвиль – респіраторної і кишкової [201, 202].

Гастроінтестинальна форма по типу гастриту виявляється у 3-5% дітей, переважно старше 3-х років. При цьому відзначаються всі основні ознаки захворювання, за виключенням діареї. Виділення ротавірусного антигену в калі і діагностичні титри антитіл до ротавірусного антигену у сироватці крові в динаміці з наростанням в 2-4 рази підтверджують діагноз [151].

Часті і тривалі випорожнення та блювота сприяють розвитку ексікозу різного ступеню вираженості та порушенню електролітного балансу. Виражені випадки зневоднення зустрічаються з частотою 0,3% від загальної кількості випадків РВІ, проте втрата електролітів, особливо гіпокаліємія, зустрічається значно частіше [59]. Втрата рідини і електролітів призводить до зневоднення, що проявляється різкою спрагою, сухістю слизових оболонок, верхніх дихальних шляхів та язика. Ступінь зневоднення у дітей визначає важкість перебігу захворювання [57, 58, 59].

Особливостями клінічних проявів гострих кишкових інфекцій ротавірусної етіології у дітей раннього віку є достовірно вища важкість захворювання: більша частка дітей, які мали зневоднення II ст. (26,69% порівняно зі 18,27% серед дітей, в яких захворювання було спричинено іншими збудниками), а також, вища ймовірність блювоти – 92,79% порівняно з 85,23%, помірної та високої гарячки 42,60% порівняно з 54,82% та 37,27% порівняно з 17,34% відповідно [190].

У переважної більшості дітей на початку захворювання спостерігається синдром загальної інтоксикації з погіршенням загального стану, слабкістю, млявістю, зниженням тону м'язів або підвищеним збудженням із тремором кінцівок, зниженням фізіологічних рефлексів, розвитком блідості шкірних покривів, появою «мармурового» малюнку шкіри у дітей першого року життя, приглушенням серцевих тонів, систолічним шумом, відмовою від їжі. Тривалість проявів інтоксикації складає від 6-7 (у 48,7%) до 10 днів (у 37,3%). У 14% дітей вони можуть тривати понад 2 тижні [198, 199].

Ротавірусна інфекція нерідко супроводжується помірними симптомами респіраторного захворювання, проте здатність ротавірусів до розмноження в слизовій дихальних шляхів сумнівна. При цьому у 24% дітей, з підтвердженою РВІ респіраторні симптоми з'являлися раніше гастроінтестинальних [113].

Свідченням ураження печінки при РВІ є не тільки підвищення активності печінкових ферментів в плазмі крові, але і виявлення вірусу і його активна реплікація в тканині печінки [114, 115]. Можливість ураження ЦНС при ротавірусному гастроентериті підтверджена виявленням РНК вірусу в спинномозковій рідині методом ПЛР [116]. При цьому РНК вірусу, виділеного з фекалій і спинномозкової рідини дітей, була ідентична РНК вірусів, що виявляли в ШКТ [117].

Є одиничні повідомлення про виявлення ротавірусів при деяких інших захворюваннях: синдромі раптової дитячої смерті, синдромі Рейє, енцефаліті, серозному менінгіті, пневмонії, раповій екзантемі, хворобі Кавасакі, некротичному ентероколіті, інвагінації кишечника, геморагічному васкуліті, гемолітико-уремічному синдромі, ДВС-синдромі, хворобі Крона [118, 119, 120, 121, 122]. Вважають, що етіологічної ролі в цих захворюваннях ротавіруси не відіграють і супроводжують їх випадково, але враховуючи наведені вище дані, можна сказати, що парадигма РВІ як локалізованого, обмеженого тільки ураженням слизової оболонки тонкого кишечника, захворювання вимагає переоцінки з урахуванням можливості її генералізованого перебігу, а також формування позакишкових вогнищ.

5. Імунорегуляторні механізми розвитку ротавірусної інфекції

Сучасні досягнення в області вивчення імунорегуляторних механізмів інфекційного процесу показали, що основну роль в активації і регуляції процесів імунної відповіді, що визначають важкість і тривалість захворювання, відіграють цитокіни [155, 156, 159]. За даними [60, 63], у хворих на РВІ реєструється гіперцитокінемія з дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів.

Після перенесеної РВІ у людини виникає імунітет до ротавірусу. Як клінічно виражена, так і безсимптомна РВІ супроводжується утворенням специфічних антитіл, котрі виявляються в різних біологічних рідинах і секретах організму. Зокрема, після інфекції в сироватці крові і у вмісті шлунково-кишкового тракту виявляються антитіла, що захищають від розвитку маніфестації діареї при повторному інфікуванні ротавірусом [7, 24]. Вирішальну роль у формуванні імунітету до ротавірусів відіграють інтестинальні IgA-антитіла і сироваткові IgG-антитіла [4, 25].

В перші дні захворювання в крові з'являються IgM-антитіла, титр яких поступово збільшується, досягаючи найбільших значень на 10-14 день від початку захворювання, через 6-10 тижнів вони вже не виявляються. Пізні антитіла класу IgG з'являються в крові наприкінці 1 тижня хвороби, титр їх сягає максимальних значень через 3-4 тижні і, потім

поступово знижуючись, зберігається впродовж 40 тижнів і більше. Враховуючи динаміку антитіло утворення, для серологічної діагностики РВІ сироватку крові відбирають двічі: в гострий період та в період реконвалесценції (через 2-3 тижні від початку захворювання) [53].

Секреторні антитіла класу IgA з'являються через 2 тижні після початку захворювання, досягають піку через кілька тижнів і в подальшому їх рівень поступово знижується. Секреторні IgA генеруються місцево на поверхні епітеліальних клітин [53].

Антитіла IgM та IgG нейтралізують вірус в крові, а IgA антитіла – при попаданні вірусу на слизові оболонки. При повторній РВІ в крові практично одночасно з'являються імуноглобуліни усіх трьох класів, що є діагностичним критерієм відмінності між первинною інфекцією та реінфікуванням [53].

Аналіз цитокинового профілю у хворих на РВІ в гострий період хвороби виявив достовірне підвищення рівня прозапального цитокину IFN γ як у місці «вхідних воріт» інфекції, так і на системному рівні, незалежно від тяжкості захворювання [157]. Активація Th1-лімфоцитів, секретуючих IFN γ та інші прозапальні цитокіни, супроводжується підвищенням активності макрофагів, стимуляцією фагоцитозу, внутріклітинного кілінгу, антигенпрезентуючої функції моноцитів і синтезу молекул адгезії [158].

Одночасно у всіх хворих спостерігали активацію маркерів Th2-типу імунної відповіді [157]. Так, рівень IL-10, природного антагоніста IFN γ , підвищувався в 2-12 разів порівняно з показниками, зареєстрованими у здорових дітей. Вважають, що виявлений протизапальний ефект направлений на запобігання ушкоджувальній дії надмірної клітинної відповіді. Відзначалась залежність між збільшенням рівня IL-10 і тяжкістю перебігу РВІ: при легкій формі захворювання відношення IFN γ /IL-10 в сироватці крові і в копрофільтраті хворих залишалось збалансованим і не відрізнялося від показників здорових дітей. При середньоважкій, а особливо, при важкій формі хвороби даний показник знижувався, що свідчило про наростання пріоритету Th2 імунної відповіді. Припускають, це пов'язано з феноменом деструктивної адсорбції, при якій відбувається осідання ротавірусів на бактерійну клітину [31].

В останні роки було доведено, що IL-12 є ключовим цитокином в посиленні клітинно-опосередкованої імунної відповіді та ініціації ефективного противірусного захисту [160]. Виявлено [157], що легка форма РВІ супроводжувалась підвищенням секреції фракцій IL-12 у місці локальної запальної реакції, тоді як на системному рівні продукція IL-12 контролювалася альтернативною субпопуляцією макрофагів Th2, продукуючих IL-10. Така спрямованість цитокинового профілю характерна для самолімітуючого перебігу інфекції, при якому розмноження патогенних збудників ефективно контролюється імунною системою [160]. При середньоважкій і важкій формах РВІ у дітей спостерігалася явна гіперпродукція IL-12 локально і в сироватці крові. На ранніх етапах хвороби даний феномен, як вважають, має протективний ефект, опосередкований IFN γ -залежними механізмами: посиленою продукцією NO і Т-клітинною інфільтрацією, посиленням експресії адгезивних молекул і продукції хемокинів [157, 158].

При дослідженні рівнів цитокинів в динаміці хвороби (7-10 день) у всіх хворих реєстрували зниження концентрації IFN γ у копрофільтраті і сироватці крові пропорційно зменшенню клінічних проявів інфекційного процесу. Значне зниження рівнів протизапального IL-10 спостерігали в копрофільтраті, тоді як на системному рівні навіть при легкій формі у хворих зберігалися підвищені значення, що свідчило про незавершеність імунопатологічних реакцій, не дивлячись на відсутність клінічних симптомів хвороби [157]. Ступінь активності інтерлейкіносинтезу в дебюті хвороби визначає виразність її клінічних проявів. Ураження ШКТ ротавірусної природи супроводжується підвищенням кількісного вмісту CD19⁺ лімфоцитів у крові хворих та зберіганням на фізіологічному рівні кількісних показників CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺ та імуноглобулінів основних класів [186].

У ряді досліджень показано, що вже у початковому періоді захворювання РВІ у дітей виявляється дефіцит (до 2-3 ступеню вираженості) по Т-лімфоцитах (71,4%), Т-хелперах (46,4%), вмісту IgA і фагоцитарного показника [65, 66]. Аналогічні зміни показників

імунітету, що свідчать про пригнічення клітинної, головним чином Т-хелперної ланки, зниження активності фагоцитозу і резервних можливостей фагоцитарно-метаболическої активності нейтрофільних лейкоцитів в гострий період ГКІ отриманий і іншими авторами [67, 68]. Встановлено значне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів. Дефіцит фагоцитозу у понад 81,0% хворих корелює із слабкою системною продукцією IFN γ та IFN α , що обумовлене, як вважають, імуносупресивною дією вірусу в гострому періоді хвороби [165].

Отже, у хворих на кишкову ротавірусну інфекцію функціонування імунної системи проходить у режимі нормокompенсації [186]. При середньо-важких формах ротавірусної інфекції відбувається максимальне підвищення рівня ендogenous інтерферону у гострий період хвороби з подальшим зниженням його рівня до періоду реконвалесценції, при тяжких формах – низький рівень інтерферону підвищується у період реконвалесценції [178].

Проведені дослідження дозволили виявити різну спрямованість змін цитокінового профілю у дітей, хворих на РВІ, залежно від тяжкості захворювання. Легка і середньоважка форми РВІ у дітей характеризується домінуванням Th1-відповіді на ранніх етапах хвороби з обмеженням надмірної продукції прозапальних цитокінів до періоду ранньої реконвалесценції, що сприяє благополучному перебігу захворювання у більшості хворих. У хворих з важкою формою РВІ в перші дні хвороби спостерігається превалюючий Th1-тип диференціювання хелперної відповіді із зсувом балансу цитокінів у бік Th2 до періоду ранньої реконвалесценції, що уповільнює санацію вогнища запалення.

Таким чином, найбільш інформативними диференціально-діагностичними ознаками ураження шлунково-кишкового тракту ротавірусної етіології на ранніх етапах маніфестації патологического процесу є імунні показники [186, 187].

В постінфекційний період у 98,2 % реконвалесцентів ГКІ рееструються мікроекологічні порушення кишечника, клінічний характер яких визначається етіологією ГКІ та ступенем дисбіотичних порушень: персистуючий діарейний синдром (60 %) домінує після ГКІ ротавірусної етіології [179].

Імунітет після перенесеної РВІ є серотип-специфічним. Захисний потенціал перехресного імунітету залишається неясним, інфікування одним серотипом не запобігає захворюванню на ротавірусний гастроентерит з іншим серотипом [24, 25, 26]. При дослідженні особливостей формування імунітету до РВІ у 200 мексиканських дітей з народження до 2 років [26], з'ясували, що діти, котрі перенесли одну, дві або три ротавірусні інфекції, мали значно менший ризик захворювання і діареї в подальшому. Крім того, у разі повторного захворювання ротавірусний гастроентерит протікав значно легше, ніж первинна інфекція, і зазвичай був обумовлений ротавірусом іншого G-серотипу. Це дослідження дозволило зробити висновок, що антиротавірусний імунітет зростає з кожною перенесеною інфекцією, причому він ефективно запобігає розвитку важкої ротавірусної діареї в подальшому і у меншій мірі захищає від легкого або безсимптомного перебігу хвороби.

Імунітет до ротавірусів, що набувається в дитинстві є неповним, у зв'язку з чим дорослі можуть переносити гастроентерит неодноразово. Разом з тим, багато випадків ротавірусної інфекції у дорослих протікає безсимптомно або в дуже легкій формі. Найчастіше хворіють дорослі, які контактують з маленькими дітьми, часто мандрівники, або ті, хто має імунодефіцит. У ряді досліджень було продемонстровано, що ротавірусний гастроентерит у дорослих не має типової сезонності, як у дітей [16].

За даними [63], перебіг періоду реконвалесценції РВІ у дітей, залежить від ряду факторів (наявність поєднаної бактерійної флори, внутрішньолікарняна інфекція) і проявляється тривалими гастроінтестинальними дисфункціями у 12,2% хворих, астеновегетативним синдромом - у 10,2%, персистенцією ротавірусу - 5,1% реконвалесцентів. Зниження імунорезистентності організму після перенесеної РВІ супроводжується підвищенням інфекційної захворюваності у 46,9% хворих, схильністю до загострення або розвитку алергічних захворювань у 10,2% дітей.

6. Сучасні методи діагностики ротавірусної інфекції у дітей

Зазвичай діагностика ротавірусного гастроентериту ґрунтується на клінічній симптоматиці (тріада симптомів: діарея, блювота, лихоманка) з урахуванням віку хворого (у типових випадках від 6 до 24 місяців) і сезонності захворювання (холодні місяці в країнах з помірним кліматом). Підйом захворюваності починається в листопаді, досягаючи максимальних величин в січні-лютому (80-88% від загального числа госпіталізованих хворих) з подальшим зниженням до спорадичних випадків в літні місяці року [18, 65]. Оскільки ротавірусний гастроентерит має схожу клінічну картину з іншими інфекційними гастроентеритами, діагноз необхідно підтвердити лабораторними тестами.

У клінічному аналізі крові виявляється типова картина для ротавірусної інфекції: нормальний вміст лейкоцитів в крові при деякому збільшенні частки паличкоядерних нейтрофілів [30]. За даними [106], лейкоцитоз із зрушенням формули вліво був виявлений у 25% дітей з підтвердженою РВІ. У цих пацієнтів характеристики кишкового синдрому клінічно не відрізнялися від хворих з нормальним рівнем лейкоцитів: приблизно у 50% захворювання починалося з блювоти, до якої протягом 1-3 днів приєднувалася секреторна діарея. У решти хворих ці симптоми виникали синхронно або клініка обмежувалася тільки діареєю.

У 20% дітей з верифікованою РВІ, особливо на початку захворювання, виявляється лейкоцитоз в діапазоні від 12 до 35×10^9 /л, який в більшості випадків не пов'язаний з наявністю вогнища бактеріальної інфекції. Згідно дослідженню [106], надійним диференціально-діагностичним маркером інфекційного процесу є підвищення сироваткового рівня С-реактивного білка (СРБ). У 5 з 15 хворих з ротавірусною діареєю разом з лейкоцитозом було визначено чітке вогнище бактерійного запалення: інфекція сечовивідних шляхів, гострий середній отит, гострий фарингіт, гайморит. У цих дітей рівень СРБ становив в середньому 83,8 міліграм/л (мінімум 50,2; максимум 145,0; норма - до 8 міліграма/л). Ці факти говорять про те, що сама по собі РВІ здатна супроводжуватися лейкоцитозом на початку хвороби з швидкою нормалізацією числа лейкоцитів в крові. Діагностичне значення має виявлення підвищення сироваткового рівня СРБ, що свідчить про наявність бактерійного вогнища у дітей з лейкоцитозом. У дітей з ротавірусною діареєю, що супроводжується лейкоцитозом, нормальний сироватковий рівень СРБ дозволяє відмовитися від введення антибіотиків; про що свідчать і дані зарубіжних дослідників [105].

Сучасна лабораторна діагностика РВІ базується на трьох принципах:

- безпосереднє дослідження клінічного матеріалу за допомогою методів експрес – діагностики на наявність маркерів РВІ: ротавірусів, їх антигенів та вірусної РНК;
- виділення ротавірусів із клінічного матеріалу та їх ідентифікація;
- серологічна діагностика, що здійснюється з метою визначення 4-х разового приросту титрів специфічних протиротавірусних антитіл.

У зв'язку з цим всі відомі методи лабораторних досліджень умовно можна розділити на три групи: експресні, вірусологічні та серологічні [9, 177].

До методів експрес – діагностики належить імунохроматографічний аналіз [9, 32]. З його допомогою можливе виявлення ротавірусних антигенів при їх концентрації у фекаліях 50 нг/мл. Чутливість цього методу в 10 разів перевищує таку для латекс-аглотинації у порівнянні з імуноферментним аналізом. У спеціальних дослідженнях чутливість імунохроматографічного методу склала 100%, а специфічність - 98% [49].

Вірусологічні методи застосовуються для виділення та типування виділених ротавірусів в культурі клітин у присутності трипсину. Проте, в умовах практичної вірусологічної лабораторії, вони мають обмежене застосування у зв'язку з великими труднощами при культивуванні ротавірусу людини, їх значною тривалістю (на постановку витрачається майже місяць) та високою вартістю досліджень [9, 177].

Традиційно уживані раніше методи серологічної діагностики з метою визначення 4-х разового приросту титрів специфічних протиротавірусних антитіл (реакція нейтралізації, реакція гальмування непрямой гемаглютинації) мають сьогодні значення лише для ретроспективного аналізу захворювання. Деякі серологічні реакції, такі як гальмування гемаглютинації та реакція зв'язування комплексу, відійшли у минуле та практично не застосовуються [176, 177].

Особливе місце у діагностиці РВІ в умовах практичної вірусологічної лабораторії посідає імуноферментний аналіз. Він ґрунтується на застосуванні зв'язаних з ферментом специфічних антитіл або антигенів. Це імунохімічний аналіз, в якому використовують імунологічну реакцію для виявлення та кількісного визначення вірусних антигенів або специфічних антитіл при утворенні комплексу «антиген-антитіло» з одним з відомих компонентів [92, 93, 177].

ПЛР-діагностика використовується для виявлення ротавірусів поки недостатньо широко, переважно в наукових дослідженнях, що пов'язане з високою вартістю спеціального устаткування. Разом з тим, чутливість ПЛР-діагностики висока, метод дозволяє виявляти різні антигени ротавірусів. Проте існують дослідження, які доводять, при використанні ПЛР позитивні результати мають до 18% клінічно здорових людей, у зв'язку з чим на практиці оптимальним методом діагностики вважається імуноферментний аналіз [33].

7. Лікування ротавірусної інфекції у дітей

Загально визнано, що від своєчасності і адекватності терапії, що проводиться при гострих кишкових інфекціях, залежать тривалість захворювання і його результати. Побудова програми лікування РВІ повинна враховувати важкість, фазу і клінічну форму хвороби, вік дитини і стан макроорганізму до моменту захворювання [123].

Терапія ГКІ у дітей має 4 складові: дієтотерапія, оральна регідратаційна терапія, ентеросорбенти, пробіотики, допоміжна терапія. Антибактеріальна терапія при ГКІ проводиться лише при наявності чітких показів.

Під час перебігу ГКІ, зокрема РВІ відбувається ураження травної системи, яка відповідає за поглинання, перетравлення та засвоєння нутрієнтів. При проведенні лікувального харчування при ГКІ необхідно, з одного боку, забезпечувати організм достатньою кількістю енергетичних та пластичних поживних речовин, а з іншого намагатися якомога менше навантажувати ферментативні системи пристінкового травлення ШКТ [266].

Загальні принципи харчування при РВІ не відрізняються від основних постулатів при ГКІ іншої етіології, але існує ряд принципових моментів. Встановлений чіткий позитивний ефект використання адаптованих сумішей з пробіотиками, які благоприємно впливають на функціональний стан і мікробіоценоз кишечника [127]. Використання таких сумішей, а також пробіотичних продуктів, які містять *L. casei*, у дітей старше трьох років життя, здатне запобігти розвитку РВІ, понизити ризик нашарування вторинної вірусно-бактеріальної флори і підвищити резистентність організму до різних зовнішніх факторів [128].

При вірусному гастроентериті у дітей у віці до 1 року при відсутності можливості природного вигодовування патогенетично обґрунтованим видом лікувального харчування є використання безлактозних або низьколактозних сумішей, які довели свою ефективність в комплексному лікуванні діарей [45, 46, 129, 130]. При цьому необхідно враховувати правило: не вводити новий прикорм в період виникнення діарей. Враховуючи високу частоту розвитку порушення порожнинного травлення, реактивних змін підшлункової залози, а також при важкому перебігу РВІ в дієтотерапії дітей у віці до 1 року доцільне використання сумішей, що містять середньоланцюгові тригліцериди [128].

Набір продуктів для дітей після 1 року по складу і кількості харчових речовин повинен відповідати ферментативним можливостям патологічно зміненої тонкої кишки. У гострий

період діареї використовується механічно протерта їжа з виключенням харчових продуктів, підсилюючих моторно-евакуаторну і секреторну функції кишечника (цільне молоко, овочі, фрукти, бульйони і випічка) [103].

Можна рекомендувати спеціально розроблені лікувальні харчові суміші, наприклад Humana HN та Humana HN+МСТ, що добре поєднують в собі властивості сольових розчинів і дієтичного харчування, а також сприяють розвитку біфідобактерій.

До складу Humana HN та Humana HN+МСТ входить банановий пектин, що має адсорбційні властивості, здатен зв'язувати надлишок води в кишечнику і зменшувати її втрати при діареї. Приємний на смак продукт Humana HN містить підвищену кількість білків (в основному казеїнів), що зменшують перистальтику при діареї. Вуглеводи у суміші представлені в основному декстринами, що легко засвоюються та сприяють розвитку біфідофлори в кишечнику.

Харчова суміш Humana HN+МСТ додатково містить незначну кількість лактози та жирів (в основному тригліцеридів), що легко всмоктуються в кишечнику без участі панкреатичної ліпази і жовчних кислот. Суміші Humana додатково збагачені такими мікроелементами, як залізо і цинк. Вони компенсують втрати цих мікроелементів при діареї, попереджають розвиток ацидозу і можуть бути рекомендовані для харчування дітей з ГКІ та РВІ будь-якого віку, починаючи з перших місяців життя [177].

Суміші з пробіотиками містять біфідо або лактобактерії. Вважається, що використання цих сумішей сприяє кращому формуванню нормальної мікрофлори кишечника. Суміш NAN кисломолочний містить біфідобактерії та термофільні стрептококи, суміш NAN 2 – біфідобактерії.

Єдиними сумішами, які містять лактобактерії та можуть бути призначені вже з перших днів життя, є молочні суміші HiPP з пробіотиками.

Безлактозні суміші є основними для вигодовування дітей при лактазній недостатності, у тому числі, яка виникає під час кишкових інфекцій, оскільки засвоєння лактози при ГКІ завжди погіршується. Прикладом безлактозної суміші може бути NAN безлактозний. До сумішей, які не містять лактозу, відносяться і всі соєві суміші [266].

В проведеному дослідженні ефективності застосування суміші «NAN Кисломолочний 1 та 2» в комплексному лікуванні дітей першого року життя, хворих на ГКІ, суттєво покращувався функціональний стан травного тракту, швидко зникали симптоми інтоксикації, явища метеоризму, діарейний та диспептичний синдроми. Нормалізувалися кількісний та якісний склад кишкового мікробіоценозу, а також санація макроорганізму від патогенної та умовно-патогенної мікрофлори. Результати дослідження дозволяють рекомендувати дієтотерапію сумішами «NAN Кисломолочний 1 та 2» у дітей раннього віку, хворих на ГКІ [267].

Лікування ротавірусного гастроентериту симптоматичне. Не дивлячись на масивну загибель ентероцитів при РВІ, зазвичай достатнім для одужання буває проведення адекватної регідратації хворого. Саме зневоднення є найбільш серйозним симптомом хвороби. При відсутності лікування дегідратація може стати загрозливою для життя дитини. Таким чином, принцип лікування можна виразити простою формулою: лікування ротавірусного гастроентериту = лікування дегідратації [134, 136].

Діти раннього віку мають підвищений ризик швидкого розвитку важкої дегідратації у зв'язку з більшою відносною потребою в рідині (діти першого року життя повинні отримувати не менше 130 мл/кг рідини на добу), вищим рівнем метаболізму, меншими резервами рідини, а також залежністю споживання рідини від інших людей [135].

У всьому світі стандартом лікування гострої ротавірусної діареї є проведення оральної регідратаційної терапії [13, 29, 34, 35]. Принципи регідратаційної терапії в переглянутому варіанті запропоновані ВООЗ в 2001 р. [94, 95]. У відповідності з ними оральна регідратація показана при екзикозі I-II ступеня, при екзикозі III ступеня вона використовується додатково до внутрішньовенної, як тільки стан дитини дозволяє приймати рідину всередину [45, 47].

Своєчасна й адекватна регідраційна терапія є першочерговою і найбільш важливою ланкою у лікуванні ГКІ, як секреторних, так і інвазивних. Раннє застосування адекватної регідраційної терапії є головною умовою швидкого й успішного лікування. Регідраційна терапія проводиться з урахуванням тяжкості зневоднення організму дитини.

При проведенні регідраційної терапії перевагу необхідно віддавати оральній регідрації. Оральна регідрація є високоефективним, простим, доступним у домашніх умовах і недорогим методом. Необхідно підкреслити, що оральна регідрація найбільш ефективна при її застосуванні з перших годин від початку захворювання. Проведення оральної регідрації при ГКІ повинно бути першим лікувальним заходом у домашніх умовах при перших симптомах захворювання. Раннє призначення оральних розчинів дозволяє у більшій частині дітей ефективно лікувати їх вдома, знизити відсоток госпіталізованих хворих, попередити розвиток тяжких форм ексікозу. Протипоказань для проведення оральної регідрації не існує [259].

Виділяють чотири покоління розчинів для проведення оральної регідрації. Перше покоління – розчин, який до 2004 року рекомендувала ВООЗ для оральної регідрації. Цей розчин був створений для регідрації при холері. Він виявився занадто концентрованим (осмолярність 311 мосмоль/л). Друге покоління («Регідрон») містить менше глюкози, буфер цитратний, осмолярність 260 мосмоль/л. Третє покоління – розчини зі зниженою осмолярністю (245 мосмоль/л). Їх склад найбільшим чином відповідає складу випорожнень при діарей у дітей. Четверте покоління – розчини, які містять додаткові речовини, які покращують засвоєння, сприяють більш легкому перебігу ГКІ. До цієї групи належить «Морквяно-рисовий відвар» HiPP ORS 200 [266].

Сучасні комплексні регідраційні розчини (Морквяно-рисовий відвар HiPP «ORS 200», «Гастроліт», «Регідрон», «Глюкосолан» та ін.) дозволяють добитися найбільш високої ефективності при корекції зневоднення помірного ступеню у дітей практично будь-якого віку [137]. Оскільки вуглеводи (глюкоза, сахароза, амілопектин у складі рисового відвару) підсилюють абсорбцію калію і натрію в тонкій кишці, прискорюючи відновлення водно-електролітного балансу, використання глюкозо-сольових розчинів для оральної регідрації є фізіологічно обґрунтованим.

Для проведення оральної регідрації давно з успіхом використовуються також розчини, що містять полімерні вуглеводи (рисовий слиз, крохмаль, декстринмальтоза): «ORS 200 Морквяно-рисовий відвар», «Морквяний суп Моро». Додаванням в оральний регідраційний розчин рисового відвару можна підвищити його калорійність, не підвищуючи при цьому осмолярності розчину [208]. За даними [172], застосування «ORS 200» на практиці виявляється ефективнішим, ніж використання загальноприйнятих глюкозо-сольових розчинів (регідрон, цитраглюкосолан та ін.). Зокрема, це виявлялося скороченням частоти випорожнень, запобігаючи, таким чином, розвитку важких форм зневоднення. В дослідженні [173] показано, що електролітний склад морквяно-рисового відвару HiPP «ORS 200» є оптимальним для ферментативної (бактерицидної) активності лізоциму травних секретів, величина якої відіграє значну роль в захисті слизової оболонки шлунку від дії екзогенних та ендогенних факторів агресії. Так, в групі дітей, які отримували HiPP «ORS 200», відмічалось зменшення кількості дітей з II ступенем дисбіозу при одночасному збільшенні дітей без явищ дисбіозу кишечника [173, 174].

В останні роки при лікуванні РВІ регідраційну терапію доповнюють ентеральною сорбцією, використовуючи ентеросорбенти, наприклад Аеросил Полісорб, а також Смекту, Ентеросгель.

Ефективним протидіарейним засобом, що дозволений до застосування в останні роки для лікування вірусних гастроентеритів вважають діоктаедричний смектит (Смекта, Іпсен, Франція). Крім прямого сорбційного ефекту, смектит здатний проникати в муциновий шар слизової оболонки кишечника, і сприяти збільшенню продукції слизу, взаємодіючи з глікокаліксом [131].

В ході досліджень *in vitro* був виявлений вплив цього препарату на механізм реплікації ротавірусів. Було встановлено, що діоктаедричний смектит ефективно обмежує проникнення ротавірусів через захисний слизовий бар'єр кишечника тварин, а також володіє високою зв'язуючою здатністю відносно ротавірусів - до 90% вірусних частинок видаляється при мінімальній концентрації сорбенту в перші хвилини після їх контакту [132]. Не менш важливими є і властивість препарату фіксувати і виводити з кишечника неперетравлені вуглеводи, що відіграють ключову роль в патогенезі ротавірусної діареї, збільшуючи ензиматичну активність глікокалікса та зменшуючи втрату електролітів з випорожненнями. У зв'язку з таким широким спектром дії Смекта є одночасно і етіотропним і патогенетичним препаратом для лікування РВІ [133].

Етіотропне лікування РВІ залишається невирішеною проблемою. Терапія будується в основному за патогенетичним принципом на основі патофізіологічних уявлень про механізм розвитку діареї, при цьому як препарати неспецифічної етіотропної і патогенетичної терапії використовуються ентеросорбенти, пробіотики, а також препарати, що володіють противірусною і імунокоригуючою дією (кіпферон, гепон, α_2 -інтерферон та ін.) [65].

Значущою в період репарації є своєчасна корекція порушень складу мікрофлори кишечника, яка ресструється у 95-97% хворих на ГКІ. Для цього в період репарації також використовують еубіотики – про- і пребіотичні препарати [140, 141, 142].

На думку різних авторів пробіотики мають перевагу перед іншими препаратами у зв'язку з широким спектром дії, що включає імунобіологічний ефект, активацію антиендотоксинової ланки захисту, підвищення неспецифічної резистентності організму, стимуляцію функціональної діяльності ШКТ [161]. Останнім часом широко застосовуються пробіотики, що містять в своєму складі лактобацили GG (*L. ghamnosus*). В численних дослідженнях доведено, що лактобацили беруть участь в активації синтезу лізоциму, комплементу, пропердину, фагоцитозу, в стимуляції синтезу секреторного імунoglobulinу А, цитокінів (інтерферонів і інтерлейкінів) [162, 163, 164].

Лактобацили GG мають істотні відмінності в здатності індукувати секрецію цитокінів, служать могутнім стимулятором продукції ІЛ6, ІЛ10, ІЛ12, ФНО α і експресують маркери дозрівання. Застосування кисломолочних продуктів або пробіотиків, що містять лактобацили GG, викликає стимуляцію продукції ІFN γ мононуклеарними клітинами периферичної крові. ІFN γ посилює захоплення антигенів в пейсерових бляшках, в результаті чого індукуються ІgА-синтезуючі клітини і підвищується продукція ІgА. Вважають, що лактобацили GG володіють не тільки місцевим, але і системним протизапальним ефектом. Доказом їх системної протизапальної активності є зменшення концентрації запальних цитокінів і підвищення рівня регуляторного цитокіну - трансформуючого фактору росту (ТФР α). Цей універсальний механізм дії дозволяє використовувати їх для лікування як локальних, так і системних запальних процесів [161].

Результати дослідження ефективності імунобіологічної терапії ГКІ вірусної етіології, в тому числі і ротавірусної, з застосуванням комбінованого пробіотика «Бифіформ Малыш» показали [157], що на фоні його застосування скорочується тривалість діареї, інтоксикації, абдомінального синдрому в цілому на 0,4-0,8 дня. При прийомі препарату спостерігалась нормалізація випорожнень в більш ранні терміни (на 3-й день лікування у 36,4%, на 4-5-й день - у 63,6% дітей). Виявлений позитивний вплив пробіотика на показники клітинної ланки імунітету: достовірно підвищувався фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, рівень ІgА в крові. Рівень ІgМ зберігався підвищеним, проте достовірно нижче, ніж в контролі. Зазначене дозволяє зробити висновок про доцільність призначення препарату в комплексній терапії при вірусних діареях.

За даними [192] використання пробіотичного препарату Лацидофіл приводило до скорочення тривалості діарейного синдрому до 3,36 днів, порівняно зі 4,28 днями у дітей, які отримували лише регідратаційну терапію, а також, зменшення потреби в проведенні інфузійної терапії на другий та третій день до 10,96%, порівняно зі 28,77% та 4,10% порівняно зі 10,95% відповідно. Також, цей препарат попереджає перехід гострої діареї в

хронічну серед дітей перших п'яти років життя з ГКІ ротавірусної етіології, що спостерігається у 9,59% хворих за умови відсутності використання Лацидофілу.

Враховуючи відсутність етіотропних засобів лікування ротавірусної інфекції, було проведено дослідження [190, 191] ефективності засобів, які мають патогенетичний вплив на перебіг кишкових інфекцій. Нині з'явився вітчизняний препарат імуноглобуліну для перорального введення – Триглобулін - полівалентний імунобіологічний препарат. Триглобулін призначали 30 дітям віком від 0 до 36 місяців, які мали клінічні прояви гострої секреторної діареї, в яких було підтверджено ротавірусну етіологію захворювання, по 1 дозі (0,3 г в 5 мл) 1 раз на добу протягом 5 днів. Використання Триглобуліну дозволило досягнути елімінації ротавірусів на шостий день від початку захворювання в 93,3% дітей, порівняно із 40% хворих, що отримували лише регідраційну терапію

За даними учених, призначення в гострій період захворювання індукторів інтерферону (ІФН) сприяє скороченню термінів клінічних проявів РВІ і швидкій санації макроорганізму від вірусу [211, 212, 213]. Противірусна дія рекомбінантних інтерферонів зумовлена здатністю пригнічувати транскрипцію вірусних РНК в інфікованих клітинах. Аналіз даних літератури [177, 214, 215, 216] щодо позитивного використання препаратів інтерферонового ряду при багатьох вірусних інфекціях та обнадійливі результати поодиноких спроб використання препаратів ІФН при РВІ переконливо свідчать про можливий позитивний ефект від інтерферонотерапії.

В роботі [175] наведено результати впливу рекомбінантного інтерферону на динаміку вмісту сироваткового інтерферону, що залежало як від етіології (ротавірусний гастроентерит, ротавірусно-бактерійний, бактерійний), так і від ступеню тяжкості ГКІ. При РВІ вплив був найбільший. Так, у хворих, які отримували Лаферон, при середньому ступені РВІ відзначено суттєве зниження рівня сироваткового інтерферону, а при тяжкому - його підвищення. У дітей, які отримували традиційне лікування, вміст інтерферону в сироватці крові протягом хвороби не змінювався. Зроблено висновок, що введення Лаферону дітям з ГКІ зумовлювало модулювальний вплив на інтерфероногенез. Призначення препарату пришвидшувало зникнення гарячки, інтоксикації, діареї, блювання, здугтя живота, запобігало приєднанню внутрішньолікарняної інфекції [175]. За даними [177], застосування Лаферону при РВІ дозволяє зменшити тривалість інтоксикації в 1,8 рази, шлунково-кишкових розладів - в 1,5 рази, діареї – в 1,4 рази, респіраторних розладів - в 1,8 рази, скорочує час перебування на стаціонарному лікуванні в 1,6 рази.

В дослідженні [69], при використанні рекомбінантних альфа-2-інтерферонів (реальдирону, реаферону, ентальферону) в лікуванні хворих на ротавірусну моно- і ротавірусно-бактеріальну ко-інфекцію, суттєво скорочувалась тривалість гострого періоду захворювання, вірусологічна санація підвищувалась з 45,16% (при традиційній терапії) до 82,0% випадків. Водночас мала місце нормалізація порушеного мікробіоценозу кишечника і імунологічних показників (вміст Т- і В-лімфоцитів, фагоцитарної активності нейтрофілів, здатність лімфоцитів до продукції γ -ІФН, стимуляція продукції секреторного ІgА в слині і копрофільтратах). Аналогічні результати клініко-імунологічної ефективності у дітей з вірусними діареями отримані і при використанні комбінованого препарату Кіпферону [70, 71].

Ці дані стали обґрунтуванням до призначення при ротавірусній інфекції у дітей противірусного препарату «Арбідол». Відомо, що крім противірусної активності у відношенні вірусів грипу А і В, арбідол нормалізує загальну кількість Т-лімфоцитів і Т-хелперів, стимулює фагоцитарну ланку імунітету, володіє антиоксидантною і інтерфероніндукуючою активністю. Наявність у Арбідолу імуномодулюючої активності і прямої противірусної дії, а також здатність стимулювати фагоцитоз, забезпечує його високу ефективність для профілактики і лікування РВІ [72, 73, 74].

В роботі [65], було проведено дослідження клінічної ефективності Арбідолу в комплексній терапії середньоважких форм РВІ у дітей 2-6 років. Додаткове призначення препарату до базисної терапії сприяло: скороченню середньої тривалості симптомів

токсикозу і інтоксикації (з $3,90 \pm 0,18$ дня до $2,88 \pm 0,13$ дня), тривалості блювоти, явищ метеоризму, больового і діарейного синдромів (з $4,85 \pm 0,25$ до $2,70 \pm 0,12$ дня); зникненню на 3-й день лікування у 85% хворих клінічних симптомів токсикозу і інтоксикації, в 65% випадків – одужання з нормалізацією частоти і характеру стулу, в той час як у групі порівняння ці симптоми на 3-й день лікування зникали лише у 30% і 15% хворих відповідно. Спостерігалось скорочення терміну елімінації ротавірусу з організму хворого (з $6,52 \pm 0,64$ дня до $3,22 \pm 0,27$ дня). Застосування Арбідолу сприяло санації від ротавірусу на 5-й день лікування в 70%, а на 7-й день у 95% випадків (у групі порівняння дані строки санації спостерігались в 15% і 35% випадків відповідно). Отримані результати дозволили авторам рекомендувати застосування Арбідолу в педіатричній практиці не тільки з лікувальною, а й профілактичною метою у вогнищах РВІ.

Важливим є питання про використання антибактеріальних засобів для лікування водянистих діарей. Очевидно, що при експрес-діагностиці ротавірусної діареї у дитини застосування антибіотиків недоцільне [97]. ВООЗ рекомендує відмову від антибактеріальної терапії будь-якої водянистої діареї (окрім холери), оскільки бактеріальні інфекції з такими проявами добре лікуються без антибіотиків [96]. Але у ряді країн все ще практикується використання антибіотиків, зокрема аміноглікозидів, можливо, у зв'язку з уявленнями про поєднання вірусної і бактерійної інфекції при діарейних захворюваннях у дітей [98, 99]. Так, у Франції, не дивлячись на те, що з 149 хворих гострим гастроентеритом у 94 дітей був ідентифікований ротавірусний гастроентерит, 10% цих хворих були призначені антибіотики [100]. За даними польських авторів, антибіотики з приводу вірусної діареї призначалися в 2000 р. вдвічі частіше (61,7%), ніж у разі діареї бактерійної етіології (29,8%) [101].

8. Профілактика розвитку ротавірусної інфекції

Запобігання ротавірусному гастроентериту неможливе у зв'язку з високою поширеністю інфекції, а також можливістю інфікування різними серотипами ротавірусів. Враховуючи широку поширеність інфекції, велику кількість серотипів і генотипів ротавірусів, мова йде не про ерадикацію інфекції, а, перш за все, про попередження важких її форм у дітей раннього віку. Таким чином, цілями вакцинопрофілактики є: збільшення рівня природного імунітету до РВІ; запобігання середньотяжких і тяжких форм РВГ у дітей перших років життя; зниження медико-соціального і економічного тягаря хвороби в розвинених країнах (потреба в екстреній медичній допомозі, госпіталізації); зниження смертності від РВІ в країнах, що розвиваються [36, 37, 38, 39].

Вакцинопрофілактика ротавірусного гастроентериту стала можливою з 2006 р. У 2006 р. моновалентна жива атенуйована людська вакцина була зареєстрована більш ніж в 70 країнах Латинської Америки, Африки, Азії і в країнах Європейського союзу. В наш час в різних країнах світу зареєстровані і використовуються дві ротавірусні вакцини: моновалентна жива атенуйована людська вакцина (Rotarix, HRV) і п'ятивалентна реасортантна ротавірусна вакцина (Rotateq, PRV).

Людська ротавірусна атенуйована моновалентна вакцина містить ослаблений штам ротавірусу. Вона була створена на основі найбільш поширеного в США серотипу ротавірусу G1P [8]. Вакцина Rotarix сприяє виробленню нейтралізуючих антитіл до епітопів G1, G3, G4 і G9 серотипам ротавірусів і не захищає від серотипу G2. Вакцинація проводиться двократним введенням оральної дози дітям 6 і 10 тижнів життя. Вакцинний штам реплікується в тонкій кишці, так само як і природний ротавірусний штам. Більше 50% реципієнтів виділяють його в навколишнє середовище після отримання першої дози вакцини.

Клінічна ефективність вакцини Rotarix була доведена у дослідженні, що включало більше 30 000 дітей як реципієнтів вакцини, і склала 85% у відношенні наступного розвитку важкого ротавірусного гастроентериту [166, 167]. Був відмічений високий протективний ефект вакцини по відношенню до серотипу G1 (91%), до серотипу G3, G4 і G9 (87,3% разом

для всіх серотипів), і низький захист від серотипу G2 (41%). Зниження ризику госпіталізацій з приводу РВГ в групі реципієнтів склало 85% [168].

П'ятивалентна ротавірусна вакцина Rotateq є живою оральною вакциною, створеною з використанням техніки Едварда Дженнера, і містить мультивалентні реасортні штами людського і бичачого ротавірусів. Ця вакцина несе в собі компоненти G1, G2, G3, G4 і P1A серотипів ротавірусів, які є найбільш поширеними у всьому світі.

Вакцинні штами володіють високою імуногенністю, але не інвазивні для людини. Вакцинація проводиться трьома оральними дозами у віці 2, 4 і 6 місяців з мінімальним інтервалом в 4 тижні. Вивчена і доведена хороша сумісність цієї вакцини з імунізацією всіма існуючими календарними вакцинами для дітей перших місяців життя за винятком оральної поліомієлітної вакцини [40]. В даний час проводиться велике багатоцентрове дослідження по сумісному використанню п'ятивалентної оральної ротавірусної вакцини і оральної поліомієлітної вакцини [43, 44].

Вакцинація передбачає введення per os трьох доз дітям у віці 2, 4 і 6 місяців. Перша доза вакцини повинна бути проведена в період між 6 і 12 тижнями життя. Вакцинація повинна бути завершена до 32 тижня життя (у пізніші терміни вакцинація не досліджувалась і не рекомендується). Мінімальний інтервал між введенням доз вакцини складає 4 тижні. Ефективність Rotateq доведена для недоношених дітей (менше 37 тижнів гестації), які знаходяться в стабільному стані.

Після вакцинації ризик розвитку РВІ знизився на 74%, а ризик розвитку важкого гастроентериту - на 98%. Вакцинація показала високу ефективність у відношенні зниженні числа госпіталізацій з приводу РВГ, викликаного серотипами G1 (95%), G3 (93%), G4 (89%) і G9 (100%). Після вакцинації Rotateq ризик госпіталізації з приводу тяжкого РВІ в цілому знижується на 96%, потреба в екстреній медичній допомозі – на 94%, потреба у зверненні до лікаря зменшується на 86% і кількість втрачених робочих днів - на 87% [169, 170, 171].

Отже, як моновалентна атенуйована, так і п'ятивалентна реасортантна ротавірусні вакцини показали високу ефективність і безпеку в багатоцентрових плацебоконтрольованих дослідженнях. В наш час ведуться роботи із створення інактивованих і субодиничних вакцин. Передбачають значне зниження числа важких форм ротавірусних гастроентеритів при впровадженні вакцинації в педіатричну практику [41, 42].

У зв'язку з високою поширеністю ротавірусної інфекції серед дітей перших п'яти років життя (77,09% госпіталізацій хворих з проявами гострих кишкових інфекцій упродовж зимових та весняних місяців) вважають доцільним запровадження щеплень проти неї в Україні [190].

Таким чином, ротавірусний гастроентерит переносить практично кожна дитина молодшого віку, багато дітей захворюють ним неодноразово. Перебіг хвороби у дітей перших років життя найчастіше ускладнюється розвитком дегідратації і вимагає інтенсивного лікування ексікозу. Стандартом лікування ротавірусної інфекції є проведення оральної регідратації, яка в більшості випадків сприяє швидкому поліпшенню стану дітей. Разом з тим, сьогодні, згідно з метафорою експертів ВООЗ, «кращим розчином» для попередження важкої ротавірусної діареї повинна стати ротавірусна вакцина. В даний час в різних країнах світу зареєстровано дві вакцини, що показали високу ефективність і безпеку в клінічних дослідженнях. Застосування цих вакцин сприятиме значущому зниженню важких форм ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, госпіталізацій і смертності від ротавірусного гастроентериту [209].

Тестовий контроль знань

1. Вкажіть збудник ротавірусу:
 - А палички
 - В стрептококи
 - С хламідії
 - Д віруси
 - Е рикетсії

2. З чого складається ротавірус?
 - А 6 структурних та 5 неструктурних білків, двохспірально РНК
 - В 6 структурних та 5 неструктурних білків, двохспірально ДНК
 - С 8 структурних та 4 неструктурних білків, двохспірально РНК
 - Д 6 структурних та 5 неструктурних білків, односпірально ДНК
 - Е 10 структурних та 3 неструктурних білків, односпірально РНК

3. Вкажіть джерело інфекції ротавірусу:
 - А носій
 - В хвора людина
 - С реконвалесцент
 - Д хвора тварина
 - Е хворий гризун

4. Вкажіть шлях передачі при РВІ:
 - А фекально – оральний
 - В повітряно – краплинний
 - С контактно – побутовий
 - Д трансмісивний
 - Е вертикальний

5. Яка середня тривалість інкубаційного періоду при РВІ?
 - А 1 – 10 годин
 - В 10 – 14 днів
 - С 15 – 21 день
 - Д від 12-24 годин до 7 днів
 - Е більше 21 дня

6. Який провідний синдром у клінічній картині РВІ?
 - А геморагічний
 - В диспептичний
 - С інтоксикаційний, катаральний
 - Д менінгеальний
 - Е дихальної недостатності

7. Тріада яких основних симптомів характерна для РВІ?
 - А нежить, утруднене носове дихання
 - В сухий чи вологий кашель
 - С зниження апетиту
 - Д загальна слабкість
 - Е діарея, блювота, лихоманка (DFV-синдром)

8. Який орган – мішень характерний для ротавірусу?

- А тонкий кишечник
- В товстий кишечник
- С печінка, селезінка
- Д головний мозок
- Е кісткова тканина

9. Терапія РВІ має 4 складові:

- А дієтотерапія
- В оральна (парентеральна) регідратаційна терапія
- С ентеросорбенти
- Д пробіотики
- Е допоміжна терапія

10. Назвіть засоби специфічної профілактики РВІ:

- А озельтамівір
- В мефенамінова кислота
- С екстракт елеутерококу
- Д вакцина Rotarix
- Е вакцина Rotateq

Еталони відповідей

1.	Д
2.	А
3.	В
4.	А, В, С
5.	Д
6.	В, С
7.	Е
8.	А
9.	А, В, С, Д, Е
10.	Д, Е

Список використаної літератури

1. The zoonotic potential of rotavirus / N. Cook, J. Bridger, K. Kendall [et al.] // *J. Infect.* – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 289–302.
2. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis / R. F. Bishop, G. P. Davidson, I. H. Holmes, B. J. Ruck // *Lancet.* – 1973. – Vol. 2, № 7841. – P. 1281–1283.
3. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children / W. J. Rodriguez, H. W. Kim, J. O. Arrobio [et al.] // *J. Pediatr.* – 1977. – Vol. 91, № 2. – P. 188–193.
4. Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis / R. F. Bishop, G. P. Davidson, I. H. Holmes, B. J. Ruck // *Lancet.* – 1974. – Vol. 1, № 7849. – P. 149–151.
5. Flewett T. H. Letter: Virus particles in gastroenteritis / T. H. Flewett, A. S. Bryden, H. Davies // *Lancet.* – 1973. – Vol. 2, № 7844. – P. 1497.
6. Wilhelmi I. Viruses causing gastroenteritis / I. Wilhelmi, E. Roman, A. Sánchez-Fauquier // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 247–262.
7. Fields virology / editors-in-chief : D. M. Knipe, P. M. Howley. – 4th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 3087 p.
8. Santos N. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine / N. Santos, Y. Hoshino // *Rev. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 29–56.
9. Ротавірусна інфекція: особливості лабораторної діагностики, клінічного перебігу та профілактики у новонароджених / І. В. Дзюблик, Є. Є. Шунько, О. О. Костенко [та ін.] // *Укр. мед. часопис.* – 2007. – 3. – С. 102–106.
10. Burden of rotavirus gastroenteritis in the Middle Eastern and North African pediatric population / H. Khoury, I. Ogilvie, A. C. El Khoury [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 9.
11. First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network / J. Bresee, Z. Y. Fang, B. Wang [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 988–995.
12. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children / U. D. Parashar, E. G. Hummelman, J. S. Bresee [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 565–5725.
13. Epidemiology of community-acquired rotavirus gastroenteritis in Fuenlabrada (Madrid) / M. J. Rivero, E. Román, M. I. García [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2011. – Vol. 29, № 6. – P. 432–434.
14. Arya S. C. Rotavirus gastroenteritis and strain diversity in Saudi Arabia. Current status and future prospects / S. C. Arya, N. Agarwal // *Saudi Med. J.* – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 1281.
15. Rotavirus and severe childhood diarrhea / U. D. Parashar, C. J. Gibson, J. S. Bresse, R. I. Glass // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 304–306.
16. Anderson E. J. Rotavirus infection in adults / E. J. Anderson, S. G. Weber // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 91–99.
17. Rotavirus / U. D. Parashar, J. S. Bresee, J. R. Gentsch, R. I. Glass // *Emerg. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 561–570.
18. Spatiotemporal dynamics of rotavirus disease in Europe: can climate or demographic variability explain the patterns observed / C. Atchison, M. Iturriza-Gómara, C. Tam, B. Lopman // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2010. – Vol. 29, № 6. – P. 566–568.
19. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency / M. A. Gilger, D. O. Matson, M. E. Conner [et al.] // *J. Pediatr.* – 1992. – Vol. 120, № 6. – P. 912–917.
20. Rotavirus surveillance worldwide – 2009 / *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2011. – Vol. 86, № 18. – P. 174–176.
21. Epidemiology and burden of rotavirus disease in Central Asia / R. Latipov, E. Utegenova, A. Kuatbayeva [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15, (7. – P. e464–e469.
22. Black R. E. Where and why are 10 million children dying every year? / R. E. Black, S. S. Morris, J. Bryce // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, № 9376. – P. 2226–2234.
23. Rotavirus vaccines: past, present, and future / R. I. Glass, J. S. Bresee, U. Parashar [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 844–847.
24. Jiang B. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview / B. Jiang, J. R. Gentsch, R. I. Glass // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, № 10. – P. 1351–1361.
25. Offit P. A. Immunologic determinants of protection against rotavirus disease / P. A. Offit // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* – 1994. – Vol. 185. – P. 229–254.
26. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections / F. R. Velázquez, D. O. Matson, J. J. Calva [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, № 14. – P. 1022–1028.
27. Ramig R. F. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection / R. F. Ramig // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 19. – P. 10213–10220.
28. Lundgren O. Pathogenesis of rotavirus diarrhea / O. Lundgren, L. Svensson // *Microbes. Infect.* – 2001. – Vol. 3, № 13. – P. 1145–1156.
29. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea / O. Lundgren, A. T. Peregrin, K. Persson [et al.] // *Science.* – 2000. – Vol. 287, № 5452. – P. 491–495.

30. Боковой А. Г. Ротавирусная инфекция у детей : учеб. пособие / А. Г. Боковой, Н. Б. Танина. – М. : МАКС Пресс, 2006. – 28 с.
31. Васильев Б. Я. Острые кишечные заболевания: Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б. Я. Васильев, Р. И. Васильева, Б. В. Лобзин. – СПб. : Лань, 2000. – 268 с.
32. Evaluation of the diagnostic reagents which detect rotavirus and adenovirus with the immunochromatographical method / T. Kojima, M. Arai, S. Sadamoto [et al.] // Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi. – 2000. – Vol. 11, № 2. – P. 93–98.
33. Optimum diagnostic assay and clinical specimen for routine rotavirus surveillance / L. J. Stockman, M. A. Staat, M. Holloway [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46, № 5. – P. 1842–1843.
34. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis // Pediatrics. – 1996. – Vol. 97, № 3. – P. 424–435.
35. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy / C. K. King, R. Glass, J. S. Bresee [et al.] // MMWR Recomm. Rep. – 2003. – Vol. 52, № RR-16. – P. 1–16.
36. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact / T. Braeckman, K. van Herck, M. Raes [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2011. – Vol. 30, № 1, suppl. – P. S21–S24.
37. Prevention of rotavirus gastroenteritis in infants and children: rotavirus vaccine safety, efficacy, and potential impact of vaccines / A. Chandran, S. Fitzwater, A. Zhen, M. Santosham // Biologics. – 2010. – Vol. 4. – P. 213–229.
38. Jiang B. Rotavirus vaccines for global use: what are the remaining issues and challenges? / B. Jiang, M. Patel, U. Parashar // Hum. Vaccin. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 425–427.
39. Global impact of rotavirus vaccines / J. E. Tate, M. M. Patel, A. D. Steele [et al.] // Expert Rev. Vaccines. – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 395–407.
40. Oral rotavirus vaccines: how well will they work where they are needed most? / M. Patel, A. L. Shane, U. D. Parashar [et al.] // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 200, suppl. 1. – P. S39–S48.
41. Patel M. M. Assessing the effectiveness and public health impact of rotavirus vaccines after introduction in immunization programs / M. M. Patel, U. D. Parashar // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 200, suppl. 1. – P. S291–S299.
42. Milne R. Should rotavirus vaccines be included in the national immunization program of a small developed country? / R. Milne, K. Grimwood // Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res. – 2009. – Vol. 9, № 5. – P. 401–404.
43. Co-administration study in South African infants of a live-attenuated oral human rotavirus vaccine (RIX4414) and poliovirus vaccines / A. D. Steele, B. de Vos, J. Tumbo [et al.] // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 39. – P. 6542–6548.
44. Concomitant use of the oral pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine and oral poliovirus vaccine / M. Ciarlet, R. Sani-Grosso, G. Yuan [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2008. – Vol. 27, № 10. – P. 874–880.
45. Куличенко Т. В. Ротавирусная инфекция у детей / Т. В. Куличенко // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 17–23.
46. Антоненко А. Н. Особенности и коррекция лактазной недостаточности при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста / А. Н. Антоненко, Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 15–18.
47. Клинико-патогенетические аспекты применения раствора для оральной регидратации (ORS-200) при острых кишечных инфекциях у детей / Л. Н. Мазанкова, Ю. Г. Мухина, Г. Г. Шеянов [и др.] // Вопросы современ/ педиатрии. – 2005. – № 1. – С. 20–24.
48. Малов В. А. Острые инфекционные диарейные заболевания / В. А. Малов, А. Н. Горобченко // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 6–8.
49. Незгода И. И. Опыт применения в педиатрической практике иммунохроматографического анализа для улучшения диагностики острых кишечных инфекций у детей / И. И. Незгода, Е. В. Боднарчук // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 31–33.
50. О состоянии заболеваемости острыми кишечными инфекциями // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2010. – № 7. – С. 47–50.
51. Особенности диетотерапии при острых кишечных инфекциях у детей грудного возраста / Р. Г. Ловердо, Е. З. Титрова, Р. Л. Раковская [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – № 1. – С. 75–78.
52. Самарин Д. В. Острые кишечные инфекции / Д. В. Самарин // Therapia. Укр. мед. вісник. – 2008. – № 7/8. – С. 9–16.
53. Ротавірусна інфекція: клініка, діагностика і комплексна терапія : (метод рекомендації) / уклад. : Є. Є. Шунько, І. В. Дзюблик, С. П. Катоніна [та ін.] ; КМАПО. – К., 2003. – 25 с.
54. Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life. II. Serological response / H. Champsaur, M. Henry-Amar, D. Goldszmidt [et al.] // J. Infect. Dis. – 1984. – Vol. 149, № 5. – P. 675–682.
55. Rotavirus carriage, asymptomatic infection, and disease in the first two years of life. I. Virus shedding / H. Champsaur, E. Questiaux, J. Prevot [et al.] // J. Infect. Dis. – 1984. – Vol. 149, № 5. – P. 667–674.
56. Sun Y. Clinical characteristics of children with rotavirus infection presenting with vomiting as main manifestation / Y. Sun, Q. S. Pan, S. J. Yan // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 74–75.

57. Cornell S. L. Confronting the consequences of rotavirus: diarrhea and dehydration / S. L. Cornell // *Adv. Nurse Pract.* – 1997. – Vol. 5, № 4. – P. 41–44.
58. Jacobson J. Severe hypernatremic dehydration and hyperkalemia in an infant with gastroenteritis secondary to rotavirus / J. Jacobson, D. Bohn // *Ann. Emerg. Med.* – 1993. – Vol. 22, № 10. – P. 1630–1632.
59. Ho L. Hypernatremic dehydration and rotavirus enteritis / L. Ho, B. J. Bradford // *Clin. Pediatr.* – 1995. – Vol. 34, № 8. – P. 440–441.
60. Бениова С. Н. Цитокиновый профиль у детей с инфекцией / С. Н. Бениова, Е. М. Жидков, Е. В. Маркелова // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* – 2005. – № 7. – С. 71–72.
61. Бениова С. Н. Иммунопатогенитические аспекты моно- и микст ротавирусной инфекции у детей / С. Н. Бениова, Е. М. Жидков // *Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей - диагностика и лечение : материалы 4 конгресса детских инфекционистов России, 14-16 декабря 2005 г.* – М., 2005. – С. 73.
62. Сочетанные формы ротавирусной инфекции у детей / А. В. Гордец, О. Ф. Седулина, Е. Н. Юрсова, Е. М. Жидков // *Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешённые вопросы : материалы Всерос. науч.-практ. конференции, 11-13 октября 2005 г.* – СПб., 2005. – С. 37.
63. Жидков Е. М. Клинико-патогенетические особенности течения ротавирусной инфекции у детей на современном этапе : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.09 / Е. М. Жидков. – Хабаровск, 2008. – 25 с.
64. Учайкин В. Ф. Научные и организационные приоритеты инфекционной патологии у детей / В. Ф. Учайкин // *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* – 2003. – № 3. – С. 6–10.
65. Противовирусный препарат "Арбидол" как перспектива этиотропной терапии ротавирусной инфекции у детей / В. Ф. Учайкин, А. А. Новокшенов, О. Н. Тихонова [и др.] // *Детские инфекции.* – 2004. – № 3. – С. 34–39.
66. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / О. В. Тихомирова, Н. В. Сергеева, А. К. Сироткин [и др.] // *Детские инфекции.* – 2003. – № 3. – С. 7–11.
67. Defining T-cell-mediated immune responses in rotavirus-infected juvenile rhesus macaques / K. Sestak, M. M. McNeal, A. Choi [et al.] // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78, № 19. – P. 10258–10264.
68. Frequencies of virus-specific CD4(+) and CD8(+) T lymphocytes secreting gamma interferon after acute natural rotavirus infection in children and adults M. C. Jaimés, O. L. Rojas, A. M. González [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76, № 10. – P. 4741–4749.
69. Мескина Е. Р. Применение рекомбинантных Альфа-2-интерферонов в лечении острых кишечных инфекций различной этиологии у детей раннего возраста : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.10 / Е. Р. Мескина. – М., 1996. – 22 с.
70. Мескина Е. Р. Эффективность препарата "кипферон, суппозитории" при нозокомиальной ротавирусной инфекции у детей первого года жизни с тяжелой перинатальной энцефалопатией и недоношенностью / Е. Р. Мескина; Е. Мескина, С. Афанасьев // *Врач.* – 2003. – № 3. – С. 48–49.
71. Феклисова Л. Клинико-лабораторная эффективность препарата "кипферон, суппозитории" у детей с вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями / Л. Феклисова, Л. Титова // *Врач.* – 2003. – № 4. – С. 40–41.
72. Механизмы иммуномодулирующего действия арбидола / Р. Г. Глушков, Т. А. Гуськова, Л. Ю. Крылова, И. С. Николаева // *Вестн. Рос. Акад. мед. наук.* – 1999. – № 3. – С. 36–40.
73. Николаева И. С. "Арбидол" - оригинальный отечественный противовирусный препарат с иммуностимулирующим действием / И. С. Николаева // *Новые лекарственные препараты : экспресс-информация.* – 2004. – № 11. – С. 3–15.
74. Арбидол в комплексной терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей / Е. А. Дондурей, Л. В. Осидак, Е. Г. Головачева [и др.] // *Детские инфекции.* – 2007. – № 2. – С. 39–44.
75. Active, population-based surveillance for severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States / D. C. Payne, M. A. Staat, K. M. Edwards [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122, № 6. – P. 1235–1243.
76. Epidemiologic and clinical characteristics of rotavirus disease during five years of surveillance in Venezuela / B. Salinas, G. González, R. González [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – Vol. 23, № 10, suppl. – P. S161–S167.
77. Incidence and genetic diversity of group C rotavirus among adults / M. Nilsson, B. Svenungsson, K. O. Hedlund [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 678–684.
78. Сергевнин В. И. Эпидемиология острых кишечных инфекций / В. И. Сергевнин. – Пермь : ГОУ ВПО ПГМА им. Е. А. Вагнера Роздрава, 2008. – 278 с.
79. Возбудители бактериальных кишечных инфекций: характеристика, особенности патогенеза, микробиологическая диагностика : метод. пособие / сост. : Л. О. Иноземцева, Я. А. Ахременко. – Якутск : Изд-во ЯГУ, 2005. – 70 с.
80. De Wit M. A. Risk factors for norovirus, Sapporo-like virus, and group A rotavirus gastroenteritis / M. A. de Wit, M. P. Koopmans, Y. T. van Duynhoven // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 9, № 12. – P. 1563–1570.
81. Trends in hospitalization and mortality from rotavirus disease in New Zealand infants / S. L. Ardern-Holmes, D. Lennon, R. Pincock [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18, № 7. – P. 614–619.

82. Lack of association between rotavirus infection and intussusception: implications for use of attenuated rotavirus vaccines / E. J. Chang, K. M. Zangwill, H. Lee, J. I. Ward // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. – Vol. 21, № 2. – P. 97–102.
83. Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей : учебник / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 687 с.
84. Диагностика ротавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции / А. А. Мухина, Г. А. Шипулин, А. Г. Боковой [и др.] // *Эпидемиология и инфекц. болезни.* – 2002. – № 2. – С. 43–47.
85. Cellular signaling and innate immune responses to RNA virus infections / ed. by R. A. Brasier, A. García-Sastre, S. M. Lemon. – Washington : ASM Press, 2009. – 436 p.
86. Serum, fecal, and breast milk rotavirus antibodies as indices of infection in mother-infant pairs / R. F. Bishop, H. C. Bugg, P. J. Masendycz [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 174, suppl. 1. – P. S22–S29.
87. Asensi M. T. Anti-rotavirus antibodies in human milk: quantification and neutralizing activity / M. T. Asensi, C. Martínez-Costa, J. Buesa // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 560–567.
88. Битиева Р. Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.10 / Р. Л. Битиева. – М., 2007. – 23 с.
89. Кракович А. Р. Епідеміологічна характеристика ротавірусної інфекції та шляхи удосконалення епідеміологічного нагляду : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.02.02 / А.В. Кракович. – К., 2006. – 20 с.
90. Burden of rotavirus disease in European Union countries / M. Soriano-Gabarró, J. Mrukowicz, T. Vesikari, T. Verstraeten // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – Vol. 25, № 1, suppl. – P. S7–S11.
91. Вирусные диареи в этиологической структуре острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Москвы / Е. А. Дорошина, Г. А. Козина, А. Т. Подколзин, А. В. Горелов // *Инфекционные болезни.* – 2009. – № 3. – С. 84–86.
92. Prospective study of rotaviral infections in children hospitalized at the Clinic of Pediatric Infectious Diseases in Białystok in 2003 / A. Sulik, E. Oldak, D. Rozkiewicz [et al.] // *Przegl. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 58, № 3. – P. 475–481.
93. Infectious diarrhoea in children under five years / F. Tinsa, I. Brini, S. Yahyaoui [et al.] // *Tunis Med.* – 2009. – Vol. 87, № 9. – P. 599–602.
94. Sharma A. Study on efficacy of WHO-ORS in malnourished children with acute dehydrating diarrhoea / A. Sharma, R. Kumar // *J. Indian Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 101, № 6. – P. 346, 348, 350.
95. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management / K. Armon, T. Stephenson, R. MacFaul [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2001. – Vol. 85, № 2. – P. 132–142.
96. Pocket book of hospital care for children : guidelines for the management of common illnesses with limited resources / World Health Organization. – Geneva: WHO, 2005. – 378 p.
97. The rational use of drugs in the management of acute diarrhoea in children / World Health Organization. – Geneva: WHO, 1990. – 71 p.
98. Naik T. N. Rapid diagnosis of rotavirus infection: key to prevent unnecessary use of antibiotics for treatment of childhood diarrhoea / T. H. Naik // *Indian. J. Med. Res.* – 2004. – Vol. 119, № 2. – P. v–vi.
99. Mosca A. Diagnosis of acute diarrhea in the child and in the adult (with treatment). Part 2 - Diagnosis of acute diarrhea in the infant (with treatment) / A. Mosca, P. Tounian // *Rev. Prat.* – 2007. – Vol. 57, № 15. – P. 1719–1724
100. Critical analysis of antibiotic treatment of acute gastroenteritis in infants and young children / N. Khayat, C. Chirouze, T. A. Tran [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2002. – Vol. 9, № 12. – P. 1230–1235.
101. Antibiotics use for acute gastroenteritis in ambulatory care of children before and after implementation the healthcare system reform in Poland / E. Oldak, D. Rozkiewicz, A. Sulik [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2006. – Vol. 20, № 116. – P. 155–158.
102. Горелов А. В. Тактика комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей / А. В. Горелов, Л. Н. Милютина, Д. В. Усенко // *Вопросы современной педиатрии.* – 2003. – № 2. – С. 82–83.
103. Горелов А. В. Лечение острых кишечных инфекций у детей : пособие для врачей / А. В. Горелов, Л. Н. Милютина, Д. В. Усенко. – М., 2003. – 48 с.
104. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А. А. Баранова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 583 с.
105. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients / L. J. Liu, Y. J. Yang, P. H. Kuo [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 24, № 8. – P. 559–561.
106. Intestinal cytoprotection / M. T. Droy, Y. Drouet, G. Geraud, B. Schatz // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1985. – Vol. 9, № 12, pt. 2. – P. 37–44.
107. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases / J. G. Fletcher, J. L. Fidler, D. H. Bruining, J. E. Huprich // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1795–1806
108. Данилкин Б. Диарейный синдром при острых кишечных инфекциях: клинико-патогенетические особенности и современная терапия / Б. Данилкин, В. Малов, Л. Шуба // *Врач.* – 2003. – № 5. – С. 52–54.
109. Клинико-эпидемиологическая характеристика и современные аспекты лечения острых инфекционных диарей у детей / В. А. Петров, А. А. Арова, Т. В. Цопа, Н. В. Родионова // *Санитарный врач.* – 2010. – № 10. – С. 17–21.

110. Protein-energy malnutrition delays small-intestinal recovery in neonatal pigs infected with rotavirus / R. T. Zijlstra, S. M. Donovan, J. Odle [et al.] // *J. Nutr.* – 1997. – Vol. 127, № 6. – P. 1118–1127.
111. Горелов А. В. Ротавирусная инфекция у детей / А. В. Горелов, Д. В. Усенко // *Вопросы соврем. педиатрии.* – 2008. – № 6. – С. 78–84.
112. Ramig R. F. Systemic rotavirus infection / R. F. Ramig // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 591–612.
113. Rotavirus infection of the oropharynx and respiratory tract in young children / B. J. Zheng, R.X. Chang, G. Z. Ma [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1991. – Vol. 34, № 1. – P. 29–37.
114. Teitelbaum J. E. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation / J. E. Teitelbaum, R. Daghistani // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, № 12. – P. 3396–3398.
115. Zanelli G. Is rotavirus a hepatotropic virus? / G. Zanelli, G. Tordini // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, № 5. – P. 1433.
116. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review / M. Lynch, B. Lee, P. Azimi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33, № 7. – P. 932–938.
117. Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease / M. Iturriza-Gómara, I. A. Auchterlonie, W. Zaw [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 4797–4799.
118. Rotavirus encephalitis and cerebellitis with reversible magnetic resonance signal changes / T. Mori, M. Morii, Y. Kuroiwa [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 252–255.
119. Wong C. J. Aseptic meningitis in an infant with rotavirus gastroenteritis / C. J. Wong, Z. Price, D. A. Bruckner // *Pediatr. Infect. Dis.* – 1984. – Vol. 3, № 3. – P. 244–246.
120. Yolken R. Sudden infant death syndrome associated with rotavirus infection / R. Yolken, M. Murphy // *J. Med. Virol.* – 1982. – Vol. 10, № 4. – P. 291–296.
121. Limbos M. A. Disseminated intravascular coagulation associated with rotavirus gastroenteritis: report of two cases / M. A. Limbos, J. M. Lieberman // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 22, № 5. – P. 834–836.
122. Greenberg H. B. Rotavirus vaccination and intussusception - act two / H. B. Greenberg // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 24. – P. 2354–2355.
123. Крамарев С. А. Повышение эффективности терапии инвазивных острых кишечных инфекций у детей / С. А. Крамарев, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // *Соврем. педиатрия.* – 2007. – № 1. – С. 172–174.
124. Особенности диетотерапии при острых кишечных инфекциях у детей грудного возраста / Р. Г. Ловердо, Е. З. Титрова, Р. Л. Раковская [и др.] // *Педиатрия: Журн. им. Г.Н. Сперанского.* – 2004. – № 1. – С. 75–78.
125. Оценка нового подхода к диетической коррекции при острых кишечных инфекциях у детей / Д. В. Усенко, А. В. Буркин, Л. И. Елезова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2005. – № 5. – С. 41–43.
126. Диетическая коррекция метаболических нарушений микрофлоры кишечника при вирусных диареях у детей раннего возраста / Л. Н. Мазанкова, Л. В. Бегиашвили, Н. О. Ильина [и др.] // *Детские инфекции.* – 2008. – № 1. – С. 26–32.
127. Антоненко А. Н. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста, больных острыми кишечными инфекциями, основные методы ее коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.10 / А. Н. Антоненко. – М., 2006. – 21 с.
128. Randomized, double-blind clinical trial of a lactose-free and a lactose-containing formula in dietary management of acute childhood diarrhea / N. Simakachorn, Y. Tongpenyai, O. Tongtan, W. Varavithya // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2004. – Vol. 87, № 6. – P. 641–649.
129. Досвід використання безлактозної суміші AL 110 (NAN безлактозний) у лікуванні дітей першого року життя з гострими кишковими інфекціями / Н. П. Скородумова, Т. І. Коваленко, В. В. Иванов, Л. А. Гончарова // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2003. – № 1. – С. 46–47.
130. Безкаравайний Б. О. Ефективність використання спеціалізованої адаптованої суміші без лактози у дітей раннього віку, хворих на гострі кишкові інфекції / Б. О. Безкаравайний, Є. Є. Сабадаш // *Соврем. педиатрия.* – 2005. – № 4. – С. 135–138.
131. Крамарев С. О. Лікування гострих кишкових інфекцій у дітей за допомогою препарату Смекта / С. О. Крамарев, Л. О. Палатна // *Современная педиатрия.* – 2005. – № 4. – С. 64–66.
132. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea / C. Dupont, J. L. Foo, P. Garnier [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 456–462.
133. Szajewska H. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children / H. Szajewska, P. Dziechciarz, J. Mrukowicz // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23, № 2. – P. 217–227.
134. Клинико-патогенетические аспекты применения раствора для оральной регидратации (ORS-200) при острых кишечных инфекциях у детей / Л. Н. Мазанкова, Ю. Г. Мухина, Г. Г. Шеянов [и др.] // *Вопросы соврем. педиатрии.* – 2005. – № 1. – С. 20–24.
135. Самаль Т. Н. Применение современных растворов для оральной регидратации при лечении острых кишечных инфекций у детей грудного возраста / Т. Н. Самаль, Е. А. Будрик, А. И. Гришель // *Здравоохранение/Минск.* – 2004. – № 1. – С. 47–50.
136. Ольховская О. Н. Острые кишечные инфекции у детей: современные аспекты диагностики и терапии / О. Н. Ольховская // *Провизор.* – 2010. – № 11. – С. 29–33.

137. Кривоустов С. П. Инфекционная диарея: проблемно-ориентированный подход в педиатрии / С. П. Кривоустов // Дитячий лікар. – 2010. – № 3. – С. 5–10.
138. Шептулин А. А. Алгоритм диагностики и лечения при синдроме острой диареи / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 1. – С. 18–22.
139. Учайкин В. Ф. Инфекционные токсикозы у детей / В. Ф. Учайкин, В. П. Молочный. – М. : Изд-во РАМН, 2002. – 240 с.
140. Значение лактобактерий в организме человека и тактика правильного выбора эубиотика / И. Б. Ершова, Л. И. Гаврыш, Е. Н. Кунегина, А. А. Мочалова // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1. – С. 51–54.
141. Опыт лечения острых кишечных инфекций у детей высокими дозами пробиотиков / А. А. Новокшенов, М. О. Гаспарян, Н. В. Соколова [и др.] // Педиатрия: Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – № 5. – С. 108–112.
142. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children / G. Grandy, M. Medina, R. Soria [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 253.
143. Ротавирусная инфекция у детей / А. А. Ключарёва, А. Е. Раевнев, Д. В. Малявко, О. А. Панько // Мед. новости. – 2002. – № 5. – С. 6–11.
144. Pathogenesis of rotavirus gastroenteritis / M. K. Estes, G. Kang, C. Q. Zeng [et al.] // Novartis Found Symp. – 2001. – Vol. 238. – P. 82–96.
145. Estes M. K. A viral enterotoxin. A new mechanism of virus-induced pathogenesis / M. K. Estes, A. P. Morris // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – Vol. 473. – P. 73–82.
146. The pathology of rotavirus-associated deaths, using new molecular diagnostics / M. Lynch, W. J. Shieh, K. Tatti [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37, № 10. – P. 1327–1333.
147. Ротавирусная инфекция у детей: (Диагностика методом иммуноферментного анализа, клиника, лечение) : метод. рекомендации / сост. С. С. Вашукова ; Ленингр. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. – Л. : Ленингр. НИИЭМ, 1989. – 18 с.
148. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? / S. E. Blutt, C. D. Kirkwood, V. Parreño [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362, № 9394. – P. 1445–1449.
149. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease / F. R. Velázquez, D. O. Matson, M. L. Guerrero [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 182, № 6. – P. 1602–1609.
150. Rotaviruses: methods and protocols / ed. by J. Gray, U. Desselberger. – Totowa : Humana Press, 2000. – 262 p.
151. Малявко Д. В. Ротавирусная инфекция / Д. В. Малявко // Здоровоохранение/Минск. – 2004. – № 12. – С. 13–20.
152. Clinical manifestations of rotavirus infection in the neonatal intensive care unit / R. Sharma, M. L. Hudak, B. R. Premachandra [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2002. – Vol. 21, № 12. – P. 1099–1105.
153. Чудакова Т. К. Синдром эндогенной интоксикации и гемореологические нарушения при ротавирусной инфекции у детей и методы их коррекции : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.09 / Т. К. Чудакова. – Саратов, 2007. – 26 с.
154. Epidemiology and burden of rotavirus diarrhea in day care centers in Lyon, France / C. Fau, G. Billaud, S. Pinchinat [et al.] // Arch. Pediatr. – 2008. – Vol. 15, № 7. – P. 1183–1192.
155. Значение цитокинового статуса в изучении иммунопатогенеза инфекционных болезней / В. А. Иванис, Е. В. Маркелова, Л. Ф. Скляр [и др.] // Тихоокеанский мед. журнал. – 2004. – № 2. – С. 36–39.
156. Абдуллина Н. Н. Цитокиновый статус при острых кишечных инфекциях у детей, проживающих в Каракалпакстане / Н. Н. Абдуллина, Д. А. Мусаходжаева, А. Т. Камилова // Мед. иммунология. – 2006. – № 2/3. – С. 361.
157. Бениова С. Н. Роль цитокинов в патогенезе ротавирусной инфекции у детей / С. Н. Бениова, Е. М. Жидков, Е. В. Маркелова // Мед. иммунология. – 2007. – № 6. – С. 627–630.
158. Фрейдлин И. С. Прикладные аспекты современного учения о цитокинах / И. С. Фрейдлин // Тихоокеанский мед. журнал. – 1999. – № 3. – С. 13–19.
159. Ольховська О. М. Особливості клініки кишкових інфекцій з різним варіантом перебігу та цитокинове реагування хворих / О. М. Ольховська // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 1. – С. 37–40.
160. Фрейдлин И. С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 5–9.
161. Запруднов А. М. Микробная флора кишечника и пробиотики : метод. пособие / А. М. Запруднов, Л. Н. Мазанкова. – 2. изд. – М., 2001. – 32 с.
162. Serum cytokines in differentiating between viral and bacterial enterocolitis / C. Y. Yeung, H. C. Lee, S. P. Lin [et al.] // Ann. Trop. Paediatr. – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 337–343.
163. Bass D. M. Interferon gamma and interleukin 1, but not interferon alfa, inhibit rotavirus entry into human intestinal cell lines / D. M. Bass // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113, № 1. – P. 81–89.
164. Rotavirus-specific subclass antibody and cytokine responses in Bangladeshi children with rotavirus diarrhoea / T. Azim, M. H. Zaki, G. Podder [et al.] // J. Med. Virol. – 2003. – Vol. 69, № 2. – P. 286–295.
165. Майкова И. Д. Особенности иммунного статуса и иммунокорректирующая терапия при острых кишечных инфекциях у детей : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.00.10 / И. Д. Майкова. – М., 2008. – 24 с.
166. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis / B. de Vos, T. Vesikari, A. C. Linhares [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. – Vol. 23, № 10, suppl. – P. S179–S182.

167. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants / B. Salinas, I. Pérez Schael, A. C. Linhares [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24, № 9. – P. 807–816.
168. Vesikari T. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe / T. Vesikari, C. Giaquinto, H. I. Huppertz // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – Vol. 25, № 1, suppl. – P. S42–S47.
169. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine / T. Vesikari, D. O. Matson, P. Dennehy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 1. – P. 23–33.
170. Glass R. I. New hope for defeating rotavirus / R. I. Glass // *Sci. Am.* – 2006. – Vol. 294, № 4. – P. 46–51, 54–55.
171. Offit P. A. RotaTeq: a pentavalent bovine--human reassortant rotavirus vaccine / P. A. Offit, H. F. Clark // *Pediatr. Ann.* – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 29–34.
172. Ротавирусная инфекция у детей. Многоцентровое контрольно-сравнительное исследование / Е. В. Михайлова, О. В. Тихомирова, А. А. Шульдяков [и др.]. – СПб. : Семакс, 2007. – 44 с.
173. Исследование эффективности морковно-рисового отвара НПП «ORS 200» при острых кишечных инфекциях у детей / Л. Н. Мазанкова, П. А. Каротам, Н. О. Ильина [и др.] // *Соврем. педиатрия.* – 2005. – № 4. – С. 145–148.
174. Клинико-патогенетические аспекты применения раствора для оральной регидратации (ORS-200) при острых кишечных инфекциях у детей / Л. Н. Мазанкова, Ю. Г. Мухина, Г. Г. Шеянов [и др.] // *Вопросы соврем. педиатрии.* – 2005. – № 1. – С. 20–24.
175. Мошнич О. П. Клінічна ефективність рекомбінантного інтерферону при гострих кишкових інфекціях у дітей / О. П. Мошнич // *Інфекційні хвороби.* – 2008. – № 3. – С. 49–52.
176. Ющук Н. Д. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение / Н. Д. Ющук, Л. Е. Бродов. – М. : Медицина, 2001. – 304 с.
177. Ротавірусна інфекція: навч.-метод. посіб. для лікарів / за ред. І. В. Дзюблик. – К. : Олпрінт, 2004. – 116 с.
178. Кривуша О. Л. Клініко-імунологічні аспекти гострих кишкових інфекцій у дітей та особливості відновлення мікрофлори кишечника у постінфекційний період : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / О. Л. Кривуша. – Дніпропетровськ, 2004. – 20 с.
179. Шостакович-Корецька Л. Р. Основні тенденції відновлення мікрофлори кишкового тракту у дітей реконвалесцентів гострих кишкових інфекцій / Л. Р. Шостакович-Корецька, О. Л. Кривуша // *Інфекційні хвороби.* – 2002. – № 2. – С. 36–40.
180. Cheng A. C. Infectious diarrhea in developed and developing countries / A. C. Cheng, J. R. McDonald, N. M. Thielman // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39, № 9. – P. 757–773.
181. Thapar N. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries / N. Thapar, I. R. Sanderson // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363, № 9409. – P. 641–653.
182. Nemes Z. Diarrhea from the infectologist's point of view / Z. Nemes // *Orv. Hetil.* – 2009. – Vol. 150, № 8. – P. 353–361.
183. Steiner T. S. Infectious diarrhea: new pathogens and new challenges in developed and developing areas / T. S. Steiner, A. Samie, R. L. Guerrant // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 408–410.
184. Emergence of G3 and G9 rotavirus and increased incidence of mixed infections in the southern region of Ireland 2001–2004 / N. Reidy, F. O'Halloran, S. Fanning [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 77, № 4. – P. 571–578.
185. Román E. Detection of rotavirus in stool samples of gastroenteritis patients / E. Román, I. Martínez // *PR Health Sci. J.* – 2005. – Vol. 24, № 3. – P. 179–184.
186. Кірсанова Т. О. Клініко-імунологічні особливості ротавірусно-бактеріальної інфекції у дітей : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / Т. О. Кірсанова. – Харків, 2008. – 20 с.
187. Кузнєцов С. В. Імунна відповідь дітей, хворих на ротавірусну моно- та мікст-інфекцію / С. В. Кузнєцов, Т. О. Кірсанова // *Інфекційні хвороби.* – 2007. – № 4. – С. 33–36.
188. Маркевич В. Е. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу гострих кишкових інфекцій у дітей / В. Е. Маркевич, І. Г. Аль Таххан // *Вісн. Сум. держ. ун-ту. Сер. Медицина.* – 2009. – № 1. – С. 110–116.
189. Мошнич О. П. Клініко-патогенетичні особливості гострих кишкових інфекцій у дітей, шляхи оптимізації їх лікування : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.10 / О. П. Мошнич. – К., 2010. – 36 с.
190. Юхименко О. О. Особливості ротавірусної інфекції у дітей перших п'яти років життя та удосконалення підходів до її лікування : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.13 / О. О. Юхименко. – К., 2010. – 20 с.
191. Оцінка ефективності та безпечності препарату «Триглобулін» у лікуванні секреторних діарей ротавірусної етіології у дітей перших трьох років життя. / Л. І. Чернишова, І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко [та ін.] // *Соврем. педиатрия.* – 2008. – № 1. – С. 98–101.
192. Юхименко О. О. Використання лацидофлу в лікуванні гострих кишкових інфекцій ротавірусної етіології у дітей / О. О. Юхименко, Л. І. Чернишова // *Зб. наук. пр. співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика.* – 2009. – Вип. 18, кн. 3. – К., 2009. – С. 201–205.
193. Grimwood K. Rotavirus infections and vaccines: burden of illness and potential impact of vaccination / K. Grimwood, S. B. Lambert, R. J. Milne // *Paediatr. Drugs.* – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 235–256.
194. Обертинська О. В. Поширення ротавірусів на території України та удосконалення методичних підходів до їх визначення в водних об'єктах довкілля : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 03.00.06 / О. В. Обертинська. – К., 2009. – 24 с.

195. Ротавірусна інфекція у дітей в Україні / Л. І. Чернишова, Ю. П. Харченко, О. О. Юхименко [та ін.] // *Соврем. педиатрия*. – 2008. – № 4. – С. 120–122.
196. Role of Rotavirus in a pediatric hospital in Abidjan / L. Adonis-Koffy, C. Akoua-Koffi, E. Akaffou Adja [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2009. – Vol. 16, № 9. – P. 1300–1301.
197. Ротавірусна інфекція у новонароджених: клініка, лікування та профілактика : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.10 / І. П. Тунда. – К., 2004. – 22 с.
198. Кучеренко Н. П. Особенности клинического течения ротавирусной инфекции у детей / Н. П. Кучеренко, А. И. Бобровицкая, С. В. Голосной // *Проблемні питання педіатрії та вищої медичної освіти : зб. наук. пр., присвяч. пам'яті проф. Ю. М. Вітебського*. – Донецьк, 2008. – Вип. 2. – С. 180–181.
199. Особливості перебігу ротавірусної інфекції на сучасному етапі / В. І. Грищенко, С. А. Сіліна, Т. М. Пахольчук [та ін.] // *Інфекційні хвороби – загальномедична проблема : матеріали 7 з'їзду інфекціоністів України, 27-29 верес. 2006 р.* – Тернопіль, 2006. – С. 141–142.
200. Бондарюк О. В. Особливості клінічного перебігу ротавірусної інфекції на сучасному етапі / О. В. Бондарюк // *Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії : матеріали 8 з'їзду інфекціоністів України, 6-8 жовт. 2010 р.* – Тернопіль, 2010. – С. 129–131.
201. Нозокомиальная ротавирусная инфекция у детей / А. Г. Боковой, М. А. Иваненко, И. В. Ковалев [и др.] // *Детские инфекции*. – 2002. – № 1. – С. 28–31.
202. Респираторный синдром у детей, больных ротавирусным гастроэнтеритом / А. Г. Боковой, Л. Г. Карпович, Е. Э. Евреинова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2000. – № 4. – С. 23–26.
203. Спалах ротавірусної інфекції в місті Києві / Л. А. Козлова, А. В. Кракович, О. В. Обертинська [та ін.] // *Зб. наук. пр. КМАПО ім. П.Л. Шупика*. – К., 2005. – Вип. 14, кн. 2. – С. 446–451.
204. Ляховская Н. В. Ротавирусная инфекция у детей младшего возраста / Н. В. Ляховская, Е. В. Крылова, Т. И. Дмитраченко // *Журн. инфектологии*. – 2010. – № 4. – С. 84.
205. Lactase deficiency: not more common in pediatric patients with inflammatory bowel disease than in patients with chronic abdominal pain / M. D. Pfefferkorn, J. F. Fitzgerald, J. M. Croffie [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 339–343.
206. Вторичная лактазная недостаточность в клинике ротавирусных кишечных инфекций у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. А. Гутор [и др.] // *Практ. медицина*. – 2010. – № 45. – С. 110–112.
207. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children / M. A. Staat, P. H. Azimi, T. Berke [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 221–227.
208. Fonseca B. K. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. K. Fonseca, A. Holdgate, J. C. Craig // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2004. – Vol. 158, № 5. – P. 483–490.
209. Куличенко Т. В. Лечение и вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей, Т. В. Куличенко // *Педиатрическая фармакология*. – 2007. – № 1. – С. 42–47.
210. Ротавирусная инфекция у детей: современные аспекты диагностики и лечения / В. А. Анохин, С. В. Халиуллина, О. И. Биккинина, К. В. Сушников // *Практ. медицина*. – 2009. – № 39. – С. 41–45.
211. Исаков В. А. Циклоферон в клинической практике : метод. рек. для врачей / В. А. Исаков. – СПб, 2003. – 44 с.
212. Брум Т. В. Влияние циклоферона на важнейшие показатели инфекционного процесса у детей с острыми кишечными инфекциями / Т. В. Брум, В. Г. Гладышев, М. Г. Романцов // *Вестн. Санкт-Петербург. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова*. – 2004. – № 2. – С. 154–155.
213. Романцов М. Г. Циклоферон - опыт применения в детской практике / М. Г. Романцов, Л. Г. Горячева, А. Л. Коваленко // *Детские инфекции*. – 2008. – № 4. – С. 62–68.
214. De Clercq E. Interferon and its inducers - a never-ending story: "old" and "new" data in a new perspective / E. De Clercq // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194, suppl. 1. – P. S19–S26.
215. Karpov A. V. A complex interferon inducer potentiates the functional macrophage activity during Staphylococcal infection / A. V. Karpov, L. F. Yakovenko // *Eur. J. Med. Res.* – 2006. – Vol. 11, № 7. – P. 285–289.
216. Ершов Ф. И. Индукторы эндогенного интерферона в лечении вирусных инфекций. Результаты клинических испытаний нового индуктора интерферона - препарата Кагоцел / Ф. И. Ершов, В. Г. Нестеренко, А. Н. Ловенецкий // *Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2006. – № 2. – С. 65–70.
217. Голубева В.В., Катушкина Э.А. Неврологические проявления антифосфолипидного синдрома // *Укр. неврол. ж.* – 2007. – № 3. – С. 23-28.
218. Гуца О. В. Антифосфолипидный синдром: історія, сучасність і перспективи // *Укр. ж. нефрології та діалізу*. – 2006. – № 4. – С. 69-75.
219. Клюквина Н.Г. Антифосфолипидный синдром: клинические аспекты // *Рус. мед. ж.* – 2007.
220. Кузьміна А.П. Аналіз доцільності деяких досліджень у діагностиці синдрому антифосфолипідних антитіл // *Укр. ревматол. ж.* – 2006. – № 3. – С. 27-29.
221. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.
222. Симбірцев А.С. Цитокинова система регуляції захисних реакцій організму // *Цитокіни і запалення*. 2002. Том 1. N1. С.9-16.
223. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 604 с.

224. Лоррот М., Вассеур М. Почему бактериальные и ротавирусный NSP4 эндотоксины проявляют различные механизмы индукции диарей?, 2007, 4:31 doi:10.1186/1743-422X-4-31.
225. Воробьев А.А., Сичинский Л.А., Дратвин С.А. Возможности лабораторной диагностики инфекций, вызванных бактериями рода *Campilobacter* // Журнал микробиологии и эпидемиологии. - 2000. - № 1. - С. 95- 103.
226. Каралоглы Д.Д., Агрба В.З. Цитокины при кишечных инфекциях в модельных опытах на обезьянах // Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. - М., 2010. - 136 с.
227. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 500 с.
228. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник / Под ред. М.П. Костинова и Н.В. Медуницына. – М.: Миклош, 2004. – 256 с.
229. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов. – М.: Триада-Х, 2002. – 136 с.
230. www.medpanorama.ru
231. Rai R.S., Clifford K., Cohen H., Began L. // Hum. Reprod. 1995. Vol. 10. N12. P. 3301 – 3304.
232. Кирсанова Т.А. "Роль цитокинов в формировании клинической картины ротавирусно-бактериальной кишечной инфекции у детей" // "Инфекционные болезни", 2012, № 1, С. 33 – 35.
233. Няньковский С.Л., Шаевская Х., Заричанский Я. Роль пробиотиков во вскармливании детей, профилактике и лечении заболеваний у детей и взрослых // Современная педиатрия. – 2006. – № 2. С
234. Parashar U.D. Rotavirus and severe in childhood diarrhea / U.D. Parashar, J.Gibson, J.S. Bresee [et al]. // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12, P. 304 – 306.
235. Glass R.L. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities / R.L. Glass, J.S. Bresee, U.D. Parashar., [et al.]. // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P.323 - 332.
236. Grey Jim. Rotavirus / Jim Grey, Timo Vesikari, Pieer Van Damm [et al.] // J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. - 2008. - Vol. 46. – P. 24–31.
237. Gentsch J.R. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction / J.R. Gentsch, R.I. Glass, P. Woods [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1992. – V.30, № 3. – P.1365–1373.
238. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine/ Committee on Infectious Diseases// Pediatrics. –2007. –V119. –P.171–182.
239. Михайлова А.М. Аналіз епідемічного спалаху ротавірусної інфекції у дітей в Одеському регіоні взимку 2001 року / А.М. Михайлова, І.П. Мінков, В.Р. Гайдай // Одеський мед. ж. –2001. –№6. – С. 101 – 103.
240. Роль об'єктів довкілля у розповсюдженні ротавірусної інфекції / Л.В. Булавка, В.І. Бондаренко, В.І. Задорожна, І.В. Дзюблик [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – №2. – С. 35 – 38.
241. Спалах ротавірусної інфекції в м. Києві / І.А. Козлова, А.В. Кракович, О.В. Обертинська [та ін.] // Зб. наук. праць співроб. КМАПО. Вип. 14, кн. 2. – К., 2005. — С. 446 – 451.
242. Творко М.С. Основи імунології (теорія і практика). – Тернопіль: ТДМУ, 2009. – 298 с.
243. Анохина Г.А., Скопиченко С.В. Современные аспекты микрoэкологического дисбаланса. Профилактика и лечение// Журнал практичного лікаря. – 2001, №4. – С.20 – 24.
244. В.В.Бережний, Н.К.Уніч, І.Б.Орлюк. Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбіозу у дітей: Метод. рекомендації. – Київ, 2000. – 36С.
245. В.В.Бережной, С.А.Крамарев, В.Ю.Мартынюк. Э.Э.Шуныко та соавт. Микрoэкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции // Здоровье женщины. – 2002, №4(12). – С.79–91.
246. Антипкін Ю.Г., Шадрін О.Г., Муквіч О.М., Лисяна Т.О. Клініко-бактеріологічні та імунологічні особливості кишкового дисбіозу у дітей раннього віку та його корекція пробіотиком «Апібакт» // Здоровье женщины. – 2006. – № 2(26). – С. 192–195.
247. Лукьянова Е.М., Янковский Д.С., Дымент Г.С., Антипкин Ю.Г., Бережной В.В., Шуныко Е.Е., Крамарев С.А. Некоторые замечания относительно тактики использования пробиотиков в неонатологии и педиатрии // Современная педиатрия. – 2005. – № 3(8). – С. 230–240.
248. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека // Здоровье женщины. – 2003. – № 4(16). – С. 145–158.
249. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Пробиотики XXI столетия: достижения, проблемы, дискуссии // Роль пробіотиків в охороні здоров'я матері та дитини. – 2006. – С. 7–8.
250. Наказ Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення від 21 вересня 2006 року №511. Свідоцтво про державну реєстрацію №5513/2006.
251. Наказ Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення від 2 грудня 2005 року №367. Свідоцтво про державну реєстрацію №4535/2005.
252. Наказ Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення від 25 квітня 2007 року №367. Свідоцтво про державну реєстрацію №1026/2007.
253. Вологжанин Д.А., Калинина Н.М., Князев П.С. Иммуитет и питание // Рос. биомед. журн. – 2005. – Т. 6 – С. 626–647.
254. Ibs K. H., Rink L. Zinc Altered immune function // J.Nutr. – 2003. – Vol.133. – P.1452–1456.
255. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека.–М.: Мир,2004.–215с.

256. Развитие направления исследований по физиологии и биохимии пищеварения в институте питания РАМН за период 1930-2005 гг. [Текст] / Л.С. Василевская, И.В. Гмошинский, Л.И. Ширина, В.К. Мазо // Вопр. питания. – 2005. – Т. 74, N 5. – С. 8 – 11.
257. Пикуза О. И. Актуальные проблемы здоровья детей: вчера, сегодня, завтра /О. И. Пикуза // Казанский медицинский журнал, 2002. т.Т. 83,N N 5. – С.321–326.
258. Венцковський, Б. М. Досвід застосування вітамінно-мінерального комплексу Теравіт Прегна в профілактиці невиношування вагітності / Б.М. Венцковський, В.О. Товстановська, В.Ю. Бутилін. –С.62–64.
259. «Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей» (Наказ МОЗ № 803 від 10.12.2007 року «Про внесення змін до наказу МОЗ № 354 від 9.07.2004 року»).
260. Бережний В.В., Уніч Н.К., Корнева В.В. та ін. Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбіозу у дітей. Методичні рекомендації. – К., 2000. – 36 с.
261. Гасанов А.И., Кулиева З.М. Дисбактериозы у детей. Принципы лечения // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 3 (143). – С. 18–19.
262. Майданник В.Г. и др. Эффективность применения пробиотиков у детей раннего возраста // Здоров'я України. – 2007. – № 3. – С. 65–66.
263. Марушко Ю.В., Крамарев С.О., Десятник Д.Г. Сучасні аспекти діагностики та терапії респіраторних захворювань, спричинених *Chlamydothile pneumoniae* у дітей. Методичні рекомендації. – К., 2005. – 24 с.
264. Мошчич П.С., Чернишова Л.І., Марушко Ю.В. та ін. Профілактика і лікування дисбіозу носоглотки і кишечнику у дітей. Методичні рекомендації. – К., 1995. – 20 с.
265. Buts J.P. et al. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii* // Pediatric Research. – 1986. – №20. – P.192-196.
266. Чернишова Л.І., Самарін Д.В. Лікування гострих кишкових інфекцій у дітей в амбулаторних умовах (методичні рекомендації). – Київ.–2007.–25с.
267. Незгода І.І. досвід застосування молочної суміші „НАН Кисломолочний 1 та 2” при лікуванні гострих кишкових інфекцій у дітей / І.І. Незгода, О.С. Онофрійчук // Современная педиатрия. – 2(36). – 2011. С.142-145.
268. Олексик О.Т., Пічкарь Й.І., Кочубайло С.П. Йододефіцитні захворювання: причини, наслідки, шляхи подолання: Практичний посібник.–Ужгород:Ліра,2012.–28с.
269. Дзяк Г.В. Діагностика та лікування дисбіозу кишечника у дітей та дорослих (методичні рекомендації). – Дніпропетровськ., 2000. – С.28.
270. Поліщук О.І. Мікробна екосистема кишечника дітей, нові підходи до її оцінки та корекції в сучасних умовах: автореф. дис. докт. мед. наук: спец.03.00.07/О.І.Поліщук.–Київ,2001.–34с.
271. Крамарев С.О. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей / С.О.Крамарев, В.В. Євтушенко // Здоров'я України. - №18/1.–2008.–С.49-50.