

А.А. Иванов

Морозовская городская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к лечению острого гастроэнтерита у детей

Автор, ответственный за переписку:

Иванов Артем Александрович, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9, корп. 1А, приемное отделение, **тел.:** 8 (499) 236-47-96, **e-mail:** IVvArt25@gmail.com.

Острый гастроэнтерит — это инфекционное заболевание, как правило, вирусной этиологии, сопровождающееся развитием частого жидкого, водянистого стула и возможным наличием рвоты, лихорадки. Данная патология является нередким состоянием, с которым сталкивается врач-педиатр в своей практике. В настоящее время используется многообразие различных схем и подходов к терапии острого гастроэнтерита, однако не все они соответствуют критериям доказательной медицины. В данном обзоре литературы представлены современные подходы к фармакотерапии острого гастроэнтерита, основанные на мировом опыте и практических рекомендациях развитых стран. Также освещены вопросы специфической профилактики ротавирусной инфекции и влияния вакцинации на предотвращение некоторых соматических заболеваний.

Ключевые слова: педиатрия, доказательная медицина, гастроэнтерит, диарея, рвота, лечение

Для цитирования: Иванов А.А. Современные подходы к лечению острого гастроэнтерита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):445–449. doi: 10.15690/pf.v17i5.2182.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диарея продолжает оставаться одной из ведущих причин смертности среди детей и занимает третье место среди всех причин смерти (около 8%) [1]. Согласно данным UNICEF, ежедневно от диареи умирает примерно 1300 детей [2], а количество смертей за 2017 г. от диареи у детей до 5 лет составило 533 768 случаев [1]. Ежегодно в США отмечается до 1,5 млн амбулаторных обращений и 200 тыс. госпитализаций в стационар по поводу острой диареи у детей [3, 4].

Гастроэнтерит является одной из самых частых причин развития диареи у детей [5]. Под термином «острый гастроэнтерит» понимают появление жидкого, водянистого стула более 3 раз в сутки, который может сопровождаться рвотой и лихорадкой [5]. Основной причиной развития острого гастроэнтерита являются вирусные агенты, в частности рота- и норовирусы [6]. Доля острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей до 17 лет составляет 83% [6]. Из вышесказанного следует, что острый гастроэнтерит остается актуальной пробле-

мой современной педиатрии, и каждый педиатр должен иметь представление о рациональной фармакотерапии данного состояния. К сожалению, в РФ не все врачи руководствуются принципами рациональной фармакотерапии и доказательной медицины, что приводит к полипрагмазии. Целью данной статьи является обобщение опыта и рекомендаций ведущих международных педиатрических ассоциаций и организаций инфекционистов по вопросу современного подхода к терапии данного состояния.

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ Регидратация

Регидратация — один из основных патогенетических принципов лечения острого гастроэнтерита — зачастую является единственным необходимым методом терапии [4, 7, 8]. В настоящее время для оценки степени дегидратации рекомендуется использовать модифицированную шкалу Vesikari (табл. 1) или шкалу CDS (табл. 2) [9, 10].

Artem A. Ivanov

Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Contemporary Approaches to the Treatment of Acute Gastroenteritis in Children

Acute gastroenteritis is an infectious disease, often with viral etiology, which can include diarrhea (three or more loose or liquid stools in 24 hours) and the possible presence of vomiting and fever. This pathology is common disease for any pediatrician in his practice. Currently, many specialists use a variety of different guidelines and approaches to the treatment of acute gastroenteritis, thus not all of them meet the criteria of evidence-based medicine. This review presents contemporary approaches to the pharmacotherapy of acute gastroenteritis based on world experience and guidelines from developed countries. This review also covers the issues of specific prevention of rotavirus infection and the role of vaccination in prevention of certain somatic diseases.

Keywords: pediatrics, evidence-based medicine, gastroenteritis, diarrhea, vomiting, treatment

For citation: Ivanov Artem A. Contemporary Approaches to the Treatment of Acute Gastroenteritis in Children. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):445–449. doi: 10.15690/pf.v17i5.2182.

Таблица 1. Модифицированная шкала тяжести дегидратации Vesikari**Table 1.** Modified Vesikari scale for dehydration severity

Критерии/баллы	0	1	2	3
Продолжительность диареи, ч	0	1–96	97–120	Более 120
Максимальная частота стула в сутки	0	1–3	4–5	Более 6
Продолжительность рвоты, ч	0	1–24	25–48	Более 49
Максимальная частота рвоты в сутки	0	1	2–4	Более 5
Максимальная температура тела	Менее 37,0	37,1–38,4	38,5–38,9	Более 39,0
Необходимость в последующей медицинской помощи	–	–	Первичная помощь	Отделение интенсивной помощи
Лечение	Нет	Парентеральная регидратация	Госпитализация	–

Примечание. 0–8 баллов — легкое обезвоживание; 9–10 баллов — умеренное обезвоживание; более 11 баллов — тяжелое обезвоживание.

Note. 0–8 points — light dehydration; 9–10 points — moderate dehydration; >11 points — severe dehydration.

Таблица 2. Клиническая шкала дегидратации (Clinical Dehydration Scale)**Table 2.** Clinical Dehydration Scale

Критерии/баллы	0	1	2
Внешний вид	Не изменен	Жажда, беспокойство или вялость, раздражительность	Сонливость, коматозное состояние
Глаза	Нормальные	Слегка запавшие	Запавшие
Состояние слизистых оболочек	Влажные	Липкие	Сухие
Слезотечение	Не изменено	Снижено	Отсутствует

Примечание. 0 баллов (потеря менее 3% жидкости) — нет обезвоживания; 1–4 балла (потеря 3–6% жидкости) — умеренное обезвоживание; более 5 баллов (потеря более 6% жидкости) — выраженное обезвоживание.

Note. 0 points (fluid loss <3%) — no dehydration; 1–4 points (fluid loss 3–6%) — some dehydration; >5 points (fluid loss >6%) — moderate-to-severe dehydration.

Далее рассмотрим тактику врача в зависимости от степени дегидратации.

При легкой и умеренной дегидратации должна применяться оральная регидратация (ОР) [4, 7, 8]. Согласно данным метаанализа 16 исследований, включавших 1545 детей, ОР была более эффективной и безопасной, чем парентеральная регидратация (ПР) [11]. Только 4% детей с легкой и умеренной дегидратацией потребовался переход с ОР на ПР [11].

При отсутствии или минимальном обезвоживании рекомендовано восполнение только физиологической потребности (ФП) в жидкости, которую можно рассчитать по методу Холлидея – Сегара (табл. 3) [4, 7, 8].

При легкой и умеренной дегидратации рекомендовано также придерживаться ОР.

Восполнение дефицита жидкости происходит из расчета 50–100 мл/кг за 2–4 часа. Компенсация текущих потерь рассчитывается следующим образом: 10 мг/кг — каждый эпизод жидкого стула, 2 мг/кг — каждый эпизод рвоты [4, 7, 8].

NB! Рвота не является показанием к отказу от ОР. При наличии рвоты необходимо уменьшить объем однократной порции жидкости до 5 мл каждые 2–3 минуты, при повторной рвоте необходимо воздержаться от приема жидкости на 10 минут, а затем продолжить ОР в предыдущем режиме или уменьшить объем жидкости [7].

При невозможности пероральной регидратации стоит рассмотреть регидратацию через назогастральный

зонд. Многочисленные исследования доказали преимущество и безопасность назогастральной регидратации по сравнению с парентеральной [11, 12].

Для проведения ОР в настоящий момент рекомендованы растворы с пониженной осмолярностью [4, 7, 8]. В качестве альтернативы стандартным растворам для ОР (ОРС) возможно использовать наполовину разбавленный водой яблочный сок [13].

При тяжелой дегидратации рекомендовано проведение ПР [4, 7, 8].

Растворами выбора являются раствор Рингера, 0,9% раствор NaCl [7]. Режимы проведения регидратации при тяжелом обезвоживании показаны в табл. 4 [8].

Таблица 3. Расчет физиологической суточной потребности в жидкости по методу Холлидея – Сегара**Table 3.** Maintenance fluid requirements according to Holliday-Segar method

Масса тела, кг	Расчет физиологической потребности в жидкости
1–10	100 мл/кг/сут
10–20	1000 мл + 50 мл/кг (на каждый кг свыше 10 кг)
Более 20	1500 мл + 20 мл/кг (на каждый кг свыше 20 кг)

Таблица 4. Тактика регидратации при тяжелом обезвоживании с использованием раствора Рингера или 0,9% раствора NaCl

Table 4. Rehydration tactics for severe dehydration using Ringer's solution or 0.9% NaCl solution

Возраст пациента, мес	Введение 30 мл/кг в течение	Затем введение 70 мл/кг в течение
Младше 12	60 мин*	5 ч
Старше 12	30 мин*	2,5 ч

Примечание. *Введение необходимо повторить, если при повторной оценке пульс на лучевой артерии по-прежнему слишком слабый или не определяется.

Note. *Administration must be repeated if radial pulse is still too weak or absent at re-evaluation.

Антиэметики

Американская академия педиатрии (AAP) в апреле 2020 г. опубликовала данные проведенного метаанализа 24 исследований, включавших 3482 детей. Согласно результатам данной работы, установлено, что только ондансетрон (антагонист серотониновых рецепторов 5HT₃) эффективен в отношении купирования рвоты и предотвращает необходимость в переходе на парентеральную регидратацию [14]. Остальные препараты — метоклопрамид, домперидон, дексаметазон, дименгидринат, гранисетрон не показали достоверного эффекта [14], из-за чего назначение других антиэметических препаратов, кроме ондансетрона, неоправданно в клинической практике лечения острого гастроэнтерита [14]. Нужно указать, что такие повсеместно используемые препараты, как метоклопрамид и домперидон, часто обладают риском развития побочных эффектов. Терапия метоклопрамидом может сопровождаться развитием пирамидных нарушений [7].

Применение домперидона в педиатрической практике значительно ограничено Европейским агентством лекарственных средств (EMA) из-за высокого риска удлинения интервала QT и развития аритмии, а в США данный препарат не прошел регистрацию FDA [7, 15, 16].

Препараты, замедляющие моторику кишечника не рекомендованы для купирования диареи ввиду развития возможных побочных эффектов (кишечная непроходимость, сонливость) [4, 7, 8].

Сорбенты

Диосмектит — единственный препарат из группы сорбентов, в отношении которого есть достоверная доказательная база. В рандомизированном клиническом исследовании показано эффективное влияние диосмектита на сокращение продолжительности диарейного синдрома [7]. Однако исследования, доказывающие эффективность данного препарата, проводились только в странах с развивающейся экономикой (Малайзия, Перу, Индия), из-за чего не рекомендуются ВОЗ [7, 17]. Согласно Кокрейновскому обзору 18 рандомизированных клинических исследований, включавших 2616 детей, диосмектит сокращает длительность диареи в качестве вспомогательного средства лечения, но не влияет на частоту госпитализаций и необходимость перехода на парентеральную регидратацию [18]. Другие сорбенты не рекомендованы из-за отсутствия исследований, доказывающих их эффективность [7].

Антисекреторные препараты

Рацекадотрил, метаболит которого ингибирует периферическую энкефалиназу, показал свою эффектив-

ность в уменьшении продолжительности диареи у детей. Данный препарат рекомендован европейским сообществом гастроэнтерологов для лечения водянистой диареи [7]. При проведении Кокрейновского обзора выяснено, что рацекадотрил уменьшает риск безуспешной регидратации, однако достоверных доказательств сокращения продолжительности диареи не получено [19]. В России данный препарат не разрешен для применения в педиатрической практике ввиду отсутствия детских форм [20].

Пробиотики

Некоторые штаммы пробиотиков могут снижать тяжесть течения симптомов гастроэнтерита и сокращать продолжительность диареи примерно на 1 сут, что было доказано при проведении Кокрейновского обзора 63 рандомизированных клинических исследований и квазиисследований, включавших 8014 детей и взрослых [21]. Однако существуют противоречивые доказательства эффективности назначения пробиотиков при гастроэнтерите вирусной этиологии, т.к. при проведении двух рандомизированных исследований, включавших 646 и 943 детей с острой диареей, получавших *Lactobacillus rhamnosus* GG, не отмечалось сокращения длительности диареи [22, 23]. Согласно консенсусу Всемирной ассоциации гастроэнтерологов и Европейским рекомендациям по применению пробиотиков, для купирования острой диареи показано применение только трех штаммов: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* и *Saccharomyces boulardii* [24]. Однако согласно обновленным рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов, у детей и взрослых с инфекционным гастроэнтеритом не рекомендуется назначение пробиотиков, т.к. при проведении многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований на территории США и Канады *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus helveticus* не показали клинической эффективности [25].

Дисбиотики и пребиотики не рекомендуются к применению в качестве терапии острого гастроэнтерита [4, 7, 8].

Антибактериальная терапия

Рутинное применение антибактериальных препаратов неоправданно ввиду доминирования вирусной этиологии, возможного удлинения периода носительства некоторых бактериальных возбудителей [7]. Назначение противомикробных препаратов должно исходить из этиологии возбудителя. Например:

- при шигеллезе в качестве препарата первой линии рекомендован пероральный прием азитромицина [7];
- при сальмонеллезе антибактериальная терапия не должна использоваться ввиду отсутствия эффективности и удлинения периода носительства. Исключение составляют дети из групп риска по развитию бактериемии и внекишечных проявлений (новорожденные и дети младше 3 мес, иммунокомпрометированные, с асплинией и ахлоргидрией) [7];
- при кампилобактериозе препаратом выбора также является пероральный прием азитромицина [7].

В нашей стране в амбулаторной и стационарной практике часто используется препарат нифуроксазид, однако он не упоминается ни в одних клинических рекомендациях ведущих педиатрических и инфекционных организаций мирового уровня и развитых стран.

В 2016 г. при проведении открытого проспективного-го обсервационного исследования (без рандомизации и двойного ослепления) у взрослых (169 пациентов) было выявлено преимущество использования нифуроксазида по сравнению с терапией пробиотиками [26]. В дальнейшем необходимо проведение рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности применения данного препарата, в том числе в детской популяции.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Вакцинация

Одним из ведущих возбудителей гастроэнтеритов у детей является ротавирус. У пациентов грудного возраста гастроэнтерит, вызванный данным возбудителем, может приводить к тяжелому обезвоживанию и протекать в тяжелой форме. Ввиду этой особенности была разработана живая пероральная пентавалентная вакцина, содержащая пять живых штаммов ротавируса. В Российской Федерации вакцина Ротатек не входит в национальный календарь прививок — в отличие от многих других стран Европы, Северной Америки и Азии [27]. Согласно исследованиям, вакцинация значительно снижает количество случаев острого ротавирусного гастроэнтерита и, как следствие, уменьшает частоту госпитализаций в стационары [28]. Курс вакцинации состоит из введения 3 доз, первая из которых должна быть введена не ранее 6 нед и не позднее 12 нед [29]. В 2019 г. в США опубликованы данные когортного исследования, включавшего 1 474 535 младенцев, вакцинированных или частично вакцинированных пентавалентной ротавирусной вакциной за период с 2001–2017 гг. Выявлено, что в группе детей, получивших полный курс вакцинации, заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа снизилась на 33% по сравнению с невакцинированной группой [30], похожие результаты были получены австралийскими исследователями [31]. В настоящее время высказываются предположения об этиологической роли ротавируса в патогенезе развития сахарного диабета 1-го типа [32]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, в том числе, в российской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. *Causes of death in children under 5, World, 2017*. Our World in Data. Available online: <https://ourworldindata.org/grapher/causes-of-death-in-children-under-5>. Accessed on October 21, 2020.
2. *Diarrhoea*. October, 2019. UNICEF Data: Monitoring the situation of children and women. Available online: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease>. Accessed on October 21, 2020.
3. King CK, Glass R, Bresee JS, et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-16):1–16.
4. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ*. 2007;334(7583):35–40. doi: 10.1136/bmj.39036.406169.80.
5. Granado-Villar D, Cunill-De Sautu B, Granados A. Acute Gastroenteritis. *Pediatr Rev* 2012;33(11):487–495. doi: 10.1542/pir.33-11-487.
6. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Россина А.Л. и др. Клинико-этиологическая характеристика оги у госпитализированных детей города Москвы в 2015–2017 гг. // *Детские инфекции*. — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 27–33. [Molochkova OV, Kovalev OB, Rossina AL, et al. Clinico-etiological characteristics of acute intestinal infections in hospitalized children of Moscow in 2015–2017. *Detskie Infektsii = Children Infections*. 2018;17(3):27–33. (In Russ).] doi: 10.2627/2072-8107-2018-17-3-27-33.
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема острого гастроэнтерита остается актуальной для педиатрии. Врач амбулаторной практики, как и педиатр стационара, часто встречаются с данной патологией. К сожалению, не каждый педиатр соблюдает принципы рациональной и доказательной фармакотерапии, что ведет к увеличению частоты необоснованных катетеризаций и удлинению периода нахождения в стационаре, а это, в свою очередь, повышает количество необоснованных госпитализаций, уменьшает экономическую рентабельность и приводит к развитию боязни лечебных учреждений у детей. Часто мы забываем, что каждый лишний укол — это боль для ребенка. Развитие знаний о современных подходах к терапии острых патологических состояний, включая острый гастроэнтерит, позволит нам минимизировать негативное психологическое воздействие на детей и, в результате, улучшить качество лечения и комплаентность наших пациентов, этой цели посвящена и данная статья. Необходимо дальнейшее проведение качественных рандомизированных клинических исследований часто используемых препаратов для оценки их эффективности и безопасности. В том числе следует придерживаться принципа минимизации назначения препаратов — для терапии не только острого гастроэнтерита, но и других распространенных, часто самостоятельно купирующийся патологий в педиатрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-6137-6138>

- Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
8. *Оказание стационарной помощи детям: руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста*. — 2-е изд. — Всемирная организация здравоохранения; 2014. [Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. World Health Organization; 2014. (In Russ).] Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789244548370_rus.pdf. Ссылка активна на 01.10.2020.
9. Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, et al. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):514–519. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829ae5a3.
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 10 maya 2017 g. № 203n "Ob utverzhenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshchi". (In Russ).]
11. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(5):483–490. doi: 10.1001/archpedi.158.5.483.

12. Nager AL, Wang VJ. Comparison of nasogastric and intravenous methods of rehydration in pediatric patients with acute dehydration. *Pediatrics.* 2002;109(4):566–572. doi: 10.1542/peds.109.4.566.

13. Freedman SB, Willan AR, Boutis K, Schuh S. Effect of Dilute Apple Juice and Preferred Fluids vs Electrolyte Maintenance Solution on Treatment Failure Among Children With Mild Gastroenteritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(18):1966–1974. doi: 10.1001/jama.2016.5352.

14. Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki A-A, Florez ID. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2020;145(4):e20193260. doi: 10.1542/peds.2019-3260.

15. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines. European Medicines Agency; 2014. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_en.pdf. Accessed on October 1, 2020.

16. U.S. Food and Drug Administration. *How to Request Domperidone for Expanded Access Use.* Marth 08, 2020. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/how-request-domperidone-expanded-access-use#:~:text=Domperidone%20is%20not%20currently%20a,domperidone%2Dcontaining%20products%20is%20illegal>. Accessed October 1, 2020.

17. Лечение диареи: учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. — Всемирная организация здравоохранения; 2005. — 44 с. [The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization; 2005. 44 p. (In Russ).] Доступно по: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/130696/9244593181R.pdf. Ссылка активна на 01.10.2020.

18. Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Sys Rev.* 2018;4(4):CD011526. doi: 10.1002/14651858.CD011526.pub2.

19. Liang Y, Zhang L, Zeng L, et al. Racecadotril for acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Sys Rev.* 2019;12(12):CD009359. doi: 10.1002/14651858.CD009359.pub2.

20. Racecadotril (Рацекадотрил): инструкция лекарственного средства // VIDAL: справочник лекарственных средств. [Racecadotril (Ratsekadotril): instruktsiya lekarstvennogo sredstva. VIDAL: spravochnik lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2431>. Ссылка активна на 01.10.2020.

21. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Sys Rev.* 2010;11(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.

22. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in acute watery diarrhoea of Indian children: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2007;43(12):837–842. doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01201.x.

23. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2002–2014. doi: 10.1056/NEJMoa1802598.

24. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2014. Available online: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>. Accessed on September 20, 2020.

25. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020;159(2):697–705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059.

26. Begovic B, Ahmedtagic S, Calkic L, et al. Open Clinical Trial on Using Nifuroxazide Compared to Probiotics in Treating Acute Diarrhoeas in Adults. *Mater Sociomed.* 2016;28(6):454–458. doi: 10.5455/msm.2016.28.454-458.

27. Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в ред. Приказов Минздрава России от 16.06.2016 N 370н, от 13.04.2017 N 175н, от 19.02.2019 N 69н). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 21 marta 2014 g. N 125n “Ob utverzhdenii natsional’nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam” (v red. Prikazov Minzdrava Rossii ot 16.06.2016 N 370n, ot 13.04.2017 N 175n, ot 19.02.2019 N 69n). (In Russ).]

28. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, et al. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006–2016. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):840–850. doi: 10.1093/cid/cix369.

29. Ротатек® (Rotateq): инструкция лекарственного средства // VIDAL: справочник лекарственных средств [Rotatek® (Rotateq): instruktsiya lekarstvennogo sredstva // VIDAL: spravochnik lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/rotateq__38534. Ссылка активна на 01.10.2020.

30. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the United States, 2001–2017. *Sci Rep.* 2019;9(1):7727. doi: 10.1038/s41598-019-44193-4.

31. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of Rotavirus Vaccination With the Incidence of Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):280–282. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4578.

32. Harrison LC, Perrett KP, Jachno K, et al. Does rotavirus turn on type 1 diabetes? *PLoS Pathog.* 2019;15(10):e1007965. doi: 10.1371/journal.ppat.1007965.

Статья поступила: 03.10.2020, принята к печати: 23.10.2020
The article was submitted 03.10.2020, accepted for publication 23.10.2020