

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»
на тему:

**« Обґрунтування призначення варіантів патогенетичної
терапії гострих гастроентеритів у дітей »**

Виконала:
здобувач вищої освіти
VI курсу 3 групи медико-фармацевтичного
факультету, спеціальність
226 "Фармація, промислова фармація
(заочна форма)

Грущак Анна Романівна

Керівник:

професор закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб, д.мед.н., проф. Іванова Л.А.

Рецензенти:

професор закладу вищої освіти
кафедри внутрішніх хвороб,
д.мед.н. проф. Волошина Л.О.
доцент закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб,
к.мед.н. Тарнавська С.І.

ЗМІСТ

Вступ.....	3
РОЗДІЛ 1. ГОСТРІ ГАСТРОЕНТЕРИТИ У ДІТЕЙ: КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	7
1.1. Етіологічні чинники та окремі патогенетичні механізми розвитку гострих гастроентеритів у дітей.....	7
1.2. Сучасні етіопатогенетичні та клінічні особливості ротавірусної інфекції в дитячому віці.....	10
1.3. Сучасні підходи до оцінки тяжкості зневоднення у дітей.....	14
1.4. Оральна регідратація як ключова ланка патогенетичної терапії гострого гастроентериту у дітей.....	16
1.5. Оральні регідратаційні суміші: склад та методи застосування.....	19
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	22
2.1. Загальна характеристика груп.....	22
2.2. Методи статистичного аналізу.....	24
2.3. Дотримання принципів біоетики.....	24
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ У ДІТЕЙ ТА ТАКТИКА ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ..	25
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
ВИСНОВКИ.....	36
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	38

ВСТУП

Актуальність теми. Серед розмаїття інфекційних захворювань, що діагностуються у дитячому віці, особливу увагу привертають гострі кишкові інфекції (ГКІ). Згідно зі статистичними звітами ВООЗ, щорічна кількість випадків захворювання на ГКІ у світі перевищує позначку в один мільярд. При цьому основний тягар хвороби (65-70%) припадає саме на педіатричну групу пацієнтів, зокрема на дітей, які не досягли п'ятирічного віку [1]. Згідно рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я та інших міжнародних регламентуючих документів щодо використання як основного методу боротьби із зневодненням розчинів пероральних регідратаційних солей кількість смертей дітей віком до 5 років зменшилась майже втричі - з 4,5 млн випадків на рік до 1,8 мільйонів [2]. Кількість випадків діарей у Європі доволі висока: так, діти до 3 років мають від 0,5 до 2 епізодів діареї на рік, що зумовлює актуальність даної патології для багатьох країн світу [3,4].

На рівні національної статистики в Україні щорічно фіксується від 40 до 50 тисяч епізодів інфікування серед дитячого населення, при цьому летальність сягає близько 49 випадків на рік. У загальному рейтингу причин дитячої смертності в межах країни інфекційна патологія стабільно перебуває на п'ятій позиції. Проте в структурі безпосередньо інфекційної смертності саме ГКІ є лідерами, складаючи питому вагу у межах 30-35% [5].

Ключовим етіологічним чинником у структурі дитячих кишкових інфекцій виступає ротавірус, який найчастіше спричиняє розвиток секреторної діареї та вірусних патологій кишечника у пацієнтів раннього віку. Світова статистика свідчить про понад 125 мільйонів щорічних випадків ротавірусного ентериту в педіатричній практиці. Зокрема, близько 2 мільйонам дітей віком до 5 років через тяжкість перебігу цієї хвороби необхідна госпіталізація [1,6].

Рівень розповсюдження ротавірусного гастроентериту характеризується нестабільністю: у певні часові проміжки показники варіювали від 0,94 до 3,18 випадків на 100 тис. населення. Утім, представники вітчизняної науки акцентують на тому, що фактична кількість хворих є значно вищою, оскільки

можливості вірусологічної верифікації наразі обмежені. Ця ситуація ускладнюється і підходом до діагностики асоційованих вірусно-бактеріальних патологій, де клінічний пошук нерідко зосереджений виключно на бактеріальному компоненті, що призводить до недооцінки ролі вірусних агентів [7].

Актуальність методів оперативного виявлення та адекватної патогенетичної корекції ротавірусної інфекції зумовлена її домінуючою роллю в структурі внутрішньолікарняного інфікування, передусім у педіатричних стаціонарах. Згідно з даними досліджень, до 69% усіх випадків нозокоміальних кишкових розладів мають саме ротавірусну етіологію [8]. Стійкість патогена до стандартних дезінфікуючих засобів у поєднанні з його надзвичайною вірулентністю та низьким інфікуючим порогом створює умови для швидкої передачі вірусу через контактні поверхні, предмети догляду чи руки персоналу. Додатковим фактором ризику є латентне вірусоносійство: від 25% до 50% дітей віком до двох років можуть бути безсимптомними віділювачами ротавірусу, що суттєво ускладнює епідеміологічний контроль [8].

Гострі гастроентерити, зокрема і ротавірусної етіології супроводжується виразним діарейним синдромом та швидким розвитком дегідратації. Саме порушення водно-електролітного балансу визначає тяжкість перебігу захворювання, ризик ускладнень і потребу в інтенсивній терапії.

Незважаючи на впровадження сучасних клінічних протоколів, наявність на фармацевтичному ринку достатньої кількості розчинів для оральної регідратації для дітей питання вибору оптимальних варіантів патогенетичної терапії гастроентеритів є дискусійним. Парентеральна регідратація, хоча й ефективна, є інвазивною, потребує стаціонарного лікування та може супроводжуватися ускладненнями, що обмежує її широке застосування, особливо при легкому та середньому ступенях дегідратації.

Сучасні підходи до лікування гострих кишкових інфекцій в дитячому віці ґрунтуються на ранньому застосуванні оральної регідратаційної терапії з використанням гіпоосмолярних розчинів [9].

В практичній діяльності лікарів і фармацевтів залишається недостатньо обґрунтованим вибір конкретного препарату, а також оцінка його клінічної ефективності в кожному конкретному випадку у запобіганні переходу до парентеральної регідратації.

Таким чином, питання обґрунтування оптимальних варіантів патогенетичної терапії гострих ентеритів, визначення доцільності та своєчасності застосування сучасних гіпоосмолярних оральних розчинів та їхньої ролі в детермінації динаміки патологічного процесу потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження: Обґрунтувати призначення оптимального варіанту патогенетичної терапії при гострому гастроентериті у дітей шляхом дослідження клінічної ефективності гіпоосмолярних розчинів на прикладі лікарського засобу «Регідрон оптім»

Завдання дослідження:

1. Дослідити характерні клінічні прояви ротавірусної інфекції у госпіталізованих пацієнтів для подальшої оптимізації підходів до діагностики та терапії.
2. Оцінити тяжкість перебігу та динаміку клінічних показників при ротавірусному гастроентериті у дітей.
3. Проаналізувати терапевтичну ефективність сучасних схем регідратаційної терапії при лікуванні дітей з кишковими розладами.
4. Удосконалити алгоритм патогенетичної терапії гострого гастроентериту в педіатричній практиці.

Об'єкт дослідження: діти, хворі на гострий гастроентерит ротавірусної етіології

Предмет дослідження: клінічні особливості перебігу ротавірусного гастроентериту, терапевтичний вплив фармакологічного засобу Регідрон Оптім у межах патогенетичної корекції дегідратації .

Методи дослідження: контент-аналіз фахової літератури, ретроспективний аналіз медичної документації (аналіз скарг та анамнезу, об'єктивного обстеження хворих), лабораторні (вірусологічні методи обстеження), статистичні (методи параметричної та непараметричної статистики, клінічної епідеміології).

РОЗДІЛ 1

ГОСТРИ ГАСТРОЕНТЕРИТИ У ДІТЕЙ: КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологічні чинники та окремі патогенетичні механізми розвитку гострого гастроентериту в дитячому віці

Інфекційні захворювання з враженням шлунково-кишкового тракту є однією з найбільш частих причин захворюваності та смертності дітей віком до п'яти років та створює глобальну проблему для системи охорони здоров'я різних країн світу. Особливо тяжкі випадки захворювання реєструються у немовлят, пацієнтів з імунодефіцитними станами, а також у людей похилого віку через високий ризик розвитку в них зневоднення важкого ступеня [10,11].

Згідно з моніторингом, який проводять Всесвітня організація охорони здоров'я та дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ), глобальна кількість випадків гострих кишкових інфекцій у дитячій популяції щорічно сягає майже 1,7-2 мільярдів. Це робить групу діарейних захворювань однією з провідних загроз здоров'я малюків у світовому масштабі [12,13,14].

У Європі немовлята та діти ясельного віку хворіють в середньому один-два рази на рік [14,15].

У Німеччині у 2017 році майже 40 000 дітей віком до п'яти років було госпіталізовано з гострим інфекційним гастроентеритом, що відповідає приблизно 9% усіх госпіталізацій з приводу станів, відмінних від травм, у цій віковій групі, а п'ятеро дітей померли [16].

Гострий інфекційний гастроентерит викликається широким спектром патогенів, зокрема це бактерії, віруси та найпростіші. Характерної клінічної симптоматики не завжди достатньо для виявлення етіологічного чинника захворювання. Швидка та точна діагностика є дуже важливою для належного,

зокрема патогенетичного лікування пацієнтів та вжиття заходів щодо інфекційного контролю [17].

Гострий гастроентерит (ГГ) характеризується запаленням шлунково-кишкового тракту, головним чином шлунка та тонкого кишечника, що спричиняють бактеріальні, вірусні та паразитарні організми, які поширюються переважно через воду, забруднену фекаліями. [18] .

Вірусні патогени становили 93% випадків серед госпіталізованих дітей віком до 5 років, причому ротавірус становив 47%, норовірус – 29%, а аденовірус – 14% [4,20].

Немовлята та діти ясельного віку особливо вразливі через їхню високу добову потребу в рідині – від 100 до 160 мл на кілограм маси тіла. Втрата рідини внаслідок блювання та діареї може швидко перевищити об'єм циркулюючої крові втричі, що невдовзі призводить до зневоднення з порушеннями електролітного гомеостазу, функції кровообігу та перфузії органів і тканин [21].

ГГ є фактором критичного навантаження на медичну галузь, особливо в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, і характеризується такими симптомами, як діарея, блювання, біль у животі та зневоднення [22,23].

Серед збудників ГГ переважну роль відіграють вірусні патогени, причому ротавірус , норовірус , аденовірус , астровірус , саповірус та людський бокавірус визначені як найпоширеніші причини дитячого гастроентериту [24].

Патогенез шлунково-кишкових вірусів включає різні, але перекриваючі механізми, які порушують нормальну функцію кишечника. Ротавірус, дволанцюговий РНК-вірус , інфікує зрілі ентероцити в тонкому кишечнику, спричиняючи втрату епітеліальних клітин, атрофію ворсинок та мальабсорбцію . Він виділяє ентеротоксин NSP4, який порушує кальцієвий гомеостаз та стимулює кишкову нервову систему , що призводить до секреторної діареї [25] . Норовірус, одноланцюговий РНК-вірус, в першу чергу вражає тонкий кишечник, зв'язуючись з антигенами гістогрупи крові (HBGA) на епітеліальних клітинах та викликаючи дисфункцію епітелію, запалення та змінену моторику, що призводить до діареї та блювоти [26-28] .

Саповірус зумовлює ураження ентероцитів слизової оболонки, пошкодження епітелію та порушення всмоктування поживних речовин [29-33].

Аденовірус, дволанцюговий ДНК-вірус, в першу чергу адгезується на поверхні ворсинок тонкої кишки, викликаючи прямі цитопатичні ефекти та запалення, особливо у дітей молодшого віку [34-37]. Крім того, аденовіруси добре відомі своєю здатністю інфікувати дихальні шляхи, викликаючи захворювання від легких інфекцій верхніх дихальних шляхів до тяжкої пневмонії, особливо у людей з ослабленим імунітетом та маленьких дітей [37-42].

Астровірус, одноланцюговий РНК-вірус, інфікує епітеліальні клітини та порушує ферменти щіткової облямівки, що призводить до осмотичної діареї [43,44].

Ще одним збудником, що призводить до розвитку гострого гастроентериту у дітей є бокавірус. Бокавірус — це одноланцюговий ДНК-вірус, який може викликати запалення та пошкодження кишечника, хоча його точна роль у гастроентериті залишається предметом дослідження [45]. Разом ці віруси викликають комбінацію руйнування епітелію, імунної активації та порушення іонного транспорту та всмоктування рідини, що призводить до характерних симптомів зневоднення при гострих гастроентеритах [46,47].

На розвиток вірусного гастроентериту впливає багато факторів, таких як вік пацієнта, імунний статус, гігієнічні практики та сезонність інфекцій [12,].

Ротавірус, наприклад, залишається провідною причиною тяжкої діареї у дітей у всьому світі, незважаючи на впровадження ефективних вакцин у багатьох країнах [42]. Норовірус та саповірус часто пов'язані зі спалахами, особливо в громадських закладах, таких як школи та дитячі садки [48-50]. Аденовірусні та астровірусні інфекції, хоча й зустрічаються рідше, можуть призвести до значних клінічних проявів у дітей з ослабленим імунітетом або дітей з недоїданням [49-50]. Людський бокавірус, відносно нещодавно виявлений патоген, також був пов'язаний з респіраторними та шлунково-кишковими інфекціями, але його точна роль у розвитку гемопоетичних захворювань все ще

досліджується [45,47]. Сезонні закономірності цих інфекцій варіюються, причому ротавірус та норовірус демонструють вищу поширеність у холодні місяці. Натомість інші можуть досягати піку за різних умов залежно від регіонального клімату та доступності медичного обслуговування [45,47,48].

Гострий інфекційний гастроентерит діагностується на основі клінічних даних. Його основними проявами є раптове розрідження калу та збільшення частоти випорожнень до більше трьох разів на день (або більше двох разів на день понад звичайну частоту для пацієнта), що іноді супроводжується блюванням або лихоманкою [22,23].

Гострий вірусний гастроентерит неможливо остаточно розрізнити лише за клінічними ознаками. Кров'яниста, слизова діарея та висока температура, як правило, пов'язані з бактеріальною причиною, тоді як гострий вірусний гастроентерит частіше супроводжується респіраторними проявами та тривалішим блюванням, а норовірусні інфекції характеризуються інтенсивним блюванням, іноді без діареї [3,13].

1.2 Сучасні етіопатогенетичні та клінічні особливості ротавірусної інфекції в дитячому віці

Збудники роду *Rotavirus*, що входять до родини *Reoviridae* характеризуються наявністю ферментованого геному у вигляді двониткової РНК. Його структура представлена 11 фрагментами, захищеними тришаровим білковим капсидом. Специфічна морфологія віріона візуально нагадує колесо, що і зумовило етимологію назви (від лат. *rota*). Відсутність ліпідного компонента в оболонці забезпечує патогену значну резистентність до зовнішніх фізико-хімічних факторів. [24] .

Відповідно до антигенної структури, ротавіруси класифікують на 9 серотипів та сім основних груп, що позначаються латинськими літерами (від А до G), серед яких домінуючою є група А. Разом з тим, клінічне значення мають також представники груп В та С, здатні спричинювати захворювання у дітей [28,25] .

Для регіонів з помірним кліматом характерна чітка сезонна циклічність з піковим зростанням захворюваності у зимовий період. Найвищий рівень уразливості до інфекції спостерігається у віковій групі від півроку до двох років [5,40].

Основним механізмом поширення визнано фекально-оральний, що реалізується переважно через контакт із контамінованими об'єктами довкілля. Водночас наукова спільнота обговорює гіпотезу щодо аерогенного передавання вірусу. Підставою для таких припущень слугують факти виявлення патогена безпосередньо у біоматеріалі, отриманому з дихальних шляхів пацієнта. [24].

Ключову роль у патогенезі ротавірусного ентериту відіграє протеїн NSP4, який функціонує як специфічний ентеротоксин. Його дія подібна до холерного токсину та провокує розвиток секреторної діареї. Встановлено, що цей протеїн пригнічує глюкозний симпорт, що блокує всмоктування глюкози та зворотню абсорбцію води навіть за відсутності повної деструкції клітин. Окрім того, цей токсин порушує цілісність щільних міжклітинних контактів, підвищуючи парацелюлярну проникність і відтік рідини в просвіт кишечника. [25,51].

Для ротавірусного ентериту характерним є короткий латентний період, що зазвичай не перевищує 24–48 годин. Патологічний процес маніфестує гостро: протягом першої доби спостерігається пік клінічної симптоматики у вигляді фебрильної або субфебрильної лихоманки. Початкові ознаки інтоксикаційного синдрому (загальна слабкість, цефалгія, артралгія) у міру прогресування хвороби доповнюються явищами екзикозу та порушенням електролітного балансу. Клінічний перебіг даної інфекції вирізняється поєднанням уражень верхніх дихальних шляхів (катаральний синдром) та шлунково-кишкового тракту. Останнє проявляється синдромом гастроентериту: частим рідким стільцем, метеоризмом, болями в абдомінальній ділянці та блюванням. Втягнення у процес товстої кишки з розвитком некротичних змін спостерігається рідко і зазвичай є наслідком приєднання вторинної флори [5,6].

Для ентериту характерна водяниста, піниста діарея зі специфічним запахом та частотою дефекації до 20 разів на добу. Типовими є раптові імперативні позиви,

що супроводжуються метеоризмом і приносять полегшення після спорожнення. Стрімкий розвиток дегідратації та електролітних порушень створює високий ризик летальності у дитячому віці. За швидкістю формування критичного ексикозу ротавірусна інфекція вважається однією з найбільш небезпечних патологій, поступаючись лише холері [24,32].

Одним із провідних проявів ротавірусної інфекції є еметичний синдром, який спостерігається у переважної більшості пацієнтів (близько 80%). Характерною особливістю є синхронність появи блювання та діареї. Незважаючи на повторний характер блювання, цей симптом зазвичай є транзиторним і купується протягом першої-другої доби від початку захворювання.

Гострий період ротавірусного ентериту у 90% дітей супроводжується поєднанням диспепсії та катарального синдрому (нежить, гіперемія зіва, сухий кашель), що часто передують лихоманці. Об'єктивно спостерігається зернистість та ін'єкція судин м'якого піднебіння; ці явища зазвичай регресують протягом 3–4 діб. Також характерні прояви загальної інтоксикації: анорексія та дратівливість. Симультанність розвитку основних симптомів дозволяє класифікувати клінічну картину як DFV-синдром (діарея, гарячка, блювання) [2,7,41].

Позакишкові прояви також можуть супроводжувати перебіг ротавірусного ентериту (енцефалопатії, менінгоенцефаліти, міозит, поліомієлітоподібні стани) [51].

Звичайно, у разі доступності експрес варіантів діагностики ротавірусного ентериту жодних труднощів із встановленням діагнозу та проведенням диференційної діагностики, здебільшого, не існує. Водночас, з метою попереднього визначення етіології ураження кишківника використовують констеляційні шкали, наприклад шкала Фонтана для прогнозування етіології гострого гастроентериту [2,6].

Найчастіше блювання триває впродовж перших двох днів захворювання, пронос може тривати до 5-8 дня. Саме тривалість цих симптомів, ранній вік дитини, зумовлюють тяжкість захворювання. Таким чином, основним

життєзагрозливим синдромом при ротавірусному ентериті є дегідратація, тому першочерговим напрямком лікування захворювання є регідратаційна терапія [52].

Базисним та визначальним етапом курування гострих кишкових інфекцій, зокрема ротавірусної етіології, є раціональна регідратація. Своєчасне відновлення водно-електролітного балансу виступає ключовим чинником, що зумовлює ефективність подальшого лікування та швидкість одужання пацієнта. Тактика терапії визначається індивідуально, базуючись на оцінці ступеня дегідратації та загальної тяжкості клінічного перебігу патології [53].

Оцінку тяжкості зневоднення у більшості випадків лікар проводить на підставі клінічних ознак або орієнтується на гостру втрату маси тіла дитини (якщо це можливо). Крім того, для оцінки тяжкості зневоднення у дітей запропоновано декілька шкал. Наводимо в якості прикладу шкалу Весікарі [6,54], яку ми використовували в ході наукового дослідження.

Таблиця 1

Шкала Весікарі

Клінічні ознаки	1 бал	2 бали	3 бали
Кількість епізодів випорожнень за добу	1-3	4-5	6 і більше
Тривалість діареї, днів	1-4	5	6 і більше
Кількість епізодів блювання за добу	1-2	3-4	5 і більше
Тривалість блювання, днів	1	2	три і більше
Центральна температура, °C	37,1-38,4	38,5-38,9	Вище 39,0
Тяжкість дегідратації, % втрати ваги	Відсутня	1-5%	Більше 6%
Лікування	Регідратація оральна	Госпіталізація, оральна регідратація	Госпіталізація, парентеральна регідратація

Бальна оцінка за наведеною вище шкалою дозволяє оцінити тяжкість перебігу та доцільність здійснення заходів з метою корекції дегідратації.

1.3. Сучасні підходи до оцінки тяжкості дегідратації у педіатричних пацієнтів.

Згідно з положенням нормативного акта МОЗ України №803 (від 10 грудня 2007 року) чинний клінічний протокол з надання допомоги дітям з інфекційною патологією шлунково-кишкового тракту рекомендується стандартизована схема оцінки тяжкості зневоднення за 9 критеріями (таблиця 2). Ця схема оцінки виразності втрат рідини та електролітів у дітей використовується у практичній роботі для оцінки тяжкості стану дітей з гострими гастроентеритами для визначення необхідності у проведенні регідратаційної терапії та вибір шляху введення регідратаційних розчинів (оральний, парентеральний).

Таблиця 2

Диференціальна оцінка ступенів дефіциту рідини в дитячому віці			
Діагностичний критерій	Ступінь I (Легкий)	Ступінь II (Середній)	Ступінь III (Тяжкий)
Дефіцит ваги (<3 р. / 3-14 р.)	3–5% / до 3%	6–9% / до 6%	≥10% / ≥9%
Неврологічний статус	Дратівливість, неспокій	Збудження, що чергується з сомнолентністю	Глибока апатія, летаргія
Реакція на пропозицію води	Виражена потреба (п'є активно)	Жадібне пиття	Відмова від рідини / неспроможність пити
Стан слизових оболонок рота	Зволожені	Помірна сухість	Виразна сухість,

Тургор (шкірна складка)	Миттєве розправлення	Уповільнена реакція тканин	Складка тримається понад 2 сек.
Офтальмологічні ознаки	Без особливостей	М'якість яблук, легке западання	Глибоко запалі очі
Тім'ячко (у немовлят)	Рівень не змінений	Незначне втягнення	Різка западання
Гемодинаміка (АТ)	У межах вікової норми	Тенденція до гіпотонії	Виражена артеріальна гіпотензія
Сечовидільна функція	Без порушень	Олігурія (зменшення об'єму)	Анурія або критичне зниження (до 10 мл/кг)

Згідно рекомендацій Європейської асоціації з дитячої гастроентерології та нутріціології (ESPGHAN) було зменшено кількість фізикальних ознак зневоднення та запропоновано до використання в клінічній практиці шкалу дегідратації з бальною оцінкою тяжкості дегідратації (таблиця 3) [52,53,54].

Таблиця 3

Шкала ESPGHAN для оцінки клінічних ознак зневоднення у дітей

Показник	0 балів	1 бал	2 бали
Вигляд дитини	Активна	Спрага, збудження, сонливість, але швидко реагує на	Сонливість, млявість, холодні на дотик шкірні покриви,
Вигляд очей	В нормі	дещо запалі	Дуже запалі
Слизові оболонки (язик)	Вологі	Липкі	Сухі

Сльози	Є	Мало	Плач без сліз
--------	---	------	---------------

Вкрай тяжкий стан за наведеною шкалою складає 8 балів, ознаки зневоднення відсутні – 0 балів, 1-4 бали – легка дегідратація, 5-8 балів – зневоднення важкого ступеня.

Враховуючи той факт, що при гострому гастроентериті у дітей, зокрема при ротавірусній етіології захворювання, зневоднення є життєзагрозливим станом, слід зазначити, що ключовою ланкою патогенетичного лікування цього стану є проведення своєчасного відновлення втраченої рідини.

1.4. Оральна регідратація як ключова ланка патогенетичної терапії гострого гастроентериту у дітей.

Під дегідратацією розуміють патологічну зміну водно-електролітного гомеостазу з переважаючим дефіцитом рідини. У сучасній терапевтичній практиці пріоритетним методом корекції таких станів є пероральна регідратація. Дана методика характеризується високою результативністю, економічною доцільністю та можливістю застосування на амбулаторному етапі. Суттєвою перевагою методу є практична відсутність протипоказань до його реалізації. Для відновлення балансу використовують як стандартизовані промислові сольові суміші, так і самостійно приготовані розчини на основі води, натрію хлориду, натрію гідрокарбонату та цукрів. Згідно з науковими даними, впровадження перорального відновлення рідини дозволяє мінімізувати летальність при діарейних захворюваннях на 93% [54, 55].

Ефективність пероральної регідратації при кишкових інфекціях (зокрема ротавірусної етіології) досягає 80–85% завдяки стимуляції кишкової абсорбції та стабілізації ОЦК. Такий підхід мінімізує потребу в парентеральних інфузіях, усуваючи ризики супутніх ятрогенних ускладнень (тромбофлебіти, емболії). Важливо, що метод не потребує припинення вигодовування, що сприяє швидкій нутритивній реабілітації. Можливість раннього застосування терапії на

догоспітальному етапі є вирішальним фактором у запобіганні госпіталізації пацієнта [57].

Історичний розвиток оральної регідраційної терапії (ОРТ) розпочався у 1940-х роках [9,], проте її широка клінічна імплементація припала на 1970-ті роки після успішного досвіду лікування холери в Бангладеш. Еволюція дефініції ОРТ під егідою ВООЗ та ЮНІСЕФ (1980–1990-ті рр.) відобразила перехід від суто офіціальних препаратів до використання домашніх розчинів та обов'язкового збереження харчування. Встановлено, що впровадження ОРТ здатне знизити показники летальності від діарейних захворювань на 93%. [52,54]. Попри високу ефективність у відновленні гідратації та зниженні смертності, метод суттєво не впливає на об'єм втрат чи загальну тривалість діарейного синдрому [58].

У 2003 році ВООЗ та ЮНІСЕФ рекомендували зменшити осмолярність розчинів для ОРТ з 311 до 245 мОсм/л. Це рішення ґрунтувалось на численних клінічних дослідженнях, які продемонстрували, що розчини із зниженою осмолярністю зменшують об'єм випорожнень у дітей з діареєю приблизно на 25% і зменшує потребу у внутрішньовенному введенні глюкозо-сольових розчинів на 30%. Частота блювання також зменшувалась. [55]. Розчин для ОРТ із зниженою осмолярністю має нижчу концентрацію глюкози та хлориду натрію, але концентрація калію та цитрату не змінилась. Ефективність ОРТ була продемонстрована в численних клінічних дослідженнях. Так систематичний огляд, що включав 16 рандомізованих досліджень де було обстежено 1545 дітей віком до 15 років з діареєю, показав, що діти, які отримували ОРТ, мали значно нижчу частоту несприятливих наслідків (смерть, судоми) та достовірно коротші терміни перебування в стаціонарі порівняно з дітьми, які отримували парентеральну регідрацію [59,60]. Отже, в дитячому віці ОРТ є більш ефективним та безпечним методом регідрації в порівнянні з парентеральним введенням розчинів [52].

Висока вразливість дітей раннього віку до дефіциту рідини зумовлена специфікою їхнього метаболізму та фізіології. Зокрема, інтенсивність основного

обміну, значне співвідношення площі поверхні тіла до його маси, а також високий вміст загальної води в організмі (понад 70% у немовлят проти 60% у дорослих) зумовлюють швидкий розвиток ексикозу. Крім того, у педіатричній практиці спостерігаються значні перспіраційні втрати та вікова залежність діурезу. Оскільки ступінь дегідратації є ключовим маркером тяжкості патології, він слугує основним критерієм для госпіталізації. Пріоритетним методом корекції водно-електролітних порушень залишається пероральна регідратація з використанням сучасних офіційних розчинів [52,55].

Паралельно з оптимізацією осмолярності розчинів шляхом редукції вмісту натрію та глюкози, наукові дослідження спрямовані на пошук додаткових методів інтенсифікації терапевтичної дії ОРС. Ефективність ОРС підвищують шляхом заміни глюкози на полімерні молекули (мальтодекстрини), отримані з гідролізатів рису, кукурудзи чи картоплі. Такі розчини підтримують низьку осмолярність, забезпечуючи при цьому достатню кількість субстрату для транспорту натрію. Крім того, ці компоненти мають пребіотичні властивості, що стимулюють ріст автохтонної біфідофлори [55, 56]

Впровадження гіпоосмолярних розчинів дозволило суттєво оптимізувати результати терапії: порівняно зі стандартною формулою ВООЗ, потреба у парентеральній інфузійній підтримці знизилася на 33%. Клінічно доведено, що застосування таких сумішей сприяє зменшенню інтенсивності еметичного синдрому на 30% та зниженню частоти дефекацій на 20%. На основі цих доказів у травні 2004 року ВООЗ спільно з ЮНІСЕФ було розроблено та оприлюднено оновлені стратегічні рекомендації щодо менеджменту діарейних захворювань у педіатричній популяції. Сучасні стандарти ВООЗ та ЮНІСЕФ базуються на використанні гіпоосмолярних сумішей (245 мОсм/л), де концентрація натрію та глюкози лімітована до 75 ммоль/л. Схожі параметри (осмолярність 200–250 мОсм/л, натрій 60 ммоль/л) пропонує і товариство ESPGHAN. На вітчизняному ринку прикладом препарату, що повністю релевантний критеріям ВООЗ за вмістом основних електролітів (Na^+ , K^+ , цитрат) та глюкози, є "Регідрон Оптім".

Його збалансований склад дозволяє забезпечити адекватну регідrataцію згідно з міжнародними протоколами [54, 61].

Ефективність регідrataційних заходів безпосередньо залежить від точної верифікації ступеня ексикозу перед початком лікування. Найбільш об'єктивним критерієм вважається відсоткове відношення втраченої маси тіла, проте відсутність анамнестичних даних про вихідну вагу пацієнта часто унеможлиблює цей розрахунок. У таких випадках діагностичний алгоритм базується на оцінці комплексу клінічних ознак, що дозволяють встановити об'єм дефіциту рідини без попереднього зважування [54, 55].

1.5. Оральні регідrataційні суміші: склад та методика застосування

Рецептура розчинів для перорального відновлення рідини розрахована на основі середньостатистичного дефіциту натрію та калію, що виникає при інфекційних діареях. Присутність глюкози у складі є критичною не лише для кишкової абсорбції, а й для підтримання процесів резорбції води в ниркових каналцях. Найбільш фізіологічне всмоктування рідини у просвіті кишківника забезпечується при використанні ізотонічних або помірно гіпотонічних середовищ, осмолярність яких перебуває в межах 200–250 мосМ/л [61].

Ініціація перорального відновлення рідини має бути невідкладною, оскільки патологічна втрата вологи розпочинається з першими епізодами водянистої діареї, випереджаючи маніфестацію вираженого ексикозу. Комплексна терапія традиційно розподіляється на два функціональні періоди.

Початкова фаза (первинна регідrataція) триває протягом перших 4–6 годин і спрямована на компенсацію вже наявного дефіциту маси тіла. Розрахунок об'єму розчину проводиться з урахуванням ступеня тяжкості стану: при легкій дегідrataції об'ємне навантаження становить 30–50 мл/кг, тоді як при середньотяжкому ступені дозування збільшується до 60–100 мл/кг ваги дитини [61].

Процес перорального відновлення рідини потребує ретельного моніторингу гідробалансу шляхом обліку об'єму екскрементів, блювотних мас і діурезу в

поєднанні з контролем температурної кривої. Дотримання методики вживання передбачає фракційне введення розчину (по 5–10 мл) з інтервалом у 5–10 хвилин. При неможливості самостійного ковтання рідину наносять на слизову оболонку ротової порожнини або застосовують назогастральний шлях введення. У разі виникнення блювотного рефлексу рекомендується короткочасна експозиція (5–10 хвилин) з наступним відновленням гідратації. Слід зазначити, що при секреторному типі діареї еметичний синдром зазвичай нівелюється паралельно з корекцією дефіциту калію та усуненням ознак ексикозу [61].

Корекція водно-електролітного гомеостазу передбачає комбіноване застосування глюкозо-сольових сумішей та безсольових рідин, до яких відносять слабкозаварений чай, демінералізовану воду або фітодистиляти (відвари сухофруктів, зокрема кураги та родзинок). Водночас, використання промислових фруктових соків та газованих напоїв у регідратаційних протоколах є неприпустимим. Це зумовлено їхньою надлишковою осмолярністю, високим вмістом вільних цукрів та невідповідністю концентрації натрію фізіологічним потребам при діареї, що може погіршити стан пацієнта [54].

В Україні на фармацевтичному ринку є декілька ОРС, які розроблені з урахуванням сучасних вимог. Серед них в якості прикладу можна навести розчин під комерційною назвою Регідрон Оптім. Склад цього розчину повністю відповідає складу, що рекомендований ВООЗ: осмолярність — 245 мОсм/л. Цей препарат відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо пероральної регідратації та є рекомендованим засобом для патогенетичної регідратаційної терапії в дітей [6,59].

Препарат «Регідрон Оптім» показаний при гострих діарейних станах, що супроводжуються ексикозом легкого та середнього ступенів. Його застосування дозволяє ефективно відновити водно-сольовий гомеостаз і нівелювати явища метаболічного ацидозу. Окрім інфекційної патології, засіб доцільно використовувати при теплових травмах, клінічний перебіг яких ускладнюється вираженим дисбалансом електролітів [62].

Таким чином, за мету нами було поставлено обґрунтування призначення оптимального варіанту патогенетичної терапії гострого гастроентериту у дітей шляхом дослідження клінічної ефективності оральної регідратаційної терапії із застосуванням фармакологічного засобу «Регідрон Оптім».

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика груп

Для реалізації поставлених наукових завдань було проведено ретроспективний аналіз 62 медичних карт стаціонарних хворих (форма № 003/о). Дослідження базувалося на даних інфекційного підрозділу КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Об'єктом аналізу стали діти, госпіталізовані з діагнозом гострий ентерит, в яких діагностовано ексикоз середньої тяжкості. Формування вибірки пацієнтів здійснювалося за допомогою методу простої рандомізації. Після надходження пацієнтів до стаціонарного відділення проводився комплексний діагностичний моніторинг, що поєднував оцінку об'єктивного статусу та параклінічні тести. Лабораторний протокол передбачав використання загальноклінічних інструментів, а також верифікацію етіологічного чинника шляхом бактеріологічного та вірусологічного аналізу копрофільтратів для ідентифікації патогенів.

Відомо, що ротавірус є найбільш частою причиною розвитку секреторної діареї, що супроводжується зневодненням у дітей вважали за доцільне вивчити клінічні особливості сучасного перебігу та оцінити ефективність регідраційної терапії з застосуванням лікарського препарату Регідрон Оптім саме при ротавірусному гастроентериті у дітей. Етіологічний чинник захворювання в усіх обстежених дітей верифікований за допомогою використання тест-системи СИТО TEST ROTA (Fharmasco).

Було створено 2 клінічні групи. До першої групи (I, основна) увійшли 35 дітей, які в якості патогенетичної (оральної регідраційної терапії) при гострій діареї з середньотяжким ступенем дегідrataції отримували лікарський препарат (оральна регідраційна суміш) «Регідрон оптім». У другу клінічну групу (II клінічна група) увійшли 23 хворих, які отримували інші розчини для лікування зневоднення, зумовленого ротавірусною кишковою інфекцією. Обстеження та лікування дітей проводилося згідно з чинним Наказом МОЗ України[61].

Тяжкість перебігу захворювання визначали за модифікованою шкалою тяжкості Везікарі [60].

Встановлено, що середній вік дітей основної групи склав групи становив $1,7 \pm 0,2$ років, а пацієнтів групи порівняння – $2,6 \pm 0,6$ років ($p > 0,05$). Більшість пацієнтів обох клінічних груп мешкали в сільській місцевості (52,2% та 62,8% у I та II групах відповідно, $p > 0,05$).

При вивченні гендерного розподілу встановлено, що в обох клінічних групах незначно переважали дівчата (52,2% та 57,2% у I та II групах відповідно, $p > 0,05$).

Лікарський засіб «Регідрон оптім» згідно протоколу [61] призначався всередину після розведення в 500 мл води впродовж перших 3-х діб стаціонарного лікування з розрахунку 50,0 мл на кг впродовж 6 годин стаціонарного лікування та по 100 мл (у дітей до 2-х років) та 150-200 мл у старших до кінця доби.

Наукова робота базувалася на дизайні паралельного зіставлення груп, сформованих шляхом рандомізованого добору за схемою «випадок–контроль». Під час проведення дослідження дотримано регламенту та стандартів, що висуваються до проведення медико-статистичних та епідеміологічних досліджень. Дизайн роботи полягає в оцінці клінічної ефективності застосування лікарського засобу «Регідрон Оптім» шляхом вивчення клінічних особливостей перебігу ротавірусного ентериту з урахуванням тяжкості зневоднення у обстежених дітей.

Загальний стан дітей, виразність ознак дегідратації та ступінь тяжкості захворювання оцінювали за допомогою стандартної шкали, наведеної в Наказі МОЗ України № 803 від 10.12.2007 року [61] та модифікованою шкалою Везікарі [60].

2.2 Методи статистичного аналізу

Статистична обробка та систематизація накопиченого масиву даних здійснювалися на персональному комп'ютері з використанням програмного

забезпечення StatSoft Inc. «STATISTICA» та прикладного пакету Microsoft Excel. Математичний аналіз результатів базувався на застосуванні як параметричних, так і непараметричних критеріїв обчислення, залежно від типу розподілу досліджуваних величин.

Оцінку ефективності проведеного лікування проводили з урахуванням оцінки ризику реалізації події та вірогідності величин відносного, абсолютного ризиків та співвідношення шансів, а також визначення їх довірчих інтервалів.

2.3. Дотримання принципів біоетики

Методологія дослідження повністю узгоджується з етичними нормами GCP (Good Clinical Practice) та засадничими положеннями Гельсінської декларації. У процесі роботи було враховано регламенти Конвенції Ради Європи щодо прав людини в контексті біомедицини (1997 р.), оновлені версії Гельсінської декларації (2013 р.) та офіційні рекомендації Комітету з біоетики Президії НАМН України. Клінічне дослідження реалізовано на базі кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ ТА ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Проведення ефективної патогенетичної терапії гострих гастроентеритів у дітей вимагає системного підходу до відновлення водно-електролітного балансу.

Сучасні клінічні рекомендації акцентують увагу на оральній регідратації як першому і найбезпечнішому методі лікування дегідратації у дітей та дорослих. На сучасному етапі актуальним є використання гіпоосмолярних розчинів, що зменшують ризик блювання та підвищують ефективність всмоктування води та електролітів та зменшують частоту випорожнень, що є вкрай важливим при гострих кишкових інфекціях у дітей [54,55].

В ході дослідження було оцінено клінічну ефективність препарату Регідрон Оптім, який призначений для перорального застосування при зневодненні у дітей і відповідає сучасним фармакологічним та фармацевтичним критеріям безпечного і ефективного застосування. Використання цього препарату дозволяє не тільки відновити водно-електролітний баланс, але й значно знизити потребу у парентеральній регідратації, що підтверджено попередніми клінічними спостереженнями.

Далі розглянемо інструкцію до препарату Регідрон Оптім, його склад, фармакологічні властивості [62] та рекомендації щодо застосування у педіатричній практиці, що є базою для проведених власних досліджень.

Регідрон Оптім є комбінованим оральним регідратаційним засобом, який застосовується для патогенетичної терапії дегідратації при гострих гастроентеритах у дітей, зокрема ротавірусної етіології. Препарат відповідає сучасним рекомендаціям ВООЗ щодо використання ОРС у педіатричній практиці.

До складу препарату входять Na хлорид, K хлорид, Na цитрат та глюкоза, що забезпечує оптимальне співвідношення електролітів і вуглеводів для ефективного всмоктування води у кишечнику. Наявність глюкози сприяє

активації натрій-глюкозного котранспорту, що підвищує абсорбцію натрію та води, а цитрат натрію забезпечує корекцію метаболічного ацидозу.

Осмолярність готового розчину Регідрон Оптім становить близько 245 мОсм/л, що дозволяє зменшити частоту блювання та ризик осмотичної діареї порівняно з розчинами з високою осмолярністю. Завдяки цьому препарат може застосовуватись у дітей раннього віку.

Ця оральна регідратаційна суміш призначена для лікування та профілактики дегідrataції першого та другого ступеня тяжкості у дітей з гострою діареєю. Препарат застосовується перорально після розчинення вмісту одного пакетика у 0,5 л кип'яченої охолодженої води. Готовий розчин добре переноситься, має приємний смак, що підвищує прихильність до лікування.

Таким чином, фармакологічні та фармацевтичні властивості Регідрон Оптім обґрунтовують його використання як препарату вибору для оптимізації патогенетичної регідратаційної терапії гострих гастроентеритів та зниження потреби у парентеральній регідrataції.

Беручи до уваги, що основними клінічними синдромами ротавірусного гастроентериту є поєднання інтоксикаційного, гастроінтестинального, діарейного та катарального синдромів, слід зазначити, що тяжкість порушення стану дитини зумовлює саме гастроінтестинальний та діарейний синдроми, які призводять до значних втрат рідини та електролітів організмом дитини. Унаслідок значних втрат рідини розвивається дегідrataція, що і визначає тяжкість порушення загального стану дитини та перебігу захворювання.

Провідними клінічними проявами захворювання є діарея та блювання, що супроводжуються розвитком дегідrataції доцільним було проведення проспективного спостереження за динамікою зазначених симптомів з метою оцінки ефективності оральної регідrataційної терапії із застосуванням лікарського препарату Регідрон Оптім та визначення ризику необхідності застосування парентеральної регідrataції.

У ході дослідження встановлено, що середня тривалість основних проявів гострого гастроентериту ротавірусної етіології у дітей, зокрема діареї, лихоманки та блювання, у досліджуваних клінічних групах не мала статистично значущих відмінностей (рис. 1).

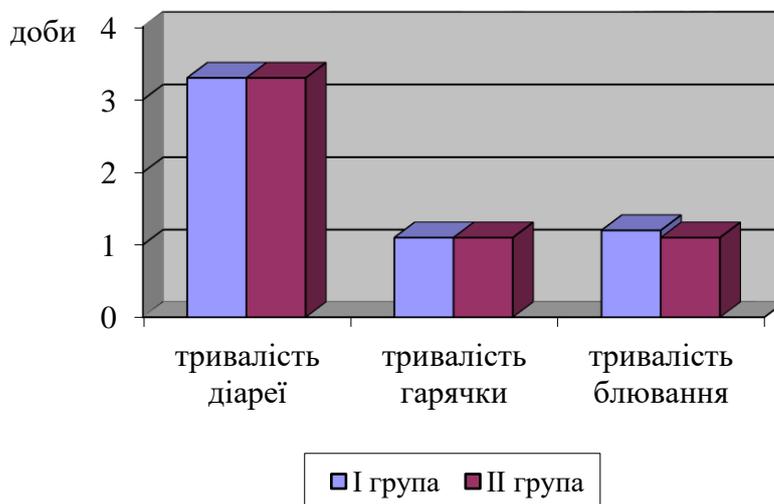


Рис. 1. Середня тривалість (діб) основних клінічних проявів ротавірусного гастроентериту у дітей клінічних груп в умовах стаціонару

Доведено, що діарея як основний симптом реєструвалась у 100% дітей обох клінічних груп. Тривалість діареї коливалась в межах від 24 годин до тижня, що відображає варіабельність клінічного перебігу ротавірусної інфекції у педіатричних пацієнтів. Зокрема, у період стаціонарного лікування середня тривалість діарейного синдрому у дітей обох клінічних груп істотно не відрізнялася ($3,3 \pm 0,2$ доби та $3,3 \pm 0,3$ доби відповідно, $p > 0,05$). При дослідженні термінів нормалізації консистенції випорожнень у пацієнтів при застосуванні різних підходів до патогенетичної терапії встановлено, що короткочасна діарея (1-2) доби реєструвалась у 11 дітей I клінічної групи та у 8 дітей групи порівняння (31,4% та 34,9% відповідно, $p > 0,05$). Діарейний синдром тривалістю від 3-х до 5 діб спостерігався у 16 дітей основної групи та у восьми пацієнтів II клінічної групи (45,8% та 34,9% відповідно, $p > 0,05$). Встановлено також, тривала діарея (понад 5 діб) відзначалась у восьми пацієнтів, що

отримували препарат III покоління та у семи дітей, що отримували інші варіанти регідраційної терапії (22,7% та 30,3 % відповідно, $p > 0,05$).

Оцінюючи тривалість багаторазової діареї на тлі проведеної регідраційної терапії відзначено, що у перші три доби стаціонарного лікування в II клінічній групі спостерігалась більша частка дітей із багаторазовими випорожненнями (більше 5 разів на добу) порівняно пацієнтами I групи (рис.2).

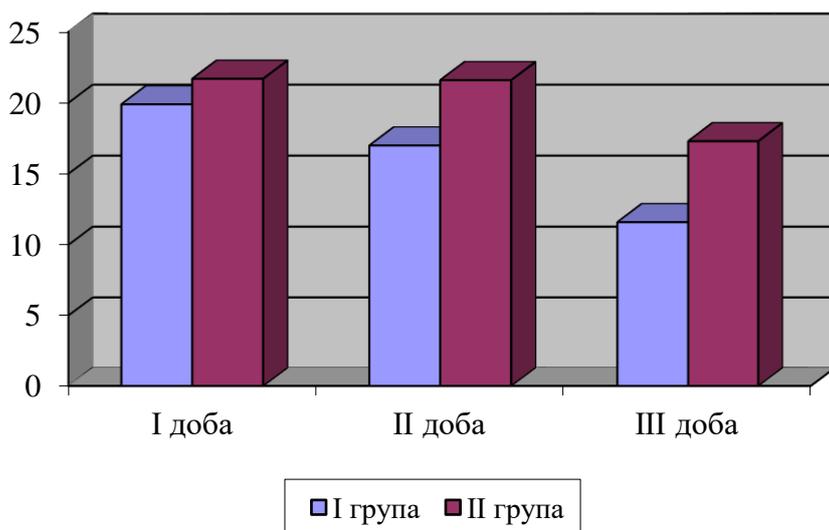


Рис. 2. Відсотковий розподіл дітей клінічних груп із багаторазовою діарнею впродовж перших трьох діб стаціонарного лікування

Враховуючи те, що ротавірусний гастроентерит практично завжди супроводжується блюванням і навіть має назву «блювотна хвороба», вважали за доцільне дослідити частоту та тривалість цього клінічного прояву дітей груп порівняння. Встановлено, що блювання було притаманне перебігу ротавірусної інфекції у більшості пацієнтів обох клінічних груп - у 32 дітей, що отримували ОРС III покоління та у 20 дітей II клінічної групи (91,6% та 87,0% відповідно, $p > 0,05$). У більшості пацієнтів обох клінічних груп блювання було короткочасним і припинялося в першу добу лікування в стаціонарі (23 та 16 пацієнтів (65,7% та 69,5%) I та II клінічних груп відповідно, $p > 0,05$).

Встановлено, що синдром блювання тривав утримувався у дітей обох клінічних груп практично однаково по часу ($1,2 \pm 0,1$ доби та $1,1 \pm 0,1$ доби

відповідно, $p > 0,05$, рис. 1). Водночас відзначено поодинокі випадки затяжного блювання: воно зберігалось впродовж перших трьох діб стаціонарного лікування в 1 дитини (2,8%), що отримувала Регідрон Оптім, а в групі порівняння зафіксовано у 2 пацієнтів (8,6%) ($p > 0,05$).

Враховуючи те, що ротавірусна інфекція призводить до типової запальної відповіді організму, що практично завжди супроводжується порушенням загального стану дитини з підвищенням температури тіла та призводити до втрат рідини, було проаналізовано цей показник у обстежених пацієнтів. Встановлено, що перебіг гострого гастроентериту з лихоманкою реєструвався при надходженні у стаціонар у більшості дітей (25 та 19 дітей I та II клінічних груп відповідно (72,5% та 83%), $p > 0,05$). У решти пацієнтів підвищення температури тіла на тлі гастроентериту спостерігалася в домашніх умовах. Порівняльний аналіз показав відсутність відмінностей у середній тривалості гарячки у пацієнтів, які отримували різні варіанти патогенетичного лікування. Середня тривалість гарячки, яка склала $1,1 \pm 0,1$ доба та $1,1 \pm 0,2$ доби у I та II групах відповідно ($p > 0,05$). Водночас, покроковий аналіз тривалості гарячкового періоду засвідчив, що гіпертермія, що утримувалась більше 1 доби, спостерігався у кожній четвертій дитини (25,6%), яка отримувала оральну регідратаційну терапію із використанням лікарського засобу Регідрон Оптім та у кожного третього пацієнта II клінічної групи (34,8%, $p > 0,05$). Також встановлено, що показники гарячки, що перевищували $38,5^{\circ}\text{C}$ (максимальні значення) зареєстровані лише лише у кожній п'ятій дитини (20%) I клінічної групи та у 35% хворих II клінічної групи ($p > 0,05$).

Таким чином, аналіз клінічного перебігу захворювання продемонстрував, що у пацієнтів осовної групи, тобто тих дітей, яким в процесі стаціонарного лікування оральна регідратаційна терапія проводилась із використанням лікарського засобу «Регідрон Оптім», основні клінічні прояви гострого гастроентериту - гарячковий синдром, діарея та блювання були менш виразними та тривалими порівняно з пацієнтами II групи

Для комплексної оцінки стану дітей, хворих на ротавірусний гастроентерит, нами була використана модифікована шкала оцінки тяжкості ротавірусного гастроентерту Весікарі (таб.1).

Таблиця 1

Модифікована шкала Весікарі

Ознака – показник тяжкості	I клінічна група, 35 дітей		II клінічна група, 23 дітей	
	Кількість дітей	Відсоток	Кількість дітей	Відсоток
Гіпертермія впродовж першої доби стаціонарного лікування:				
• 37,2-38,5°C	18 дітей	51,5%	11 дітей	48%
• 38,5-38,9°C	1 дитина	2,8%	2 дітей	8,6%
• Більше 38,9°C	6 дітей	17,1%	6 дітей	26,1%
Кількість епізодів діареї впродовж I доби стаціонарного лікування:				
• 1-3 рази	23 дітей	65,6%	14 дітей	60,8%
• 4-5 разів	6 дітей	17,1%	3 дітей	13%
• 6 разів та більше	4 дітей	11,4%	3 дітей	13%
Тривалість діареї:				
• 1-4 дні	27 дітей	77,2%	16 дітей	69,7%
• 5 днів	4 дітей	11,4%	5 дітей	21,7%
• 6 днів і більше	4 дітей	11,4%	2 дітей	8,6%
Кількість епізодів блювання впродовж I доби стаціонарного лікування:				
• 1-2 рази	17 дітей	48,6%	17 дітей	65,2%
• 3-4 рази	9 дітей	25,6%	1 дитина	4,3%
• 5 разів та більше	1 дитина	2,8%	1 дитина	4,3%
Тривалість блювання:				
• 1 день	23 дітей	65,6%	16 дітей	69,7%
• 2 дні	6 дітей	17,1%	3 дітей	13,0%
• 3 дні і більше	2 дітей	5,6%	1 дитина	4,3%
Наявність ексикозу на I добу стаціонарного лікування:				
• немає		-		-
• I ступеня		-		-

• II ступеня	35 дітей	100%	23 дітей	100%
Лікування:				
• ОРТ амбулаторно		-		-
• ОРТ стаціонар	19 дітей	54,3%	7 дітей	30,4%
• інфузійна терапія	16 дітей	45,7%	16 дітей	69,6%
Сума балів	9,4±0,08		9,7±0,1*	

*- вірогідна різниця балів

Таким чином, за результатами проведеної комплексної оцінки за шкалою Весікарі встановлено, що показники тяжкості стану дітей, яким проводилась регідратаційна терапія із використанням розчину III покоління «Регідрон Оптім», були вірогідно нижчими (9,4±0,08 бала) порівняно з групою зіставлення (9,7±0,1 бала, $p < 0,05$).

Враховуючи, що шкала Весікарі охоплює не лише основні симптоми (діарею, блювання, лихоманку), а й динаміку ексикозу та характер проведеної регідратації, що є критичним для пацієнтів з ротавірусною інфекцією, її було обрано як інструмент для об'єктивного оцінювання терапевтичної ефективності оральної регідратації у обстежених пацієнтів.

Найважливішим аспектом терапії ротавірусного гастроентериту є безперервний моніторинг стану дитини під час першого етапу регідратації. Оцінка результативності лікування через 4–6 годин є обов'язковою для визначення стратегії подальшого (другого) етапу терапії».

При позитивній динаміці та нівелюванні симптомів зневоднення на першому етапі, терапію продовжують у підтримуючому режимі для компенсації поточних втрат (100 мл/кг на кожне випорожнення/блювання для дітей до 2 років та 150–200 мл/кг — після 2 років). Навпаки, посилення ексикозу є показанням до переходу на інфузійну підтримку. Таким чином, частота призначення інфузійної терапії після етапу оральної регідратації слугує об'єктивним маркером її ефективності.

Результати дослідження продемонстрували, що оральна регідратаційна терапія виявилась повністю ефективною (відсутність потреби в проведенні парентеральної регідратації у 20 дітей (57,1%), які отримували «Регідрон Оптім»

та у 7 дітей другої клінічної групи. (30,4%, $p < 0,05$). Застосування розчину III покоління («Регідрон Оптім») для оральної регідратації забезпечує кращу динаміку за шкалою Весікарі ($9,4 \pm 0,08$ бала) порівняно зі стандартною терапією. Висока ефективність методу дозволяє вірогідно частіше (57,1% випадків проти 30,4%) уникати переходу до інфузійної підтримки, що робить його пріоритетним заходом лікування ротавірусного ентериту у дітей. Опрацювання отриманих даних продемонструвало переваги використання засобу Регідрон Оптім у першій клінічній групі. Зокрема, ймовірність обмеження лікувальних заходів лише пероральним відновленням рідини у цих дітей була втричі вищою ($OR + 3,0; 95\% \text{ ДІ } 1,0-9,3$) порівняно з другою групою. Водночас, застосування цього препарату дозволило в 1,9 рази знизити відносний показник потреби у внутрішньовенних інфузіях, тоді як абсолютний ризик уникнути парентерального втручання склав 26%.

Отже, гострі гастроентерити у дітей залишаються актуальною клінічною та фармацевтичною проблемою, основним патогенетичним механізмом якої є розвиток дегідратації. Отримані результати наукової роботи обґрунтовують доцільність оптимізації патогенетичної терапії шляхом раннього застосування оральної регідратації із застосуванням гіпоосмолярних розчинів. Встановлено, що застосування фармацевтичного засобу Регідрон Оптім сприяє ефективному відновленню водно-електролітного балансу, добре переноситься дітьми та дозволяє достовірно знизити потребу у парентеральній регідратації в 3 рази. Це зменшує кількість інвазивних втручань та ризик несприятливих подій зумовлених довенним введенням розчинів. Таким чином, використання препарату Регідрон Оптім є науково обґрунтованим та клінічно доцільним напрямом оптимізації патогенетичної терапії гострих гастроентеритів у дітей, що має важливе практичне значення для лікарів і фармацевтів.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження присвячене актуальній проблемі педіатрії — оптимізації патогенетичної терапії гострих гастроентеритів (ГГЕ) ротавірусної етіології у дітей. Робота базується на ретроспективному аналізі 58 медичних карт пацієнтів, госпіталізованих до КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з діагнозом гострий ентерит та ексикозом середнього ступеня тяжкості.

Згідно з сучасними клінічними настановами, використання гіпоосмолярних розчинів (осмолярність близько 245 мОсм/л) є більш ефективним, ніж застосування стандартних високоосмолярних сумішей. Наше дослідження продемонструвало, що застосування препарату «Регідрон Оптім» забезпечує оптимальне співвідношення електролітів і глюкози, що активує натрій-глюкозний котранспорт.

Отримані результати підтверджують, що гострі гастроентерити (ГГЕ) у дітей залишаються однією з найбільш актуальних проблем педіатрії, де ключовим патогенетичним механізмом є розвиток дегідратації. Центральним питанням сучасної терапії є вибір оптимального складу оральної регідратаційної суміші (ОРС), що відповідає рекомендаціям ВООЗ.

Для досягнення мети роботи були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити характерні клінічні прояви ротавірусної інфекції у госпіталізованих пацієнтів для подальшої оптимізації підходів до діагностики та терапії.
2. Оцінити тяжкість перебігу та динаміку клінічних показників при ротавірусному гастроентериті у дітей.
3. Проаналізувати терапевтичну ефективність сучасних схем регідратаційної терапії при лікуванні дітей з кишковими розладами.
4. Удосконалити алгоритм патогенетичної терапії гострого гастроентериту в педіатричній практиці.

Дизайн дослідження передбачав формування двох клінічних груп методом простої рандомізації за схемою «випадок–контроль»: I (основна) група (n=35) сформували діти, які отримували гіпоосмолярну оральну регідратаційну суміш

(ОРС) III покоління «Регідрон Оптім». В другу клінічну групу (II, група порівняння, n=23) увійшли діти, які отримували інші регідратаційні розчини для подолання ознак зневоднення.

Групи були зпівставлюваними за віком (середній вік 1,7–2,6 року), гендерним складом (незначне переважання дівчат) та місцем проживання. Етіологія захворювання у всіх випадках була підтверджена за допомогою тест-системи СІТО TEST ROTA.

Враховуючи, що основними клінічними синдромами при гастроентериті діарейний, гастроінтестинальний (блювання) та лихоманка вважали за доцільне дослідити частоту та виразність цих проявів захворювання у дітей, що отримували різні варіанти патогенетичної терапії.

Встановлено, що діарея реєструвалася у 100% хворих. Середня тривалість становила $3,3 \pm 0,2$ доби в обох групах. Проте в основній групі спостерігалася тенденція до швидшого скорочення частоти випорожнень у перші три доби.

В роботі показано, що блювання: спостерігалось у більшості пацієнтів (91,6% у I групі та 87,0% у II групі). Переважно цей симптом купірувався протягом першої доби стаціонарного лікування.

Доведено, що середня тривалість лихоманки становила близько 1,1 доби. Гіпертермія понад $38,5^{\circ}\text{C}$ рідше зустрічалася в групі, де застосовували «Регідрон Оптім» (20% проти 35% у групі порівняння).

Для об'єктивізації стану пацієнтів використано модифіковану шкалу Весікарі, яка враховує інтенсивність симптомів та ступінь дегідратації.

Встановлено, що сумарний бал тяжкості в основній групі був вірогідно нижчим - 9,4 бала проти 9,7 у групі порівняння ($p < 0,05$).

Застосування гіпоосмолярного розчину (245 мОсм/л) сприяло кращому всмоктуванню води завдяки активації натрій-глюкозного котранспорту.

Найважливішим результатом роботи є доведення зниження потреби у парентеральній (внутрішньовенній) регідратації. Оцінюючи ефективність регідратаційної терапії з використанням гіпоосмолярного розчину встановлено, що у I групі вдалося уникнути інфузійної терапії у 57,1% випадків, тоді як у II

групі — лише у 30,4% ($p < 0,05$), ймовірність обмеження лікування лише оральним шляхом при застосуванні «Регідрон Оптім» була втричі вищою (OR=3,0; 95% ДІ, 1,0–9,3). Доведено, що використання даного препарату дозволило в 1,9 разів знизити відносний показник потреби у внутрішньовенних інфузіях.

Це має стратегічне значення для педіатрії, оскільки дозволяє уникати інвазивних маніпуляцій, зменшує ризик несприятливих подій та скорочує час перебування дитини в стаціонарі.

ВИСНОВКИ

1. Застосування пероральної регідратаційної терапії при гострому гастроентериті із зневодненням середньої тяжкості є ключовою ланкою патогенетичної терапії та дозволяє своєчасно та адекватно досягти відновлення водно-електролітної рівноваги та забезпечити корекцію ацидозу.
2. Використання лікарського препарату Регідрон Оптім у дітей з гострим ротавірусним гастроентеритом, дозволяє досягти статистично значущого зменшення бальної оцінки тяжкості загального стану впродовж стаціонарного лікування за модифікованою шкалою Весікарі.
3. Ефективність оральної регідратації з використанням лікарського препарату «Регідрон оптім» підвищує шанси обмеження лікувальних заходів лише пероральним відновленням рідини втричі (OR=3,0;95% ДІ1,0-9,3). Водночас, застосування цього препарату дозволило в 1,9 рази знизити відносний показник потреби у внутрішньовенних інфузіях, тоді як абсолютний ризик уникнути парентерального втручання склав 26%.
4. Препарат «Регідрон Оптім» довів високу клінічну ефективність, добре переноситься, має приємний смак, що покращує комплаєнс та може бути рекомендований до застосування в якості патогенетичного лікування гострого гастроентериту у дітей з проявами дегідратації легкого та середнього ступеня тяжкості.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Оральну регідратаційну терапію з застосуванням гіпоосмолярних розчинів, зокрема Регідрону Оптім у дітей з гострими гастроентеритами слід розглядати як метод патогенетичної терапії першої лінії при легкому та середньотяжкому ступені дегідратації.
2. Лікарський препарат Регідрон Оптім відповідає сучасним рекомендаціям та рекомендується до використання з перших годин захворювання, що дозволяє знизити ризик застосування парентеральної регідратації в 3 рази, зменшує кількість інвазивних втручань та пов'язаних з ними ускладнень.
3. При фармацевтичному консультуванні батьків дітей з гострою діареєю доцільно рекомендувати Регідрон Оптім як препарат вибору для дітей, звертаючи увагу на правильне приготування розчину та принцип дробного введення та інформувати батьків про необхідність раннього початку оральної регідратації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Troeger, Christopher, et al. "Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years." *JAMA pediatrics* 172.10 (2018): 958-965.
2. Jiang, Hongjun, et al. "Clinical, epidemiological, and genotypic characteristics of rotavirus infection in hospitalized infants and young children in Yunnan Province." *Archives of Virology* 168.9 (2023): 229.
3. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. 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;59:132–152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375
4. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e401–e407 doi: 10.1016/j.ijid.2011.02.006
5. Chernyshova, Liudmyla I., et al. "Observations on the epidemiology of rotavirus infection among hospitalized children younger than 5 years in 2 Ukrainian hospitals, 2007–2015." *Vaccine* 36.51 (2018): 7798-7804.
6. Гарас М.Н., Марусик У.І. Сучасні етіопатогенетичні та клінічні особливості ротавірусної інфекції в дітей *Aktual'naâ Infektologiâ.* 2019;7(1):13-16. doi: 10.22141/2312-413x.7.1.2019.159223
7. Dennehy, Penelope H. "Rotavirus infection: a disease of the past?" *Infectious Disease Clinics* 29.4 (2015): 617-635.
8. Hung, Pei-Jung, and Cheng-Chieh Chen. "Diagnostic accuracy of rotavirus antigen tests in children: A systematic review and meta-analysis." *Tropical Medicine & International Health* 28.2 (2023): 72-79.
9. Крамарьов, С. О. "Сучасні підходи до лікування зневоднення в дітей і дорослих." *Актуальна інфектологія*:5 (2017): 205-208.

10. Salam MA, Advisor S, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E et al (2013) Acute diarrhoea in adults and children - a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 47:12–20;
11. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A et al (2016) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388:1545–1602.
12. Epidemiology of gastrointestinal infections: lessons learned from syndromic testing, Region Zealand, Denmark *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023 Jul 19;42(9):1091–1101. doi: [10.1007/s10096-023-04642-5](https://doi.org/10.1007/s10096-023-04642-5).
13. Troeger C, Blacker BF, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1211–1228. doi: [10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1).
14. Geospatial Mapping of Pediatric Surgical Capacity in North Kivu, Democratic Republic of Congo. *World J Surg* 2020;44:3620–8. doi:[10.1007/s00268-020-05680-2](https://doi.org/10.1007/s00268-020-05680-2)
15. Mughini-Gras L, Pijnacker R, Heusinkveld M, et al. Societal burden and correlates of acute gastroenteritis in families with preschool children. *Sci Rep.* 2016;6 doi: [10.1038/srep22144](https://doi.org/10.1038/srep22144). 22144
16. Statistisches Bundesamt. Gesundheit - tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen
17. Boers SA, Peters CJA, Wessels E, Melchers WJG, Claas ECJ (2020) Performance of the QIAstat-Dx gastrointestinal panel for diagnosing infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 58:1–9]
18. Gastroenteritis in children - children's health issues - msd manual consumer version. 2023. Available: <https://www.msdmanuals.com/home/children-s-health-issues/gastrointestinal-disorders-in-children/gastroenteritis-in-children>
19. Diarrhoeal disease. 2024. Available: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diarrhoeal-disease>

20. Robert Koch-Institut. Berlin: 2019. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018].
21. Weaver LT. Bowel habit from birth to old age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7:637–640. doi: 10.1097/00005176-198809000-00002
22. Posovszky C, Backendorf V, Buderus S, et al. S2k-Leitlinie “Akute infektiöse Gastroenteritis im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter” - AWMF Registernummer 068-003. *Z Gastroenterol.* 2019;57:1077–1118. doi: 10.1055/a-0981-6906
23. Guarino A, Lo Vecchio A, Dias JA, et al. Universal recommendations for the management of acute diarrhea in nonmalnourished children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:586–593. doi: 10.1097
24. Rivero-Calle, Irene, José Gómez-Rial, and Federico Martínón-Torres. "Systemic features of rotavirus infection." *Journal of Infection* 72 (2016): S98-S105.
25. Umarova, T. A., Z. E. Kudratova, and Z. Abduazizova. "New views on clinical and laboratory aspects of rotavirus infection." *Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing* 2.12 (2024): 17-20.
26. Ahmed SM, Lopman BA, Levy K. A systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus. *PLoS One.* 2013;8 doi: 10.1371.
27. Shah, Minesh P., and Aron J. Hall. "Norovirus illnesses in children and adolescents." *Infectious Disease Clinics* 32.1 (2018): 103-118.
28. Donaldson, Anna L., et al. "Can cases and outbreaks of norovirus in children provide an early warning of seasonal norovirus infection: an analysis of nine seasons of surveillance data in England UK." *BMC Public Health* 22.1 (2022): 1393.
29. Shah, Minesh P., and Aron J. Hall. "Norovirus illnesses in children and adolescents." *Infectious Disease Clinics* 32.1 (2018): 103-118.
30. Riera-Montes, Margarita, Miguel O’Ryan, and Thomas Verstraeten. "Norovirus and rotavirus disease severity in children: systematic review and meta-analysis." *The Pediatric infectious disease journal* 37.6 (2018): 501-505.

31. Makhaola, Kgomotso, et al. "Genetic and epidemiological analysis of norovirus from children with gastroenteritis in Botswana, 2013–2015." *BMC infectious diseases* 18.1 (2018): 246.
32. Farahmand, Mohammad, et al. "Global prevalence and genotype distribution of norovirus infection in children with gastroenteritis: a meta-analysis on 6 years of research from 2015 to 2020." *Reviews in medical virology* 32.1 (2022): e2237.
33. Munjita, Samuel Munalula. "Current status of norovirus infections in children in sub-Saharan Africa." *Journal of tropical medicine* 2015.1 (2015): 309648.
34. Khales, Pegah, et al. "Human adenoviruses in children with gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis." *BMC Infectious Diseases* 24.1 (2024): 478.
35. Ozsari, Tamer, et al. "The prevalence of rotavirus and adenovirus in the childhood gastroenteritis." *Jundishapur Journal of Microbiology* 9.6 (2016): e34867.
36. Sanaei Dashti, Anahita, et al. "Molecular epidemiology of enteric adenovirus gastroenteritis in under-five-year-old children in Iran." *Gastroenterology Research and Practice* 2016.1 (2016): 2045697.
37. De Francesco, Maria Antonia, et al. "Nonenteric adenoviruses associated with gastroenteritis in hospitalized children." *Microbiology Spectrum* 9.1 (2021): 10-1128.
38. Iturriza-Gómara, Miren, and Nigel A. Cunliffe. "Viral gastroenteritis." *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. Elsevier, 2020. 289-307.
39. Aktaş, Osman, Hakan Aydın, and Mehmet Timurkan. "A molecular study on the prevalence and coinfections of Rotavirus, Norovirus, Astrovirus and Adenovirus in children with gastroenteritis." *Minerva pediatrica* 71.5 (2019).
40. Oner, Sedef Zeliha, et al. "Rotavirus and adenovirus prevalence in patients with acute viral gastroenteritis in Denizli, Turkey, 2017–2021." *Journal of medical virology* 94.8 (2022): 3857-3862

41. Pabbaraju, Kanti, et al. "A clinical epidemiology and molecular attribution evaluation of adenoviruses in pediatric acute gastroenteritis: a case-control study." *Journal of clinical microbiology* 59.1 (2020): 10-1128.
42. Çaycı, Yeliz Tanrıverdi, Gonca Yılmaz, and Asuman Birinci. "Investigation of the frequency of rotavirus and adenovirus in acute gastroenteritis cases." *Pamukkale Medical Journal* 10.1 (2017): 61-65.
43. Vu, Diem-Lan, et al. "Epidemiology of classic and novel human astrovirus: gastroenteritis and beyond." *Viruses* 9.2 (2017): 33.
44. Fu, Jiamei, et al. "Acute gastroenteritis outbreaks caused by human astrovirus, 1978-2021: a systematic review." *Biosafety and Health* 5.02 (2023): 120-125.
45. De. Ri. et al. "Risk of acute gastroenteritis associated with human bocavirus infection in children: A systematic review and meta-analysis." *PLoS One* 12.9 (2017): e0184833.
46. Zhang, Minyi, et al. "Is human bocavirus infection associated with gastroenteritis in children? An updated systematic review and meta-analysis." *medRxiv* (2021): 2021-10.
47. Li, Zeng, et al. "Prevalence and molecular characterization of human bocavirus in children with acute gastroenteritis in Beijing, China, during 2014–2023." *Microbiology Spectrum* 13.6 (2025): e03327-24.
48. Becker-Dreps, Sylvia, Filemon Bucardo, and Jan Vinjé. "Sapovirus: an important cause of acute gastroenteritis in children." *The Lancet. Child & adolescent health* 3.11 (2019): 758.
49. Becker-Dreps, Sylvia, Filemon Bucardo, and Jan Vinjé. "Sapovirus: an important cause of acute gastroenteritis in children." *The Lancet. Child & adolescent health* 3.11 (2019): 758.
50. Yu, Yue, et al. "Systematic review on the characteristics of acute gastroenteritis outbreaks caused by sapovirus." *Zhonghua liuxingbingxue zazhi* 40.1 (2019): 93-98.
51. Gómez-Rial, José, et al. "Rotavirus infection beyond the gut." *Infection and drug resistance* (2018): 55-64.

52. Крамарьов, С. О., В. В. Євтушенко, and О. М. Євтушенко. "Сучасні підходи до регідратаційної терапії при інфекційних захворюваннях у дітей." *Сімейна медицина* 1 (2016): 130-133.
53. Kramarov, S. O., et al. "The problem of dehydration in pediatrics." *CHILDS HEALTH* 16.4 (2021): 296-303.
54. Крамарьов, С. О., and Л. В. Закардонь. "Застосування розчинів для оральної регідратації у дітей. Методичні рекомендації." *Современная педиатрия* 2 (2019): 65-75.
55. Buccigrossi Vittoria, et al. "Potency of oral rehydration solution in inducing fluid absorption is related to glucose concentration." *Scientific Reports* 10.1 (2020): 7803.
56. Pieścik-Lech M., et al. "The management of acute gastroenteritis in children." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 37.3 (2013): 289-303.
57. Whyte, L. A., R. A. Al-Araji, and L. M. McLoughlin. "Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe." *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice* 100.6 (2015): 308-312.
58. Victora, CG; Bryce, J; Fontaine, O; Monasch, R (2000). «Reducing deaths from diarrhoea through oral rehydration therapy». *Bull World Health Organ.* 78 (10): 1246–55. doi:10.1590/S0042-96862000001000010 (inactive 9 October 2020).
59. Немченко А.С., Балинська М.В. "Результати фармакоеконімічних досліджень лікування ентеритів вірусного походження у дітей (на прикладі регідратаційної терапії)." *Фармацевтичний часопис* 1 (2017): 68-73.
60. Іванова Л.А., М.Н. Гарас М.Н. Оптимізація патогенетичного лікування гострих гастроентеритів у дітей раннього віку *Ліки України* 2017 №5 (211) с. 37-40
61. Наказ МОЗ України №803 від 10.12.2007 Протокол діагностики та лікування гострих кишкових інфекцій у дітей <https://zakononline.ua/documents/show/2795>.
62. Інструкція до застосування лікарського засобу «Регідрон Оптім» [https://likicontrol.com.ua/\[24319](https://likicontrol.com.ua/[24319)

