

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» («Фармація»)

на тему:

**ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНА ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ
КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ ПРИ РОТАВІРУСНОМУ
ГАСТРОЕНТЕРИТІ У ДІТЕЙ**

Виконала:

здобувач вищої освіти другого
(магістерського) рівня
VI курсу, групи 1
медико-фармацевтичного факультету
22 «Охорона здоров'я»,
спеціальність 226 «Фармація,
промислова фармація»,
Костюк В.І.

Керівник:

завідувач кафедри
педіатрії та дитячих хвороб,
д.мед.н., професор Колоскова О.К.

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти кафедри
внутрішньої медицини, декан
факультету
к.мед.н., Паліброда Н.М.

доцент закладу вищої освіти кафедри
педіатрії та дитячих інфекційних
хвороб
к.мед.н. Марусик У.І.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА	7
РОЗДІЛ 1. ПРОБІОТИКИ ЯК ФАРМАКОЛОГІЧНО ЗНАЧУЩІ БІОЛОГІЧНІ АГЕНТИ ТА ЇХ МІСЦЕ В ЛІКУВАННІ РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ (огляд літератури).....	7
1.1 Сучасні аспекти застосування пробіотиків у відновленні порушень мікробіому кишечника у дитячому віці	7
1.2. Біологічна роль та характеристика <i>Bacillus clausii</i> UBBC-07	11
1.3. Економічний тягар ротавірусного гастроентерититу як невирішена проблема.....	15
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	18
2.1. Загальна характеристика хворих.....	18
2.2. Методи об'єктивного дослідження.....	19
2.3. Методи статистичного аналізу	19
2.4. Забезпечення принципів біоетики	19
2.5. Дизайн дослідження	20
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА І ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКА НА ОСНОВІ <i>BACILLUS CLAUSII</i> В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ З ПРИВОДУ РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ.....	21
3.1. Оцінка клінічної ефективності застосування пробіотичного штаму <i>Bacillus clausii</i> UBBC-07 у госпіталізованих дітей.....	21

3.2. Оцінка фармако-економічної доцільності застосування пробіотичного штаму <i>Bacillus Clausii</i> UBVC-07 в комплексному лікуванні ротавірусного гастроентериту у дітей.....	25
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
ВИСНОВКИ.....	33
Аналіз проходження перевірки на академічну доброчесність.....	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	35

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

95% ДІ	95% довірчий інтервал
АР	Абсолютний (атрибутивний) ризик
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	Відносний ризик
ЗрАР	Зростання абсолютного ризику
ЗрВР	Зростання відносного ризику
КУО	Колонієутворюючі Одиниці
ЛПС	Ліпополісахарид
МКХ	Мінімальна кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату
НСЗУ	Національна служба здоров'я України
РВ	Ротавірусна
СШ	Співвідношення шансів
Р	Критерій вірогідності за Сть'юдентом
Рф	Критерій вірогідності за Фішером
TNF- α	Тумор-некротизуючий фактор

ВСТУП

Актуальність проблеми

Гостра інфекційна діарея у дитячому віці залишається серйозною проблемою системи охорони здоров'я і у XXI столітті в усьому світі [1], особливо в країнах із низьким рівнем доходу [2]. Гострий гастроентерит і дотепер вважається однією із основних причин захворюваності і смерті дітей перших 5 років життя, попри керованість за допомогою розробленої і впровадженої вакцинації [3]. Зокрема, вразливість ротавірусом невакцинованих дітей віком до 5 років сягає 95%, а клінічна картина захворювання характеризується тяжким зневодненням унаслідок водянистої діареї [4].

Гострі діареї через значну поширеність знано збільшують економічний тягар на суспільство [5] навіть в економічно розвинених країнах Західної Європи. Видатки на лише один випадок ротавірусного гастроентериту у таких країнах, як Бельгія, Франція, Німеччина, Італія, Іспанія, Швеція та Сполучене Королівство, в умовах первинної медико-санітарної допомоги можуть досягти 473 євро, у відділенні невідкладної допомоги - 770 євро, а в умовах профільної лікарні – 2101 євро [6]. За розрахунками, проведеними нещодавно в одній з країн Середньої Азії [7], витрати на лікування хворих із ротавірусним гастроентеритом щорічно перевищують півмільярда доларів США, з яких прямі медичні витрати становлять 77%, а решту - немедичні та непрямі витрати. При цьому охоплення вакцинацією на рівні 95% запобігає 75% госпіталізацій та летальних наслідків, 56% амбулаторних візитів, та зменшенню щорічних загальних видатків на 66%.

В Україні на даний час рівень охоплення вакцинацією від ротавірусної інфекції невідомий, оскільки щеплення проти цієї інфекції є рекомендованими, а не обов'язковими за національним календарем щеплень, Тому лікування дітей відбувається за Настановою МОЗ 00630 «Діарея і блювання у дітей» [8]. До складу медикаментозної терапії ротавірусної та інших гострих водянистих діарей включено пробіотичні препарати, але фармако-економічна

ефективність окремих пробіотичних штамів у дітей, госпіталізованих з приводу ротавірусного гастроентериту, вивчена недостатньо.

Об'єкт дослідження: ротавірусний гастроентерит.

Предмет дослідження: клінічна, фармако-економічна ефективність застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-007 у госпіталізованих дітей.

Мета дослідження: вивчити фармако-економічну та клінічну ефективність застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-007 в комплексному лікуванні ротавірусного гастроентериту у госпіталізованих дітей.

Завдання дослідження:

1. Ретроспективний аналіз 50 карт стаціонарного хворого дітей, ушпиталених з приводу ротавірусного гастроентериту, з розподілом на дві групи порівняння залежно від особливостей медикаментозної терапії.
2. Порівняльний аналіз клінічних симптомів з урахуванням складу медикаментозного лікування.
3. Порівняльний аналіз економічної складової комплексного лікування в клінічних групах.
4. Обчислення показників клініко-епідеміологічного ризику фармако-економічної та клінічної ефективності застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-007 в комплексній терапії ушпиталених з приводу гострого ротавірусного гастроентериту дітей.

Апробація результатів:

Участь у 1 Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Resilience of Science in a Changing World: Interdisciplinary Perspectives and Solutions» 29-30 січня 2026 року з публікацією тез «Клініко-епідеміологічний аналіз доцільності використання пробіотиків при ротавірусному гастроентериті у дітей» - тези, с. 135-136.

РОЗДІЛ 1
ПРОБІОТИКИ ЯК ФАРМАКОЛОГІЧНО ЗНАЧУЩІ
БІОЛОГІЧНІ АГЕНТИ ТА ЇХ МІСЦЕ В ЛІКУВАННІ
РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ
(огляд літератури)

1.1 Сучасні аспекти застосування пробіотиків у відновленні порушень мікробіому кишечника у дитячому віці

Трильйони мікроорганізмів, які природним чином населяють шлунково-кишковий тракт та складають кишкову мікробіоту людини, відображають складну та різноманітну мікробну спільноту. Кишкова мікробіота відіграє певну роль у метаболічних, харчових, захисних, структурних та неврологічних функціях [9] і як така нерозривно пов'язана зі здоров'ям та хворобами людини. Кишкова мікробіота відіграє вирішальну роль в ендокринних функціях кишечника, дозріванні імунних клітин та захисті від надмірного росту патогенів [10]. Кишкова мікробіота може виробляти сотні метаболітів та білків, які модулюють деякі функції в організмі людини, включаючи розвиток імунної системи, переробку поживних речовин та підтримку енергетичного гомеостазу [11].

У клінічній практиці для дорослих та дітей пробіотики — живі бактерії, призначені для позитивного впливу на організм хазяїна — часто рекомендуються для лікування широкого спектру діарейних захворювань [12]. Упродовж останніх десятиліть роль кишкової мікробіоти в підтримці гомеостазу організму людини розглядається не лише з позицій мікробіології, але й у контексті клінічної фармакології та фармацевтичної науки. Кишкова мікробіота бере участь у регуляції імунної відповіді, метаболізмі поживних речовин, синтезі біологічно активних сполук та підтримці бар'єрної функції слизової оболонки кишечника. Порушення її складу, відомі як дисбіоз, асоціюються з широким спектром патологічних станів — від гострих інфекційних діарей до хронічних запальних і метаболічних захворювань.

У цьому контексті пробіотики визначаються як живі мікроорганізми, які за умови введення в адекватних кількостях справляють сприятливий вплив на здоров'я господаря. Водночас сучасна концепція доказової медицини наголошує, що пробіотичний ефект не є родо- або видоспецифічним, а визначається конкретним штамом, його генетичними характеристиками, життєздатністю та здатністю взаємодіяти з організмом людини [13].

Пробіотики були клінічно оцінені, а докази їхньої ефективності розглянуті для широкого спектру захворювань у дорослих та дітей, починаючи від розладів шлунково-кишкового тракту до алергії, інфекційних захворювань, респіраторних захворювань, неврологічних захворювань, метаболічних станів та аутоімунітету. Захворювання шлунково-кишкового тракту, при яких вивчалися пробіотики, включають гострий гастроентерит, діарею, пов'язану з антибіотиками, хворобу Крона, целиацію, запальне захворювання кишечника та інфекції, спричинені *Clostridium difficile* та *Helicobacter pylori* [14].

Точні механізми впливу пробіотиків остаточно не визначені, але наразі вони включають [15] колонізацію та відновлення гомеостазу кишкової мікробіоти; конкурентне виключення патогенних мікробів шляхом секреції антимікробних препаратів, таких як бактеріоцини, та конкуренцію за поживні речовини та адгезію до кишкового епітелію; посилення вироблення муцину та функції слизового бар'єру; секреція коротколанцюгових жирних кислот; імуномодулюючий вплив на лімфоцити та цитокіни; та модуляція кишково-мозкової вісі [16].

Пробіотики можуть підтримувати гомеостаз шлунково-кишкового тракту, сприяючи секреції слизу з келихоподібних клітин, продукуючи антибактеріальні фактори та модулюючи функцію кишкового бар'єра. Були опубліковані результати тисяч досліджень пробіотиків, і більшість з них показали, що пробіотики ефективні в лікуванні або профілактиці різних форм гострої та хронічної діареї [17].

Глобальні рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації щодо пробіотиків містять рекомендації на основі доказів щодо використання певних

штамів, ефективних при певних захворюваннях шлунково-кишкового тракту [18].

Багато інфекційних захворювань можуть викликати дисбактеріоз кишкової мікробіоти та пошкодження кишкового бар'єра, а лікування пробіотиками може сприяти захисту кишкового бар'єра від інфекції

Гострий інфекційний гастроентерит у дітей залишається серйозною проблемою громадського здоров'я, особливо в країнах з низьким рівнем доходу, де цей стан є причиною значної неонатальної смертності. Подальше спостереження за одним дослідженням [19], в якому взяли участь понад 20 000 немовлят та дітей у регіонах з низьким рівнем доходу в Африці та Азії, показало, що помірна та тяжка інфекційна діарея пов'язана зі збільшенням рівня смертності у 8,5 разів. Гастроентерит у розвинених країнах набагато рідше збільшує дитячу смертність, але він залишається серйозною проблемою громадського здоров'я, яка призводить до високої захворюваності, витрат на медичне обслуговування та втраченої роботи батьками та опікунами. Пробіотики часто рекомендуються при гострій діарейі у дітей на основі деяких контрольованих досліджень, які підтверджують їх використання. Хоча деякі професійні товариства рекомендують пробіотики для лікування гострого гастроентериту, дані, що підтверджують ці рекомендації, значною мірою ґрунтуються на дослідженнях, які мали недостатню потужність або методологічні проблеми, пов'язані з дизайном дослідження та вибором відповідних кінцевих точок.

У цьому випуску журналу Фрідман та ін. [20] та Шнадовер та ін. [21] повідомляють про результати двох рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, у яких порівнювали ефективність пробіотика *Lactobacillus rhamnosus* з плацебо загалом у 1857 немовлят та дітей з гострим інфекційним гастроентеритом у Канаді та Сполучених Штатах.. Пробіотики, що використовувалися в цих двох дослідженнях, містили різні штами *L. rhamnosus*; пробіотичний препарат, який використовувався в канадському дослідженні, був доповнений невеликою

кількістю другого пробіотичного штаму, *L. helveticus*. Показано попередніми дослідженнями, що препарат має ефективність при широкому спектрі станів, таких як діарея, пов'язана з антибіотиками, інфекція *Clostridium difficile*, назальне носійство бактеріальних патогенів, втрата ваги та некротичний ентероколіт у недоношених дітей.

Жодне з цих двох досліджень не показало суттєвої різниці в тривалості діареї та блювання, кількості незапланованих візитів до медичного працівника або тривалості прогулів у дитячому садку. В обох дослідженнях частота побічних ефектів була подібною в групі учасників, які отримували пробіотики, та групі, яка отримувала плацебо.

Ці негативні дані випробувань будуть цінними для клініцистів та професійних організацій при прийнятті рішень щодо використання будь-якої з цих пробіотичних формул у дітей з діареєю. Однак, враховуючи велику кількість пробіотичних препаратів, доступних зараз, та враховуючи їхні різні механізми дії, здатність колонізувати кишечник і, ймовірно, звужену потенційну ефективність при певних захворюваннях, залишається можливість того, що пробіотики, відмінні від *L. rhamnosus*, можуть бути ефективними при інфекційній діареї у дітей.

Забезпечення рівноваги та цілісності кишкової мікрофлори сприяє функціонуванню захисної системи слизової оболонки кишечника, що, у свою чергу, запускає відповідну імунну відповідь слизової оболонки кишечника після впливу невластних антигенів [22]. Пробіотичні продукти можуть перешкоджати здатності інвазивних видів взаємодіяти з ендотеліальними рецепторами, можуть позитивно впливати на цілісність щільних контактів ентероцитів, можуть стимулювати локальне вироблення муцину (види *Lactobacillus*) або вироблення молочної кислоти та перекису водню, що знижує внутрішньопросвітний рН [23]. Окрім метаболітів кишкової мікробіоти, деякі бактеріальні компоненти, такі як флагелін та ліпополісахарид (ЛПС), сприяють проліферації та виробленню цитокінів та антимікробних молекул в інфікованих клітинах. Таким чином, пробіотичні штами не тільки створюють вороже середовище для

потенційних патогенів, але й посилюють захист слизової оболонки кишечника від зовнішньої агресії [24]. Крім того, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) є найважливішим нозокоміальним патогеном, який викликає системну інфекцію. Papat et al. вказали, що *E. faecalis* може транслокуватися з кишечника в кров шляхом продукування протеази GelE, а пероральне введення пробіотичних спор *Bacillus* блокувало транслокацію *E. faecalis*, пригнічуючи активність регулятора фекальних стрептококів (Fsr) [25].

Існують вагомі докази [26], що специфічні пробіотики, *S. boulardii* та *L. rhamnosus* GG, що вводяться під час або після антибіотикотерапії, можуть знизити частоту виникнення антибіотик-асоційованої діареї, зокрема на 60%.[27]. Заснований на 51 дослідженні мета-аналіз показав, що *L. rhamnosus* GG найкраще запобігає антибіотик-асоційованій діареї [28]. Докази ефективності *S. boulardii* та *L. rhamnosus* GG, показані ще у двох окремих мета-аналізах [29, 30]. Доведена ефективність високих, найменше 5 мільярдів КУО/день доз порівняно до нижчих доз пробіотиків [31].

1.2. Біологічна роль та характеристика *Bacillus clausii* UBBC-07

При своїй динамічності мікробіоти шлунково-кишкового тракту має певні специфічні характеристики, які є ключовими для колонізації. Зокрема це арсенал ферментів для використання доступних поживних речовин, правильний молекулярний малюнок клітинної поверхні для прикріплення до «правильного» середовища існування, здатність уникати бактеріофагів та пристосованість до готової до реакції імунної системи хазяїна, витривалість до фізичного та хімічного впливів у кишечнику, збереження при цьому здатності до розмноження без вимивання [32]. Такі виклики вимагають особливої стійкості пробіотиків, та їм повністю відповідає рід *Bacillus* - грампозитивні, паличкоподібні, спороутворюючі, аеробні або факультативно анаеробні види, такі як *B. coagulans*, *B. subtilis*, *B. licheniformis*, *B. indicus* та *B. clausii* [33]. Хоча традиційно не вважаються природними мешканцями шлунково-кишкового

тракту людини, окремі види *Bacillus* можуть колонізувати кишковий епітелій, розмиваючи межу між резидентною та тимчасовою мікробіотою кишечника [34].

Штами *Bacillus* демонструють додаткові характеристики [35], такі як толерантність до кислот та жовчних солей у агресивному середовищі шлунково-кишкового тракту. Штами *Bacillus*, що утворюють спори, як компоненти фармацевтичних препаратів, стабільні під час обробки та зберігання. Кілька комерційно доступних пробіотиків включають види *Bacillus clausii* [36]. Серед різних груп пробіотиків особливе місце займають спороутворюючі бактерії роду *Bacillus*, які характеризуються високою стабільністю та фармакотехнологічними перевагами. Одним з найбільш досліджених представників цієї групи є *Bacillus clausii*, зокрема штам UBBC-07.

Bacillus clausii є грампозитивною, аеробною, спороутворюючою бактерією, що природно зустрічається в навколишньому середовищі та транзиторно присутня в кишечнику людини. Штам UBBC-07 був ідентифікований та відібраний завдяки поєднанню ключових пробіотичних властивостей, серед яких здатність до утворення спор, стійкість до кислотного середовища шлунка та жовчних кислот, а також генетично детермінована стабільність [37].

За суворих умов навколишнього середовища спороутворюючі бактерії проходять складний процес розвитку, в якому бактеріальна клітина диференціюється на спору, яка може виживати необмежений час за відсутності води, поживних речовин, екстремальних температур, рН, ультрафіолетового випромінювання та шкідливих хімічних речовин [38], а за сприятливих умов навколишнього середовища, спори проростають у вегетативні клітини, які можуть рости та розмножуватися.

Спороутворююча форма *B. clausii* UBBC-07 забезпечує високу виживаність під час проходження через шлунково-кишковий тракт, що є критично важливим для реалізації його біологічної активності. На відміну від багатьох неспороутворюючих пробіотиків, життєздатність яких значно знижується під впливом низького рН та травних ферментів, *B. clausii* зберігає

стабільність і після потрапляння в кишечник переходить у вегетативну форму, реалізуючи свої функціональні властивості [39].

Спори *Bacillus* метаболічно неактивні та можуть переносити жовчні солі, виживати в кислому середовищі шлунково-кишкового тракту та є більш стабільними, ніж вегетативні бактерії, під час обробки та зберігання фармацевтичних або харчових пробіотичних препаратів [40].

Завдяки стійкості до антибіотиків [41] та відмінний склад деяких пробіотичних препаратів [42], штами *B. clausii* одночасно використовувалися з антибіотиками для зменшення побічних ефектів лікування антибіотиками з боку шлунково-кишкового тракту [43]. Особливістю штаму UBBC-07 є також його природна резистентність до ряду антибіотиків, що не пов'язана з мобільними генетичними елементами. Це дозволяє застосовувати його одночасно з антибактеріальною терапією без ризику горизонтального переносу генів резистентності та без втрати пробіотичної активності [44].

Пробіотичний ефект *Bacillus clausii* UBBC-07 є багатофакторним і реалізується через взаємодію з кишковою мікробіотою, епітелієм кишечника та імунною системою господаря. Одним з ключових механізмів є модуляція мікробного складу кишечника шляхом конкурентного витіснення патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Штам продукує низку антимікробних сполук, включаючи бактеріоцини та дипіколінову кислоту, які здатні пригнічувати ріст таких збудників, як *Escherichia coli*, *Clostridioides difficile* та *Salmonella spp.* [45].

Паралельно *B. clausii* UBBC-07 впливає на імунну відповідь слизової оболонки кишечника. Дані експериментальних та клінічних досліджень свідчать про його здатність стимулювати продукцію протизапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-10, та знижувати рівень прозапальних медіаторів, таких як TNF- α і IL-6. Це сприяє зменшенню запальної реакції та відновленню функціональної цілісності епітеліального бар'єру [46].

Важливим аспектом є також здатність штаму підтримувати бар'єрну функцію кишечника. Посилення експресії білків щільних контактів між

ентероцитами зменшує проникність кишкової стінки та перешкоджає транслокації патогенів і токсинів у системний кровотік, що має особливе значення при гострих інфекційних гастроентеритах.

Найбільш переконлива доказова база щодо застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 сформована у сфері лікування гострих діарей, у тому числі інфекційного походження. Рандомізовані контрольовані дослідження за участю дітей продемонстрували, що додавання *B. clausii* до стандартної регідратаційної терапії достовірно скорочує тривалість діареї, зменшує частоту випорожнень і прискорює клінічне одужання порівняно з плацебо [47].

Подібні результати отримані й у дорослій популяції, де застосування *B. clausii* асоціювалося зі зменшенням вираженості абдомінального болю та нормалізацією випорожнень без розвитку значущих побічних реакцій [48]. Окрему увагу привертають дослідження, присвячені використанню *B. clausii* UBBC-07 у дітей з вірусними гастроентеритами, включаючи ротавірусну інфекцію. Показано, що пробіотик може зменшувати тривалість діарейного синдрому та сприяти швидшому відновленню нормального складу мікробіоти, що є важливим чинником у профілактиці ускладнень і рецидивів. Пробіотичні препарати на основі *Bacillus clausii* добре переносяться та ефективно використовуються людьми протягом кількох десятиліть [49, 50]. Вони доступні як безрецептурні ліки з 1999 року [51].

З позицій фармацевтичної практики принциповим є питання безпеки пробіотичних препаратів. Дані клінічних досліджень та багаторічного постмаркетингового спостереження свідчать про високу безпеку *Bacillus clausii* UBBC-07 при застосуванні в різних вікових групах, включаючи дітей раннього віку. Відсутність серйозних небажаних реакцій, а також низький ризик системної інфекції роблять цей штам придатним для широкого клінічного використання [52]. Фармацевтична цінність *B. clausii* UBBC-07 також полягає у його стабільності, тривалому терміні зберігання та можливості поєднання з іншими лікарськими засобами, що особливо актуально в умовах комплексної терапії інфекційних захворювань.

Таким чином, аналіз сучасних наукових джерел свідчить, що *Bacillus clausii* UBBC-07 є добре охарактеризованим, безпечним і клінічно ефективним пробіотичним штамом. Його біологічні властивості, механізми дії та клінічна результативність підтверджені низкою експериментальних і рандомізованих клінічних досліджень. Це дозволяє розглядати *B. clausii* UBBC-07 як науково обґрунтований компонент фармакотерапії діарейних станів і дисбіотичних порушень, а також як перспективний об'єкт подальших досліджень у контексті мікробіом-орієнтованої медицини.

1.3. Економічний тягар ротавірусного гастроентериту як невирішена проблема

Ротавірусна (РВ) інфекція є найчастішою причиною діареї у дітей раннього віку в усьому світі [53]. За оцінками, вона щорічно спричиняє близько 2 мільйонів госпіталізацій та 440 000 смертей дітей віком до 5 років у всьому світі [54]. Ротавірус вражає 95% усіх невакцинованих дітей у світі до п'яти років і є основною причиною тяжкої зневоднюючої діареї в цій віковій групі.

За оцінками, серед 23,6 мільйона дітей віком до п'яти років у Європейському Союзі щорічно трапляється 3,6 мільйона епізодів ротавірусного гастроентериту, пік якого припадає на зимові місяці з листопада по лютий у помірному кліматі. Разом із тим, у країнах зі спекотним кліматом пікова захворюваність реєструється навесні та влітку [55].

В Європейському Союзі рецидивний перебіг інфекції трапляється зі швидкістю 1 симптоматичний пацієнт на кожні 7 дітей щороку, що призводить до 231 смерті, понад 87 000 госпіталізацій та майже 700 000 амбулаторних візитів [56]. За даними корейських дослідників у довакцинальний період (упродовж 2002-2004 років) серед дітей віком до 5 років частота ротавірусної інфекції становила 56,9 випадків на 1000 дітей, а госпіталізація - 11,6 випадків на 1000 дітей [57].

Втілення рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо внесення вакцинації від ротавірусної інфекції до Національних

програм імунізації дітей усіх країн у 2009 році [58], поширеність ротавірусної інфекції у світі знизилася значно [59], зокрема у США рівень госпіталізації досяг 1,1 на 10 000 дітей віком до 5 років у 2010 році, а рівень звернень до відділень невідкладної допомоги знизився зі 111,1 на 10 000 дітей у 2009 році до 8,3 на 10 000 дітей у 2010 році [60]. У країнах Європейського союзу рівень госпіталізації з приводу позалікарняних захворювань, спричинених ротавірусом, становить: Франція 81% [61]; Німеччина 7% [62]; Італія 11,2% [63]; Іспанія 9,2% [64], Греція 51,4% [65].

При цьому, економічне навантаження, пов'язане з ротавірусною інфекцією дітей, особливо при їх госпіталізації і наданні допомоги в умовах лікарні, залишається значним та складається з прямих і непрямих витрат [66]. До прямих витрат відносять прямі витрати на медичне обслуговування (вартість послуг, що покриваються та не покриваються Національною службою здоров'я для стаціонарного лікування, амбулаторного лікування та витрат на ліки) та прямі немедичні витрати (транспортні витрати). Непрямі витрати – це інші видатки, пов'язані з втратою працездатності, доглядом тощо [55].

Корейське дослідження економічного тягаря ротавірусної інфекції у дітей до 5-річного віку [66] показало динаміку загальних витрат впродовж чотирьох років поспіль, а саме: 17,3 млн доларів США у 2009 році, 17,9 млн доларів США у 2010 році, 14,6 млн доларів США у 2011 році та 9,6 млн доларів США у 2012 році, а прямі витрати на лікування пацієнтів віком <5 років зменшилися з 8,9 млн доларів США у 2009 році до 4,7 млн доларів США у 2012 році, або приблизно вдвічі. Однак автори встановили зростання непрямих витрат, пов'язаних з втратою працездатності осіб, що доглядають за хворими, оскільки інфекція переважно вражає дітей віком до 5 років, а витрати на душу населення демонстрували зростаючу тенденцію.

Норвезькі дослідники показали, що Госпіталізація та амбулаторні візити, пов'язані з ротавірусом, коштують 580 864 долари США щорічно, з яких 421 658 доларів США (73%) – це прямі медичні витрати, а 159 206 доларів США (27%) – немедичні та непрямі витрати [7].

Минулорічна наукова робота південно-корейських дослідників [67] розширила інформацію щодо витрат, зокрема загальні медичні витрати, пов'язані з госпіталізацією, відшкодовані державою, становили в середньому 575,56 доларів США. Додаткові витрати з власної кишені включали 82,51 долара США на медичні візити, 44,95 долара США на транспорт, 5,47 долара США на ліки та 90,41 долара США на харчування поза домом. Доглядачі також повідомили, що брали оплачувану та неоплачувану відпустки, при цьому орієнтовна втрата заробітної плати, пов'язана з днями непрацездатності, становила 246,67 долара США. Автори стверджують, що ротавірусна інфекція створює значне навантаження на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, повсякденну діяльність та власні витрати родин, а тому втручання, спрямовані на пом'якшення побічного впливу ротавірусного гастроентериту на осіб, що здійснюють догляд за хворими дітьми, є важливими для покращення благополуччя сім'ї.

Резюме. Отже, враховуючи надзвичайно високу поширеність ротавірусного гастроентериту серед дітей, питання удосконалення лікувальної тактики, що охоплюють клінічну та фармако-економічну складові, має стратегічну важливість для педіатричної практики, оскільки тяжкий перебіг ротавірусного гастроентериту в дітей несе значне економічне навантаження на державу, суспільство і сім'ю за рахунок прямих і непрямих видатків. При цьому дві третини видатків припадає на прямі медичні витрати при лікуванні хворих дітей. Скорочення тривалості госпіталізації та обсягу медикаментозного лікування, а також рівня медичних втручань, наданих у стаціонарі, потребують оптимізації на основі клініко-епідеміологічного аналізу при збереженні якості та ефективності лікування дітей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для досягнення мети роботи, нами проведено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого 61 госпіталізованої дитини, госпіталізованої до інфекційного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з явищами ротавірусного гострого гастроентериту. В умовах відділення пацієнти отримували лікування відповідно до вимог наказу МОЗ України №803 від 10.12.2007, що передбачав, зокрема, використання за необхідності пробіотичних препаратів. Виходячи з цього, було створено дві клінічні групи порівняння, до першої (I) з яких увійшло 26 хворих, яким в складі терапії призначали пробіотик *Bacillus Clausii* UBVC-07 в дозі 5,0 мл (2×10^9 КУО) один раз на добу. Другу (II) групу порівняння сформували решта 35 хворих, які отримували стандартне лікування без використання пробіотиків.

Загальна клінічна характеристика груп порівняння наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння

Клінічні групи	Вік дитини	Частка хлопчиків, %	Мешканці міста, %
I група (n=26) Отримували препарат	2,2±0,3	61,5±2,4	42,3±0,4
II група (n=35)	2,4±0,4	54,3±2,5	37,1±0,5
P	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента.

Отже, за основними клінічними характеристиками, клінічні групи порівняння були співставними. Обсяг обстежень дітей обох клінічних груп збігався і відповідав вимогам наказу МОЗ України.

Тривалість перебування дітей вдома до поступлення в стаціонар серед пацієнтів I групи дорівнювала $2,6 \pm 0,2$ дні, а дітей II групи: $2,2 \pm 1,4$ дні ($p > 0,05$).

Тривалість лікування в стаціонарі: у пацієнтів I групи (основна група) – $7,5 \pm 0,5$ дні, а у представників II групи (група контролю): $6,3 \pm 0,3$ дні ($p > 0,05$). Частка дітей, які відвідують дитячі дошкільні установи серед представників I групи дорівнювала 30,7%, а у представників II групи – 85,7%.

2.2. Методи об'єктивного дослідження

Верифікація ротавірусної етіології гострого гастроентериту здійснювалася за допомогою «Cito Test Rota» (Фармаско ООО, Україна). Кінцевими точками оцінки результатів лікування були: частота і тривалість діареї, частота і тривалість блювання, тривалість перебування на стаціонарному ліжку, обсяг та тривалість медикаментозного лікування.

2.3. Методи статистичного аналізу

Отримані результати аналізували за допомогою комп'ютерного пакету Statistica 10 StatSoft і Exell 16 для Windows із використанням параметричних (критерій Ст'юдента) і непараметричних (метод кутового перетворення Фішера) методів обчислень).

З позицій клініко-епідеміологічного аналізу розраховували імовірність (ризик) реалізації події на підставі обчислення атрибутивного (AP), відносного (BP) ризиків та показника співвідношення шансів (СШ) із наведенням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ).

Ефективність лікування ротавірусного гастроентериту оцінювали за зростання абсолютного (ЗрAP) і відносного (ЗрBP) ризиків та мінімальної кількості хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ).

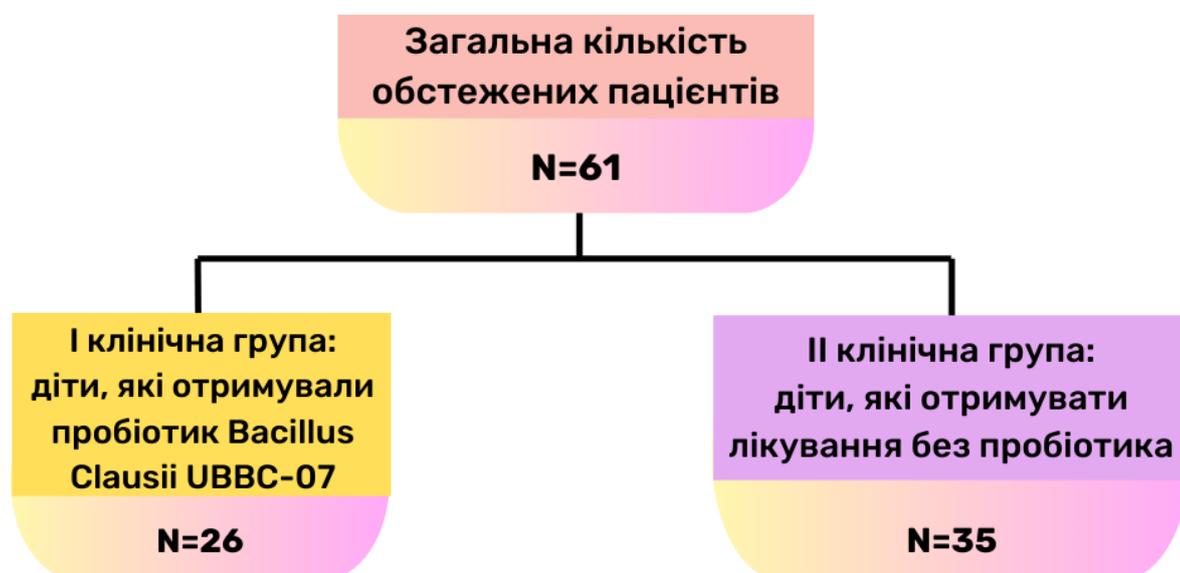
2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проведено із урахуванням основних положень GCP ICH і Хельсинської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом, що передбачало дотримання концепції інформованої згоди,

урахування переваг користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

Робота виконана на кафедрі педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Колоскова О.К.) Буковинського державного медичного університету (ректор – професор Геруш І.В.).

2.5. Дизайн дослідження



РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА І ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКА НА ОСНОВІ *BACILLUS CLAUSII* В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ З ПРИВОДУ РОТАВІРУСНОГО ГАСТРОЕНТЕРИТУ

3.1. Оцінка клінічної ефективності застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07 у госпіталізованих дітей

Аналіз медичних карт стаціонарного хворого дітей, які увійшли в наше ретроспективне дослідження, дозволив встановити, що у 96,1% хворих I групи діарею реєстрували в домашніх умовах, а у II клінічній групі – у 95,7% випадків ($p > 0,05$). Тривалість діареї в амбулаторних умовах у хворих I групи на момент госпіталізації сягала $3,6 \pm 0,1$ доби, а у II групи порівняння – $3,3 \pm 0,2$ доби ($p > 0,05$). Анамнез захворювання свідчив про те, що блювання реєстрували у I клінічній групі у 84,6%, а у II групі – у 84,6% ($p > 0,05$). Динамічний аналіз тривалості симптому блювання в амбулаторних умовах у групах порівняння свідчив про відсутність статистично достовірних відмінностей, а саме, у I групі тривалість блювання становила $1,4 \pm 0,1$ днів, а у представників II групи - $2,2 \pm 0,1$ дні ($p > 0,05$). Відповідна реєстрація скарг на біль в животі мала місце у 87,0% та 94,3% представників I та II груп відповідно ($p > 0,05$). Лихоманка в межах $38,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$ траплялася переважно у хворих I клінічної групи, натомість – у II групі гіпертермія реєструвалася на рівні $37,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$ ($p > 0,05$).

Проведений епідеміологічний анамнез у клінічних групах порівняння не дозволив встановити попередній контакт із інфекційними хворими у 76,9% випадків у I групі та у 80,0% спостережень у II групі ($p > 0,05$). Натомість, обтяжений епідеміологічний анамнез пов'язаний із наявністю симптоматичного хворого в родині, реєструвався у 19,2% випадків у I групі та у 2,8% спостережень у II групі ($p > 0,05$). При цьому, попередній контакт із симптоматичним хворим

поза межами сімейного кола зареєстровано у клінічних групах порівняння відповідно у 3,8% та 17,2% відповідно ($p > 0,05$).

Аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого дозволив встановити, що при госпіталізації до інфекційного відділення 96,1% представників I клінічної групи мали клінічні ознаки середньотяжкого порушення загального стану. На противагу цьому, оцінка порушень загального стану хворих II групи, свідчила про те, що 42,8% пацієнтів поступали у середньотяжкому стані, а по 28,6% дітей – у легкому або тяжкому стані.

Таким чином, під час госпіталізації, пацієнти I групи порівняно до хворих II групи мали підвищений ризик порушення загального стану середнього ступеня тяжкості: ВР – 10,8 (95%ДІ: 8,6-13,6), СШ – 32,9 (95%ДІ: 11,1-97,6).

На рис.3.1 наведена частота випадків симптоматичних хворих з діареєю в групах порівняння в динаміці лікування у стаціонарі.

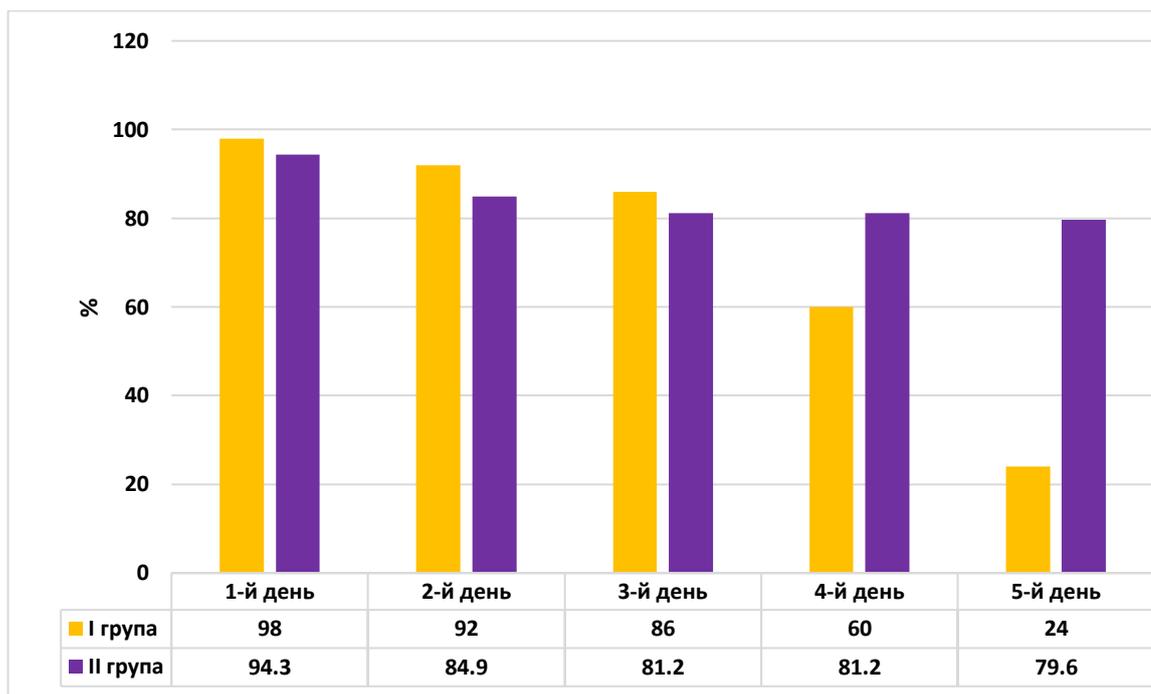


Рис.3.1. Частота діареї у дітей груп порівняння в динаміці стаціонарного лікування (%)

Виходячи з наведених даних, частота симптому діареї впродовж 3-х діб стаціонарного лікування збігалася в двох групах, а на 4-ту добу в I групі хворих, які отримували пробіотичний штам *Bacillus Clausii* UBBC-07? частота діареї

зменшилася на 20,0%, на 5-ту добу - в 4,1 раза, проте в II групі порівняння вона зменшилася лише на 15,0% відсотків.

На рис.3.2 наведена середня кратність випорожнень у дітей груп порівняння у динаміці стаціонарного лікування.

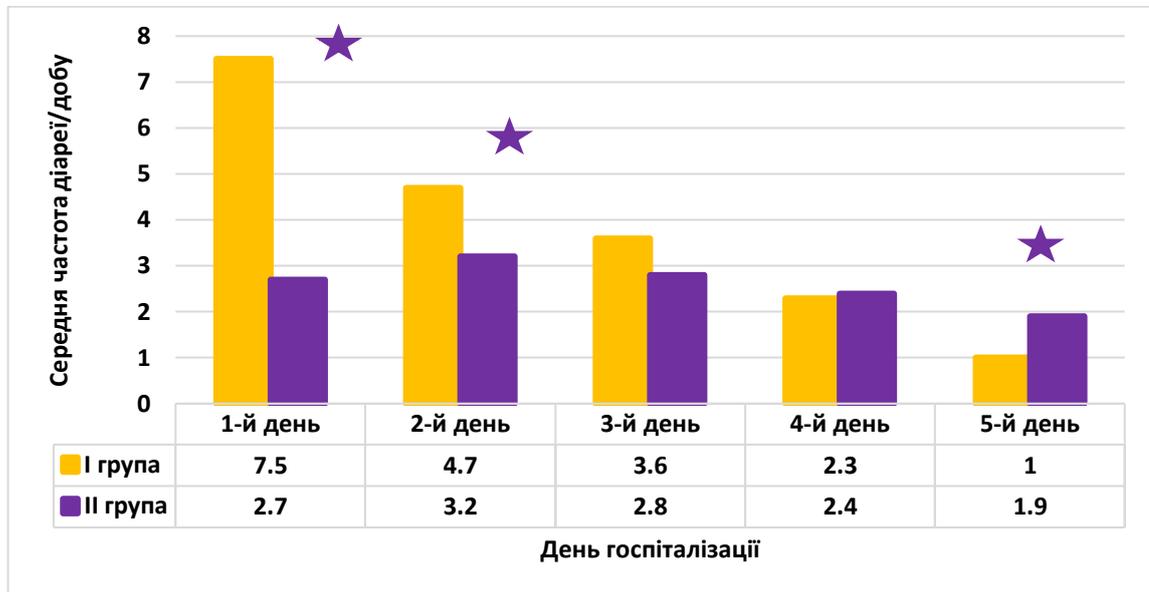


Рис.3.2. Середня кратність випорожнень у дітей груп порівняння у динаміці стаціонарного лікування

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Як видно з наведених даних, на 1-й день госпіталізації кратність випорожнень хворих I групи була в 2,5 раза більшою ніж у представників II групи. Але, вже на 4-ту добу стаціонарного лікування вона зменшилася втричі порівняно до вихідних даних на фоні прийому пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBVC-07. Натомість у II групі на тлі стандартного лікування кратність випорожнень на 4-ту добу не відрізнялася від вихідних даних і тільки на 5-ту – дещо зменшилась.

Отже, динамічний аналіз клінічних проявів ротавірусного гастроентериту дозволяє стверджувати, що на тлі застосуванні в комплексному лікуванні пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBVC-07 відбулося статистично значуще зменшення кратності діареї та її частоти починаючи з 4-ї доби лікування в стаціонарі. Так, показником ефективності запропонованого лікування є триразове зменшення кратності випорожнень на 4-ту добу із наступними

показниками клініко-епідеміологічного ризику у дітей I групи порівняно до представників II групи: ЗрАР – 27,0%, ЗрВР – 34,6 (95%ДІ: 25,4-44,8) при МКХ – 2,9 (95%ДІ: 0,5-8,6).

Динамічний аналіз частоти симптоматичних пацієнтів з явищами настирливого блювання в клінічних групах порівняння, свідчив про те, що у I групі частота таких хворих становила 70,0%, у II групі – 77,2% на момент госпіталізації; на 3-ю добу стаціонарного лікування – лише 2,0% у I групі на тлі застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07 та 17,2% у II клінічній групі ($p < 0,05$).

На рис.3.3 наведена середньо групова кратність епізодів блювання у дітей клінічних груп порівняння в динаміці госпіталізації.

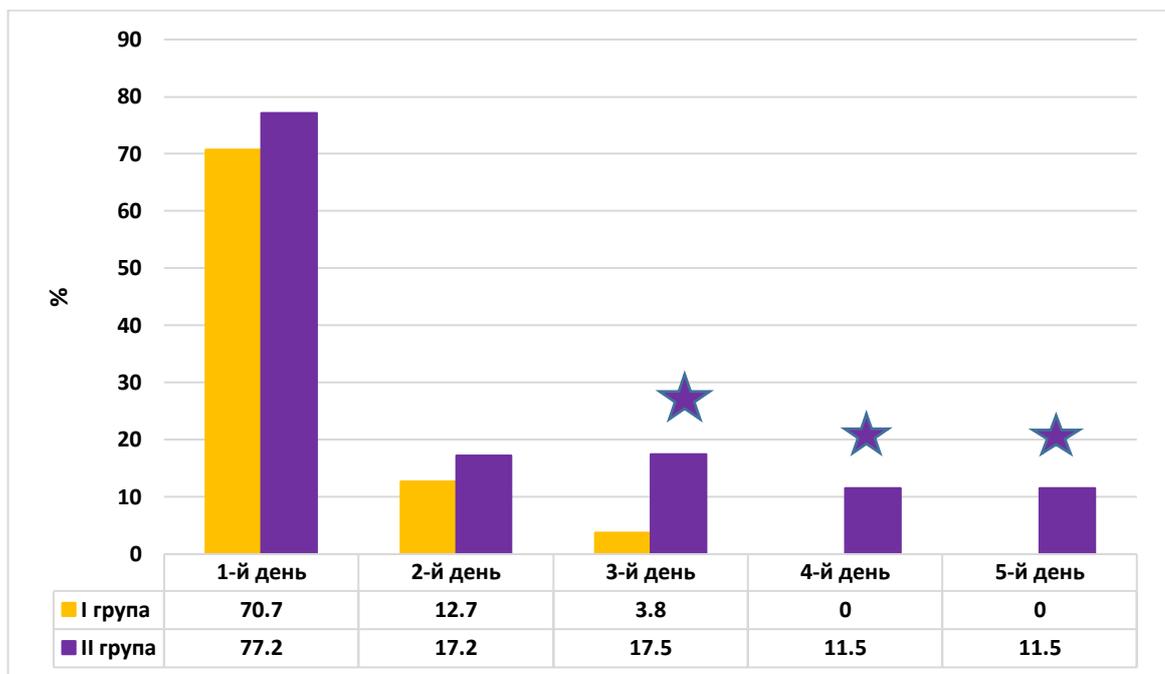


Рис.3.3. Середньо групова кратність епізодів блювання у дітей клінічних груп порівняння в динаміці госпіталізації.

Примітка: ★ - $p < 0,05$

Як видно з наведених даних, з 2-ї доби госпіталізації кратність блювання в I групі на тлі застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07 зменшилася вдвічі, на 4-ту добу – у 4,0 рази порівняно з результатами лікування хворих II групи, а на 5-ту добу – блювання в I групі не реєструвалося взагалі. Ефективність запропонованого лікування оцінювали з позицій відсутності

блювання на 3-ю добу стаціонарного лікування із показниками зростання клініко-епідеміологічного ризику даної події у хворих I групи порівняно до представників II групи: ЗрАР – 9,0%, ЗрВР – 37,5% (95% ДІ: 28,0-47,7), МКХ – 2,7 (95% ДІ: 0,4-8,1).

3.2. Оцінка фармако-економічної доцільності застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07 в комплексному лікуванні ротавірусного гастроентериту у дітей

Проведений динамічний аналіз частоти застосування окремих фармакологічних препаратів в групах порівняння дозволив дійти висновку про зменшення фармакологічного навантаження на дитячий організм за умови доповнення комплексного лікування пробіотичним штамом *Bacillus Clausii* UBBC-07. Так, інфузійна терапія з метою регідратації у I клінічній групі здійснювалася у 68,0% випадків, а в II групі – у 45,8% спостережень ($p > 0,05$), але частка дітей, які їй потребували ≥ 3 -х днів у I групі становила лише 5,9% хворих, а у II групі – 18,8% пацієнтів ($p < 0,05$) з відповідним показником клініко-епідеміологічного ризику: СШ – 3,8 (95% ДІ: 2,1-6,9). Таким чином, запропонована тактика лікування дозволила підвищити шанси меншої потреби в тривалій парентеральній регідратації у дітей I групи порівняно до хворих II групи: ЗрАР – 12,9%, ЗрВР – 13,7% (95% ДІ: 7,6-22,1), МКХ – 7,3 (95% ДІ: 2,9-14,3).

Застосування сорбційної терапії у I групі здійснювалося у 10 разів менше ніж у II групі (6,0% випадків проти 62,0% спостережень, $p < 0,05$), що асоціювало зі зменшенням необхідності призначення сорбентів на тлі застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07: ВР – 3,2 (95% ДІ: 1,4-7,1), СШ – 42,7 (95% ДІ: 14,1-128,7).

Рацекадотріл використовували у половини пацієнтів I групи (52,0%) та у 88,5% спостережень у II групі ($p < 0,05$), тобто застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07 зменшувало потребу у використанні

антидіарейних препаратів з наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВР – 3,2 (95% ДІ: 2,6-3,9), СШ – 7,1 (95% ДІ: 3,4-14,7).

Частота застосування нітруфуранів (ніфураксозиду) статистично достовірно не відрізнялася та І групі становила 82,8% проти 98,0% хворих II групи ($p > 0,05$) за співвідношенням шансів зниження потреби в даних препаратів – 8,7 (95% ДІ: 2,4-27,7).

В роботі показано, що тривалість лікування у стаціонарі в групі пацієнтів, які отримували пробіотичний штам *Bacillus Clausii* UBBC-07 становила в середньому $6,3 \pm 0,3$ доби, а у представників II групи – $7,1 \pm 1,0$ ($p > 0,05$), тобто скорочення часу перебування у стаціонарі становило 19,2 години. Скорочення тривалості стаціонарного лікування виступало вагомою кінцевою точкою нашого аналізу, а саме, госпіталізація впродовж ≥ 5 днів мала місце у кожного 5-го хворого I групи (22,0%) та вдвічі більше (40,0%) у II клінічній групі.

Отже, застосування в комплексному лікуванні пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07 підвищувало шанси скорочення тривалої госпіталізації з наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВР – 1,5 (95% ДІ: 1,0-2,3), СШ – 2,4 (95% ДІ: 1,3-4,4).

Пробіотичний штам *Bacillus Clausii* UBBC-07 в комплексному лікуванні хворих на ротавірусний гастроентерит зменшує потребу у призначенні рацекадотрила: СШ – 7,1 (95% ДІ: 3,4-14,7), ентеросорбентів: СШ – 26,4 (95% ДІ: 10,5-66,3), а також антибіотиків: СШ – 1,6 (95% ДІ: 1,8-3,2).

Фармакоеконімічну ефективність виходячи із прямих витрат на медикаменти та медичне обслуговування стаціонарних випадків ротавірусного гастроентериту у дітей. Так середня вартість видатків НСЗУ на один випадок стаціонарного лікування ≥ 7 днів становила 2300,0 грн, а менше даного терміну – 1400,0 грн з урахуванням вартості препарату на основі пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07. Вартість медикаментозних препаратів обчислювали, виходячи із середньої вартості в аптечній мережі за застосунком TabletkiUA.

У таблиці 3.1 наведені середньогрупові видатки на медикаменти у пролікованих дітей клінічних груп порівняння, виходячи із проаналізованих даних медичних карт стаціонарного хворого.

Таблиця 3.1.

**Середньогрупові видатки на медикаменти у пролікованих дітей
клінічних груп порівняння**

Препарат (вартість однієї одиниці, грн)	Групи порівняння	
	I клінічна група (вартість, грн)	II клінічна група (вартість, грн)
Рацекодотріл (660,0)	8910,0	20 394,0
Ніфуроксазид (240,0)	5160,0	8232,0
Смекта (214,0)	342,4	4643,8
Разом	14 412,4	33 269,0

Таким чином, економія фармакологічних препаратів в I групі сягала 18 856,6 грн порівняно до II групи. Вартість видатків НСЗУ на лікування 26 випадків в I групі становила 36 400,0 грн, вартість одного випадку ротавірусного гастроентериту II групи відшкодована НСЗУ в розмірі 80 500,0 грн. Таким чином, прямі витрати у вигляді суми видатків НСЗУ та медикаментозної терапії становили в I групі 50 812,0 грн, а II групі – 113 769,0 грн.

Отже, загальна економія коштів на фоні застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07 на групу становила 62 957,0 грн. Таким чином, прямі видатки на медичні послуги та фармацевтичні препарати для усередненого хворого I групи становили 1954,3 грн, а в групі стандартного лікування – 3,250,5 грн, що було в 1,7 рази менше ніж без застосування пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07.

Резюме. Проведений порівняльний аналіз клінічної та фармако-економічної характеристик перебігу ротавірусного гастроентериту у госпіталізованих дітей показав переваги використання в комплексному лікуванні пробіотичного штаму *Bacillus Clausii* UBBC-07.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Ротавірусний гастроентерит є однією з провідних причин гострих діарейних захворювань у дітей раннього віку та залишається суттєвою медико-соціальною проблемою, зважаючи на високу частоту госпіталізацій, ризик дегідратації та значні прямі витрати на лікування [66].

Згідно визначення Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВООЗ) пробіотики – це живі мікрорганізми, які при введенні в адекватних кількостях надають користь здоров'ю організму господаря [68]. Останнім часом значно зросли як популярність і споживання пробіотиків, так і цікавість науковців щодо механізмів впливу та доцільного менеджменту [69]. Зокрема, точаться суперечки щодо того, як слід регулювати пробіотики, чи слід розглядати пробіотики як медичний продукт харчування, ліки чи харчові добавки.

В структурі педіатричних гострих діарей ротавірусна інфекція посідає лідерські позиції, госпіталізація дітей з приводу ротавірусного гастроентериту щороку сягає 2 мільйонів випадків, збудник виділяється від 40 до 60% госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [70]. При цьому Тягар хвороби еквівалентний економічному тягарю в розмірі приблизно 3,1 мільйона доларів США прямих медичних витрат, 685 000 доларів США прямих немедичних витрат та 1,5 мільйона доларів США непрямих витрат. З точки зору суспільства, лікування ротавірусної хвороби коштує приблизно 5,3 мільйона доларів США на рік [71].

Пробіотична терапія при інфекційній, зокрема ротавірусної етіології, діарей залишається і донині предметом жвавої дискусії із полярними поглядами на доцільність ад'ювантного застосування пробіотичних штамів. Одні автори ґрунтуються на доказах багатовекторного впливу безпечних пробіотиків на здоров'я в цілому, та кишечник зокрема. Але існує насправду контраверсійна думка стосовно позитивного впливу коменсальних мікроорганізмів на тривалість і тяжкість діарей [72], яка базується на мета-аналізі, до якого залучено 11 526 дітей віком до 18 років. [73, 74].

Пробіотики надають специфічні для штаму переваги в лікуванні кількох шлунково-кишкових розладів у дітей, включаючи гострий гастроентерит. Пробіотики визначаються як пероральні добавки, які містять життєздатні мікроорганізми у формі бактерій і дріжджів, подібних до мікробіоти нормального здорового кишечника [1, 2]. Забезпечення рівноваги та цілісності кишкової мікрофлори сприяє функціонуванню системи захисту слизової оболонки кишечника, яка, у свою чергу, запустить відповідну імунну відповідь слизової оболонки кишечника після впливу невластних антигенів. Пробіотичні продукти можуть перешкоджати здатності інвазивних видів взаємодіяти з ендотеліальними рецепторами, можуть позитивно впливати на цілісність щільних з'єднань ентероцитів, можуть стимулювати місцеве вироблення муцину (види *Lactobacillus*) або вироблення молочної кислоти та перекису водню, що знижує внутрішньопросвітний рН. Пробіотичні штами не тільки створюють вороже середовище для потенційних патогенів, але й посилюють захист слизової оболонки кишечника від зовнішньої агресії.

Розглядаючи переваги пробіотичних препаратів у лікуванні дітей із ротавірусним гастроентеритом, його поширеність і високу вартість лікування, зокрема розмір прямих медичних витрат при госпіталізації, представлялося доцільним вивчити фармако-економічну та клінічну ефективність застосування в комплексному лікуванні дітей пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07. У зв'язку з цим актуальним є пошук фармакологічних підходів, здатних не лише покращити клінічний перебіг захворювання, але й оптимізувати фармакоеконімічні показники стаціонарного лікування.

У представленому дослідженні проведено ретроспективний аналіз клінічного перебігу ротавірусного гастроентериту у госпіталізованих дітей з оцінкою ефективності включення пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 до стандартної терапії. Для досягнення мети роботи, нами проведено ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого 61 госпіталізованої дитини, госпіталізованої до інфекційного відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з явищами ротавірусного

гострого гастроентериту. В умовах відділення пацієнти отримували лікування відповідно до вимог наказу МОЗ України №803 від 10.12.2007, що передбачав, зокрема, використання за необхідності пробіотичних препаратів. Виходячи з цього, було створено дві клінічні групи порівняння, до першої (I) з яких увійшло 26 хворих, яким в складі терапії призначали пробіотик *Bacillus Clausii* UBBC-07 в дозі 5,0 мл (2×10^9 КУО) один раз на добу. Другу (II) групу порівняння сформували решта 35 хворих, які отримували стандартне лікування без використання пробіотиків. Важливо відзначити, що клінічні групи були співставними за основними демографічними та анамнестичними характеристиками, що дозволяє вважати отримані відмінності результатом застосованої терапевтичної тактики, а не впливу сторонніх факторів.

Звертає на себе увагу той факт, що пацієнти I клінічної групи на момент госпіталізації частіше перебували у середньотяжкому загальному стані порівняно з дітьми II групи, що підтверджується високими показниками відносного ризику та співвідношення шансів. Незважаючи на це, саме в цій групі було зафіксовано більш виражену позитивну динаміку основних клінічних симптомів, що свідчить про потенційну здатність пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 впливати на перебіг захворювання навіть у пацієнтів з початково більш тяжким станом [75].

Одним із ключових клінічних проявів ротавірусного гастроентериту є діарейний синдром. У нашому дослідженні встановлено, що застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 асоціювалося зі статистично значущим зменшенням частоти та кратності діареї, починаючи з 4-ї доби стаціонарного лікування, тоді як у групі стандартної терапії зменшення цих показників було менш вираженим та відтермінованим. Подібні результати описані в систематизованому огляді Steyer та співавт., де автори відзначають скорочення тривалості діареї та швидший регрес симптомів у дітей з ротавірусною інфекцією на фоні застосування пробіотиків, що пов'язують із їх противірусною активністю, імуномодулюючим ефектом та здатністю стабілізувати кишковий мікробіом [75]. Отримані нами дані також узгоджуються з результатами рандомізованого

подвійного сліпого контрольованого дослідження Grandy та співавт., у якому продемонстровано достовірне скорочення тривалості гострої ротавірусної діареї у дітей, які отримували пробіотичні препарати [76].

В умовах нашого дослідження ефект пробіотичної терапії проявлявся не лише у зменшенні частоти випорожнень, але й у встановлено, що застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 асоціювалося зі статистично значущим зменшенням частоти та кратності діареї, починаючи з 4-ї доби стаціонарного лікування.

Аналіз динаміки блювання показав, що на тлі застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 відбувалося значно швидше зникнення цього симптому: вже на 3-тю добу лікування блювання реєструвалося лише у поодиноких пацієнтів, а на 5-ту добу – не спостерігалось взагалі. Подібні результати описані в клінічних дослідженнях, опублікованих у PubMed, де ефективність пробіотиків при гострій вірусній діареї асоціюється зі зменшенням тривалості блювання та кращою переносимістю пероральної регідратації [77].

Зменшення вираженості основних симптомів захворювання у дітей І клінічної групи супроводжувалося зниженням фармакологічного навантаження. Зокрема, застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 дозволило суттєво зменшити потребу в ентеросорбентах, антидіарейних препаратах та тривалій парентеральній регідратації. З фармацевтичної точки зору це є позитивним явищем, оскільки зменшення кількості призначених лікарських засобів знижує ризик поліпрагмазії та небажаних лікарських реакцій у дітей раннього віку [78]. Скорочення потреби в інфузійній терапії та зменшення частки дітей із тривалою госпіталізацією ≥ 5 днів у групі, що отримувала пробіотик, безпосередньо відобразилося на тривалості стаціонарного лікування. Аналогічні тенденції описані в систематичних оглядах і метааналізах, де застосування пробіотиків асоціюється зі зменшенням тривалості госпіталізації в середньому на 0,5-1 добу [79].

Фармакоеконімічний аналіз підтвердив клінічні переваги використання *Bacillus clausii* UBBC-07. Отримана економія прямих витрат на медикаментозне забезпечення та стаціонарне лікування узгоджується з міжнародними даними

щодо значного економічного тягаря ротавірусної інфекції, наведеними в дослідженнях Lee та співавт., оглядах BMC Infectious Diseases та аналітичних матеріалах Johns Hopkins Public Health [66]. У цих роботах підкреслюється, що скорочення тривалості госпіталізації та зменшення потреби в симптоматичній терапії є ключовими факторами зниження прямих медичних витрат.

Таким чином, результати проведеного дослідження не лише узгоджуються з сучасними міжнародними клінічними та фармакоеконічними даними, але й доповнюють їх, демонструючи ефективність та економічну доцільність застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 в умовах реальної клінічної практики в Україні. Водночас ретроспективний дизайн та обмежений обсяг вибірки визначають доцільність подальших проспективних рандомізованих досліджень для остаточного підтвердження отриманих результатів.

ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать про клінічну та фармако-економічну ефективність корекції кишкового мікробіому та обґрунтовують доцільність їх використання у педіатричній практиці. Проведене ретроспективне дослідження продемонструвало ефективність та економічну доцільність застосування пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 в умовах реальної клінічної практики лікування дітей, госпіталізованих з приводу ротавірусного гастроентериту.

1. Встановлено, що застосування *Bacillus clausii* UBBC-07 в комплексному лікуванні дітей з ротавірусним гастроентеритом асоціювалося зі статистично значущим зменшенням частоти та кратності діареї, починаючи з 4-ї доби стаціонарного лікування, порівняно до хворих, які отримували стандартну терапію (ЗрАР – 27,0%, ЗрВР – 34,6, МКХ – 2,9).
2. Застосування в комплексному лікуванні пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 порівняно до стандартного лікування сприяло значно швидшому зникненню блювання: вже на 3-тю добу лікування блювання реєструвалося лише у поодиноких пацієнтів, а на 5-ту добу – не спостерігалося взагалі (ЗрАР – 9,0%, ЗрВР – 37,5%, МКХ -2,7).
3. Призначення пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 дозволило зменшити фармакологічне навантаження на хворих дітей, а саме суттєво зменшити потребу в ентеросорбентах (ВР–3,2, СШ – 42,7), антидіарейних препаратах (ВР – 3,2, СШ – 7,1) та тривалій парентеральній регідратації (СШ – 3,8), а отже, знизити ризик поліпрагмазії та небажаних лікарських реакцій.
4. Фармакоеконічний аналіз підтвердив клінічні переваги використання *Bacillus clausii* UBBC-07 в комплексному лікуванні ротавірусного гастроентериту в госпіталізованих дітей, а отримана економія прямих витрат полегшила тягар даного захворювання. Зокрема, дана тактика підвищувала шанси скорочення терміну госпіталізації (ВР – 1,5, СШ – 2,4) та зменшувала в 1,7 рази видатки на фармакологічні засоби.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Корекція кишкового мікробіому, зокрема за допомогою пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07, у складі комплексної терапії ротавірусного гастроентериту у госпіталізованих дітей сприяє більш швидкому зменшенню клінічних проявів захворювання, скороченню тривалості діарейного синдрому та нормалізації загального стану пацієнтів порівняно з хворими, які отримували стандартну терапію без застосування пробіотиків.

2. Фармако-економічний аналіз використання пробіотичного штаму *Bacillus clausii* UBBC-07 дозволяє рекомендувати включення даного пробіотика для корекції кишкового мікробіому до схем лікування, оскільки це є економічно доцільним, оскільки зменшує загальні витрати на лікування за рахунок скорочення тривалості госпіталізації та потреби в додаткових медикаментозних засобах.

3. Оцінка співвідношення «витрати–ефективність» підтвердила переваги комплексної терапії з корекцією кишкового мікробіому порівняно зі стандартними схемами лікування ротавірусного гастроентериту у дітей, а отже практичні рекомендації, сформульовані на підставі проведеного дослідження, можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів та лікарів-інфекціоністів з метою оптимізації лікування ротавірусного гастроентериту у дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. UNICEF. Diarrhoea remains a leading killer of young children, despite the availability of a simple treatment solution [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>
2. Laham NA, Elyazji M, Al-Haddad R, Ridwan F. Prevalence of enteric pathogen-associated community gastroenteritis among kindergarten children in Gaza. *J Biomed Res.* 2015 Jan;29(1):61-8. doi: 10.7555/JBR.29.20130108. PMID: 25745477; PMCID: PMC4342437
3. Frühwirth M, Heininger U, Ehlken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schüler I, et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Aug;20(8):784-91. doi: 10.1097/00006454-200108000-00013. PMID: 11734742
4. Widdowson MA, Steele D, Vojdani J, Wecker J, Parashar U. Global rotavirus surveillance: determining the need and measuring the impact of rotavirus vaccines. *J Infect Dis.* 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S1-8. doi: 10.1086/605061. PMID: 19817589
5. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, El Khoury AC, Giaquinto C. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2012 Mar 19;12:62. doi: 10.1186/1471-2334-12-62. PMID: 22429601; PMCID: PMC3342230
6. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L, Van der Wielen M; REVEAL Study Group. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195 Suppl 1:S36-44. doi: 10.1086/516716. PMID: 17539193
7. Flem ET, Latipov R, Nurmatov ZS, Xue Y, Kasymbekova KT, Rheingans RD. Costs of diarrheal disease and the cost-effectiveness of a rotavirus vaccination

- program in Kyrgyzstan. *J Infect Dis.* 2009 Nov 1;200 Suppl 1:S195-202. doi: 10.1086/605040. PMID: 19817600
8. Настанови на засадах доказов [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00630&format=pdf>
 9. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(3):473-93. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30317530; PMCID: PMC11105460
 10. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2369-79. doi: 10.1056/NEJMra1600266. PMID: 27974040
 11. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes.* 2020 Sep 1;11(5):411-55. doi: 10.3920/BM2020.0057. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865024
 12. Săsăran MO, Mărginean CO, Adumitrăchioaiei H, Meliț LE. Pathogen-specific benefits of probiotic and synbiotic use in childhood acute gastroenteritis: an updated review of the literature. *Nutrients.* 2023 Jan 27;15(3):643. doi: 10.3390/nu15030643. PMID: 36771350; PMCID: PMC9919199
 13. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. PMID: 24912386
 14. Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Probiotics in medicine: a long debate. *Front Immunol.* 2020 Sep 25;11:2192. doi: 10.3389/fimmu.2020.02192. PMID: 33072084; PMCID: PMC7544950
 15. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1):S49-66. doi: 10.1093/advances/nmy063. Erratum in: *Adv Nutr.* 2020 Jul 1;11(4):1054. doi: 10.1093/advances/nmaa042. PMID: 30721959; PMCID: PMC6363529

16. Elshaghabe FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. Bacillus as potential probiotics: status, concerns, and future perspectives. *Front Microbiol.* 2017 Aug 10;8:1490. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490. PMID: 28848511; PMCID: PMC5554123
17. LaMont JT. Probiotics for children with gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2076-7. doi: 10.1056/NEJMe1814089. PMID: 30462932
18. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics guidelines [Internet]. 2017. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>
19. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet.* 2013;382:209-22.
20. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al.; PERC PROGUT Trial Group. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2015-26. doi: 10.1056/NEJMoa1802597. PMID: 30462939
21. Freedman SB, Finkelstein Y, Pang XL, Chui L, Tarr PI, VanBuren JM, et al. Pathogen-specific effects of probiotics in children with acute gastroenteritis seeking emergency care: a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):55-64. doi: 10.1093/cid/ciab876. PMID: 34596225; PMCID: PMC9402642
22. Weng M, Walker WA. Bacterial colonization, probiotics, and clinical disease. *J Pediatr.* 2006;149(5 Suppl):S107-14.
23. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. PMID: 24912386

24. Anirban M, Puneet S. Probiotics for diarrhea in children. Piewngam P, Chiou J, Ling J, Liu R, Pupa P, et al. Enterococcal bacteremia in mice is prevented by oral administration of probiotic *Bacillus* spores. *Sci Transl Med*. 2021 Nov 24;13(621):eabf4692. doi: 10.1126/scitranslmed.abf4692. PMID: 34818053; PMCID: PMC11097119
25. Piewngam P, Chiou J, Ling J, Liu R, Pupa P, Zheng Y, Otto M. Enterococcal bacteremia in mice is prevented by oral administration of probiotic *Bacillus* spores. *Sci Transl Med*. 2021 Nov 24;13(621):eabf4692. doi: 10.1126/scitranslmed.abf4692. PMID: 34818053; PMCID: PMC11097119
26. Gwee KA, Lee WRW, Chua Q, Chiou FK, Aw MM, Koh YH. The evidence for probiotics in the treatment of digestive disorders in the pediatric population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jan;40(1):41-7. doi: 10.1111/jgh.16809. Epub 2024 Nov 14. PMID: 39542020
27. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Sep 11;9:CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub5. PMID: 29257353; PMCID: PMC6486212
28. Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: systematic review with network meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. 2018 Mar;6(2):169-80. doi: 10.1177/2050640617736987. Epub 2017 Oct 4. PMID: 29511547; PMCID: PMC5833232
29. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793-801. doi: 10.1111/apt.13344. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26216624
30. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children

- and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov;42(10):1149-57. doi: 10.1111/apt.13404. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26365389
31. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 30;4:CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5. PMID: 31039287; PMCID: PMC6490796
32. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006 Feb 24;124(4):837-48. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017. PMID: 16497592
33. Elshaghabe FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. *Bacillus* as potential probiotics: status, concerns, and future perspectives. *Front Microbiol.* 2017 Aug 10;8:1490. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490. PMID: 28848511; PMCID: PMC5554123
34. Ilinskaya ON, Ulyanova VV, Yarullina DR, Gataullin IG. Secretome of intestinal bacilli: a natural guard against pathologies. *Front Microbiol.* 2017 Sep 1;8:1666. doi: 10.3389/fmicb.2017.01666. PMID: 28919884; PMCID: PMC5586196
35. Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Abreu Y, Abreu AT, Guarner F, Guno MJV, Pehlivanoglu E, Perez M 3rd. *Bacillus clausii* for gastrointestinal disorders: a narrative literature review. *Adv Ther.* 2022 Nov;39(11):4854-74. doi: 10.1007/s12325-022-02285-0. Epub 2022 Aug 26. PMID: 36018495; PMCID: PMC9525334
36. Senesi S, Celandroni F, Tavanti A, Ghelardi E. Molecular characterization and identification of *Bacillus clausii* strains marketed for use in oral bacteriotherapy. *Appl Environ Microbiol.* 2001 Feb;67(2):834-9. doi: 10.1128/AEM.67.2.834-839.2001. PMID: 11157251; PMCID: PMC92655
37. Cutting SM. *Bacillus* probiotics. *Food Microbiol.* 2011;28:214-20. doi: 10.1016/j.fm.2010.07.007. PMID: 21315989

38. Cutting SM, Ricca E. Bacterial spore-formers: friends and foes. *FEMS Microbiol Lett.* 2014 Sep;358(2):107-9. doi: 10.1111/1574-6968.12572. Epub 2014 Aug 28. PMID: 25168928
39. Hong HA, Duc LH, Cutting SM. The use of bacterial spore formers as probiotics. *FEMS Microbiol Rev.* 2005;29:813-35. doi: 10.1016/j.femsre.2005.04.001. PMID: 15808783
40. Ghelardi E, Abreu Y, Abreu AT, Marzet CB, Álvarez Calatayud G, Perez M 3rd, Moschione Castro AP. Current progress and future perspectives on the use of *Bacillus clausii*. *Microorganisms.* 2022 Jun 17;10(6):1246. doi: 10.3390/microorganisms10061246. PMID: 35744764; PMCID: PMC9230978
41. Senesi S, Celandroni F, Tavanti A, Ghelardi E. Molecular characterization and identification of *Bacillus clausii* strains marketed for use in oral bacteriotherapy. *Appl Environ Microbiol.* 2001 Feb;67(2):834-9. doi: 10.1128/AEM.67.2.834-839.2001. PMID: 11157251; PMCID: PMC92655
42. Celandroni F, Vecchione A, Cara A, Mazzantini D, Lupetti A, Ghelardi E. Identification of *Bacillus* species: implication on the quality of probiotic formulations. *PLoS One.* 2019 May 20;14(5):e0217021. doi: 10.1371/journal.pone.0217021. PMID: 31107885; PMCID: PMC6527297
43. Plomer M, Perez M 3rd, Greifenberg DM. Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Infect Dis Ther.* 2020 Dec;9(4):867-78. doi: 10.1007/s40121-020-00333-2. Epub 2020 Sep 8. Erratum in: *Infect Dis Ther.* 2020 Dec;9(4):879. doi: 10.1007/s40121-020-00346-x. PMID: 32897519; PMCID: PMC7680487
44. Senesi S. *Bacillus clausii* antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:217-27. PMID: 11292640
45. Urdaci MC, et al. *Bacillus* probiotics: antimicrobial activity. *Res Microbiol.* 2004;155:813-20. PMID: 15207756

46. Rao S, et al. Immunomodulatory effects of *Bacillus clausii* UBBC-07. *Front Immunol.* 2022;13:xxx. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36198385/>
47. Ranchhod S, et al. A randomized controlled trial of *Bacillus clausii* UBBC-07 in acute diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:xxx. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638396/>
48. Mohan M, et al. Clinical efficacy of *Bacillus clausii* in acute diarrhea. *Indian J Gastroenterol.* 2013;32:xxx. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23443952/>
49. Lopetuso LR, Scaldaferri F, Franceschi F, Gasbarrini A. *Bacillus clausii* and gut homeostasis: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Aug;10(8):943-8. doi: 10.1080/17474124.2016.1200465. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27291780
50. Abbrescia AP, Palese LL, Papa S, Gaballo A, Alifano P, Sardanelli AM. Antibiotic sensitivity of *Bacillus clausii* strains in commercial preparation. *Clin Immunol Endocr Metab Drugs.* 2014;1:102-10. doi: 10.2174/2212707002666150128195631
51. Ghelardi E, Celandroni F, Salvetti S, Gueye SA, Lupetti A, Senesi S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. *J Appl Microbiol.* 2015;119:552-9. doi: 10.1111/jam.12848
52. Senesi S. Safety of *Bacillus clausii*. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:428-38. PMID: 11292640
53. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD; WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Feb;12(2):136-41. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5. Epub 2011 Oct 24. PMID: 22030330

54. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis.* 2006 Feb;12(2):304-6. doi: 10.3201/eid1202.050006. PMID: 16494759; PMCID: PMC3373114
55. Nahari A, AlGhamdi SM, Alawfi A, Faqeehi H, Alzahrani S, Abu-Shaheen A, Al-Hussaini A. The clinical burden of rotavirus gastroenteritis: a prospective study. *Cureus.* 2017 Dec 2;9(12):e1903. doi: 10.7759/cureus.1903. PMID: 29410942; PMCID: PMC5796814
56. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis.* 2012;12:62. doi: 10.1186/1471-2334-12-62
57. Kim JS, Kang JO, Cho SC, Jang YT, Min SA, Park TH, et al. Epidemiological profile of rotavirus infection in the Republic of Korea: results from prospective surveillance in the Jeongeub District, 1 July 2002 through 30 June 2004. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S49-56. doi: 10.1086/431506. PMID: 16088805
58. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Dec 11;84(50):517-32. PMID: 19999831
59. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009 Dec 11;84(50):517-32. PMID: 19999831
60. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med.* 2013 Mar 21;368(12):1121-30. doi: 10.1056/NEJMsa1206589. PMID: 23514289; PMCID: PMC4618551
61. Fourquet F, Desenclos JC, Maurage C, Baron S. Le poids médico-économique des gastro-entérites aiguës de l'enfant: l'éclairage du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). *Arch Pediatr.* 2003 Oct;10(10):861-8. doi: 10.1016/s0929-693x(03)00459-7. PMID: 14550973

62. Frühwirth M, Heininger U, Ehlken B, Petersen G, Laubereau B, Moll-Schüler I, et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community- and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Aug;20(8):784-91. doi: 10.1097/00006454-200108000-00013. PMID: 11734742
63. Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B, Bernuzzi M, Cantarutti L, D'Elia R, et al. Prospective study of the burden of acute gastroenteritis and rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age, in Padova, Italy. *Infection*. 2008 Aug;36(4):351-7. doi: 10.1007/s15010-008-7200-6. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18633575
64. Cilla G, et al. Incidence of hospitalization due to community-acquired rotavirus infection: a 12-year study (1996–2008). *Epidemiol Infect*. 2010;138(9):1235-41. doi: 10.1017/S0950268810000081
65. Kavaliotis I, Papaevangelou V, Aggelakou V, Mantagou L, Trimis G, Papadopoulou V, et al.; Greek ROTASCOPE Study Group. ROTASCOPE study: epidemiological observational study of acute gastroenteritis with or without rotavirus in Greek children younger than 5 years old. *Eur J Pediatr*. 2008 Jun;167(6):707-8. doi: 10.1007/s00431-007-0570-4. Epub 2007 Jul 25. Erratum in: *Eur J Pediatr*. 2008 Jun;167(6):709. PMID: 17653571
66. Lee KS, Lee YR, Park SY, Oh IH. The economic burden of rotavirus infection in South Korea from 2009 to 2012. *PLoS One*. 2018 Mar 19;13(3):e0194120. doi: 10.1371/journal.pone.0194120. PMID: 29554108; PMCID: PMC5858784
67. Huang YC, Chuang CH, Hsieh CJ, Hsieh CM, Wu YH, Lin Q, et al. Healthcare resource utilization and caregiver burden associated with rotavirus gastroenteritis hospitalizations in Taiwan. *BMC Pediatr*. 2025 Jul 23;25(1):565. doi: 10.1186/s12887-025-05711-8. PMID: 40696322; PMCID: PMC12285146
68. WHO Working Group. Drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint FAO/WHO. London, Ontario, Canada; 2002. p.30
69. Harper A, Vijayakumar V, Ouwehand AC, Ter Haar J, Obis D, Espadaler J, et al. Viral infections, the microbiome, and probiotics. *Front Cell Infect Microbiol*.

- 2021 Feb 12;10:596166. doi: 10.3389/fcimb.2020.596166. PMID: 33643929; PMCID: PMC7907522
70. Smiyan OI, Smiian-Horbunova KO, Bynda TP, Loboda AM, Popov SV, Vysotsky IY, et al. Optimization of the treatment of rotavirus infection in children by using *Bacillus clausii*. *Wiad Lek.* 2019;72(7):1320-3. PMID: 31398163
71. Fischer TK, Anh DD, Antil L, Cat ND, Kilgore PE, Thiem VD, et al. Health care costs of diarrheal disease and estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnam. *J Infect Dis.* 2005 Nov 15;192(10):1720-6. doi: 10.1086/497339. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16235169
72. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 8;12:CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub4. PMID: 33295643; PMCID: PMC8166250
73. Paparo L, Tripodi L, Bruno C, Pisapia L, Damiano C, Pastore L, Berni Canani R. Protective action of *Bacillus clausii* probiotic strains in an in vitro model of rotavirus infection. *Sci Rep.* 2020 Jul 28;10(1):12636. doi: 10.1038/s41598-020-69533-7. PMID: 32724066; PMCID: PMC7387476
74. Săsăran MO, Mărginean CO, Adumitrăchioaiei H, Meliț LE. Pathogen-specific benefits of probiotic and synbiotic use in childhood acute gastroenteritis: an updated review of the literature. *Nutrients.* 2023 Jan 27;15(3):643. doi: 10.3390/nu15030643. PMID: 36771350; PMCID: PMC9919199
75. Steyer A, Mičetić-Turk D, Fijan S. The efficacy of probiotics as antiviral agents for the treatment of rotavirus gastrointestinal infections in children: an updated overview of literature. *Microorganisms.* 2022;10(12):2392. doi: 10.3390/microorganisms10122392.
76. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea: a randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis.* 2010

Aug 25;10:253. doi: 10.1186/1471-2334-10-253. PMID: 20735858;
PMCID: PMC2940902.

77. Rahman MA, Haque MM, Habib FB, Dey PR, Das P, Choudhury R, Amin SE, Zarin I, Ali MA, Paul SK. Efficacy of probiotics in treatment of acute rotavirus and non-rotavirus watery diarrhoea in children admitted in Mymensingh Medical College Hospital. *Mymensingh Med J.* 2022 Jan;31(1):49–54. PMID: 34999679.
78. Das S, Gupta PK, Das RR. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute rotavirus diarrhea: double blind randomized controlled trial from a developing country. *J Trop Pediatr.* 2016 Dec;62(6):464–70. doi: 10.1093/tropej/fmw032. PMID: 27283364.
79. Szajewska H, Konarska Z, Kołodziej M. Probiotic bacterial and fungal strains: claims with evidence. *Dig Dis.* 2016;34:251–9. doi: 10.1159/000445127.