

# Дифференциальный диагноз инфекционных водянистых диарей (взгляд из глубины веков до настоящего времени). Современные подходы к регидратации

**И.Н. Захарова**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

**И.В. Бережная**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5684-7575, berezhnaya-irina26@yandex.ru

**А.Т. Камилова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1695-0978, okamilova@mail.ru

**Д.К. Дмитриева**<sup>3</sup>, dmitrievadi@mail.ru

**Д.И. Ахмедова**<sup>2,4</sup>, ORCID: 0000-0001-8962-8176, diloromahmedova@mail.ru

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>2</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>4</sup> Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

## Резюме

Сегодня, как и в древности, диарея (потеря жидкости и электролитов через кишечник) сопровождает много патологических состояний человека. Изучена патофизиология различных вариантов диареи, что позволило оптимизировать терапевтические подходы и сохранить жизнь многих людей. Наиболее опасные состояния возникают у пациентов раннего возраста с осмотическим и экссудативным типами диареи, так как в короткие сроки приводят к эксикозу. В случае установления диагноза необходимо в кратчайшие сроки начать регидратационную терапию. В статье представлены исторические аспекты, связанные с мировыми эпидемиями холеры. Освещена история создания растворов для внутривенной и оральной регидратации. Представлены таблицы расчета потерь и необходимого объема растворов для введения внутрь или парентерально. Приведены современные требования к регидратационным растворам и принципы проведения регидратации у детей. Особые трудности представляет оральная регидратация у детей раннего возраста в связи с ограниченным спектром лекарственных препаратов и требованиями к составу растворов для использования в педиатрии. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и ESPGHAN, клиническим рекомендациям РФ необходимо использовать низкоосмолярные растворы. При использовании комплексных растворов, содержащих пробиотик и цинк, возрастает комплаентность терапии. Одной из последних разработок является раствор для регидратации, имеющий в своем составе солевую навеску для приготовления низкоосмолярного раствора, также пробиотик *L. reuteri* DSM 17938 – не менее 1 млрд жизнеспособных бактерий и цинка сульфат 0,004 г. Приведены результаты исследований данного раствора.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, холера, дегидратация, эксикоз, низкоосмолярные растворы, пребиотик, пробиотик, цинк, оральная регидратация, электролиты

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Бережная И.В., Камилова А.Т., Дмитриева Д.К., Ахмедова Д.И. Дифференциальный диагноз инфекционных водянистых диарей (взгляд из глубины веков до настоящего времени). Современные подходы к регидратации. *Медицинский совет*. 2021;(11):188–200. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-188-200>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Differential diagnosis of infectious watery diarrhea (view from time immemorial to the present). Modern approaches to rehydration

**Irina N. Zakharova**<sup>1✉</sup>, ORCID: 0000-0003-4200-4598, zakharova-rmapo@yandex.ru

**Irina V. Berezhnaya**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-5684-7575, berezhnaya-irina26@yandex.ru

**Altinoy T. Kamilova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1695-0978, okamilova@mail.ru

**Diana K. Dmitrieva**<sup>3</sup>, dmitrievadi@mail.ru

**Dilorom I. Akhmedova**<sup>2,4</sup>, ORCID: 0000-0001-8962-8176; diloromahmedova@mail.ru

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>2</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bagishamal St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

## Abstract

Today, as in ancient times, diarrhea (loss of water and electrolytes along with stool) accompanies many pathological conditions in humans. The pathophysiology of various types of diarrhea has been studied, which made it possible to optimize therapeutic approaches and save the lives of many people. The most dangerous conditions occur in young patients with osmotic and exudative types of diarrhea, as they result in exicosis within a short time. In arriving at a diagnosis, rehydration therapy should be started as soon as possible. The article presents the historical aspects associated with the global pandemics of cholera. The history of the creation of solutions for intravenous and oral rehydration is covered. The authors presented tables for calculating fluid losses and the required volume of solutions for oral or parenteral administration. The modern requirements for rehydration solutions and the principles of rehydration in children are presented. Oral rehydration is particularly problematic for young children due to the limited range of drugs and requirements for the composition of solutions used in pediatrics. According to the recommendations of the World Health Organization and ESPGHAN, clinical recommendations of the Russian Federation, low-osmolar solutions should be used. When complex solutions containing probiotic and zinc are used, the therapy compliance increases. A rehydration solution, which contains a weighted amount of salt for the preparation of a low-osmolar solution, as well as the probiotic *L. reuteri* DSM 17938 - at least 1 billion of viable bacteria and zinc sulphate 0.004 g is one of the latest solutions. The results of studies of this solution are provided.

**Keywords:** acute intestinal infections, cholera, dehydration, exicosis, low-osmolar solutions, prebiotic, probiotic, zinc, oral rehydration, electrolytes

**For citation:** Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kamilova A.T., Dmitrieva D.K., Akhmedova D.I. Differential diagnosis of infectious watery diarrhea (view from time immemorial to the present). Modern approaches to rehydration. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):188–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-188-200>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сегодня, как и в древности, потеря жидкости и электролитов через кишечник (диарея) сопровождается множество болезненных состояний человека. Изучена патофизиология различных вариантов диареи, что позволило оптимизировать терапевтические подходы и сохранить множество жизней. Термин «диарея» имеет несколько вариантов происхождения: от древнегреческого *διάρροια* – понос, в другом прочтении от древнегреческого *διάρρῶ* – течь сквозь или через, протекать. Описание заболеваний с диареей, особенно приводящих к смерти больных, встречаются в записях древних врачей и историков. Сегодня мы рассматриваем эти заболевания как описания холеры.

## ИСТОРИЯ

Происхождение термина «холера» тоже имеет несколько возможных вариантов: от древнегреческих слов *χολή* – желчь и *ῥέω* – теку [1], но также есть теория, связанная с происхождением от *cholēdra* – желоб [2]. Встречающийся в медицинских сочинениях термин обозначал болезнь, во время которой жидкости выталкивались из организма словно по желобу [2]. Еще один вариант возникновения данного слова предполагает связь с несохранившимся в современном греческом языке словом *cholās*, которое означало «кишечник» [1].

Первые свидетельства о холероподобных заболеваниях были обнаружены в V в. до н. э. на санскрите [3]. Позже в трудах Гиппократ и Галена описаны заболевания под разными названиями, которые объединяет диарейный синдром, приводивший к смерти больных [4]. В Китае описаны эпидемии

холероподобных заболеваний в I в. н. э., а позднее уже в VII в. н. э. данные состояния описаны Вонгом и У Лиен Тэ [5].

Подробное описание эпидемии холеры в виде медицинского отчета опубликовано в книге португальского историка Гаспара Коррейра «Легендарная Индия». Автор описывает вспышку болезни, возникшую в 1543 г. в дельте р. Ганг: «Там, по-видимому, действовал самый страшный яд, о чем свидетельствует рвота, сопровождаемая потерей воды, как будто желудок пересох, и судороги, которые фиксировались в сухожилиях суставов» [5]. Местные жители называли болезнь «мориксия», которая была настолько смертоносна, что заболевшие умирали в течение 8 ч, а мертвых не успевали хоронить [5]. Эта болезнь существовала на территории Индии и близлежащих стран в течение многих веков. Ранние вспышки холеры, описанные на индийском субконтиненте, предположительно связаны с дефицитом свежей проточной воды. Однако только в 1854 г. английский врач Джон Сноу впервые определил роль загрязненной воды в качестве причины заболевания. Считается, что заболевание распространялось торговыми путями и в 1817 г. было занесено и в Россию, и в Европу, а далее морским путем в Северную Америку и распространилось по миру [5].

Начиная с 1817 г. зарегистрировано семь пандемий холеры. Первая – в Бенгальском регионе Индии с 1817 по 1824 г. с распространением в Юго-Восточную Азию, Китай, Японию, на Ближний Восток и на юг России. В России наиболее сильно пострадали приморские области, описана крупная эпидемия в 1830 г. Вторая эпидемия зафиксирована с 1827 по 1835 г. в Соединенных Штатах и Европе, что связывают с увеличением миграции людей и войнами. По статистике за этот период от холеры умерло 150 000 американцев. В Соединенных Штатах именно

с эпидемией холеры появились первые отчеты об инфекционной заболеваемости. Третья вспышка в 1839 г. и продолжалась до 1856 г. в Северной Африке, морскими путями достигла Южной Америки, впервые затронула Бразилию. Четвертая волна холеры описана к югу от Сахары в 1863–1875 гг. Пятая (1881–1896) и шестая (1899–1923) пандемии холеры оказались менее губительными, так как к этому моменту появилось более глубокое понимание патофизиологии заболевания. Больше всего пострадали во время этих эпидемий Египет, Аравийский полуостров, Персия, Индия и Филиппины. За 20 лет между 1900 и 1920 г. во время пандемии только в Индии умерло 8 млн чел. В эти же периоды менее глобальные вспышки заболевания были описаны в Германии в 1892 г. и в Неаполе в 1910–1911 гг. [5, 6].

В 1961 г. в Индонезии началась и продолжается седьмая пандемия, которая, распространившись через Азию, охватила Африку, Европу и Латинскую Америку [3]. Большинство вспышек в 1970-е гг. были вызваны вирулентными штаммами, содержащими ген *vst*, которые были выделены из образцов воды. В Советском Союзе в 1970 г. произошла вспышка холеры, вызванная штаммом Эль Тор, которая значительно затронула Астрахань и Одессу [7]. В течение 30 лет с 1961 г. в Западном полушарии отмечались эпизодические вспышки заболевания. В 1991 г. массовая вспышка холеры произошла в Перу, с тех пор было зарегистрировано более 1 млн случаев в Центральной и Южной Америке, США и Канаде. Эти периоды заболеваемости вызваны серогруппой *V. cholerae* O1, а вот в 1992 г. в Индии и Бангладеш выделены *V. cholerae* серогруппы O139 с более тяжелым течением заболевания. Многие эксперты предполагали даже начало 8-й большой пандемии холеры.

В последние десятилетия отмечено некоторое снижение уровня заболеваемости холерой в Африке и Азии, что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), связано с проведением широкомасштабной вакцинации. В Российской Федерации постоянно проводится мониторинг эпидобстановки по распространению особо опасных инфекций. По данным на 2020 г. при заборе проб из водоемов в 26 субъектах изолировано 705 штаммов *V. cholerae* O1, O139 серогрупп, в т. ч. *V. cholerae* O1 ctxA+tcpA+ – 10, *V. cholerae* O1 ctxA–tcpA+ – 35, *V. cholerae* O1 ctxA–tcpA– – 655 и *V. cholerae* O139 ctxA–tcpA – 5. Выявлены штаммы с уникальными и ранее не встречавшимися INDEL-генотипами, что свидетельствует об их заносном происхождении [8].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно определению ВОЗ, холера – острая диарейная инфекция, вызываемая граммотрицательной бактерией *Vibrio cholerae*, имеющая фекально-оральный тип заражения<sup>1</sup>. На сегодня по структуре О-антигена классифицировано более 200 серогрупп *Vibrio cholerae*. Они разделяются на агглютинирующие *V. cholerae* O1 и на неагглютинирующие НАГ-вибрионы *V. cholerae non O1*.

<sup>1</sup> ВОЗ. Холера. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cholera>.

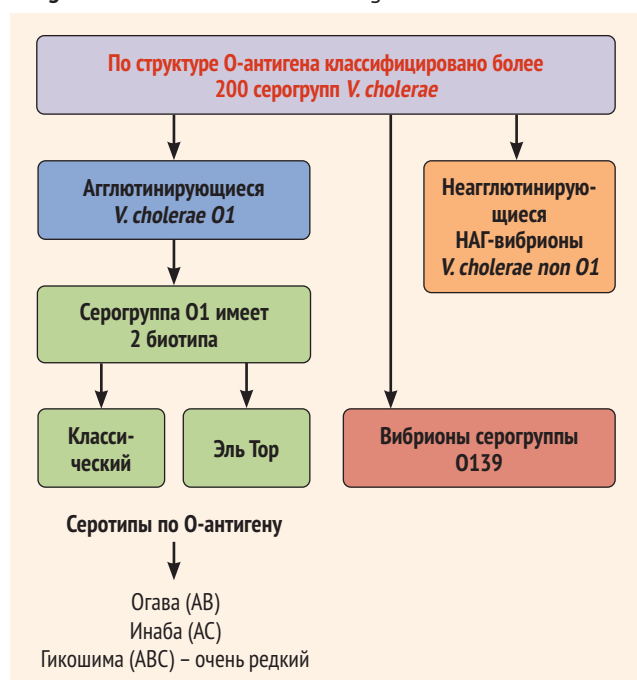
Агглютинация проводится типовой холерной O1-сывороткой. Серогруппа O1 подразделяется на два биотипа: классический и Эль Тор, который назван по месту первого выделения в 1905 г. в карантинной станции Эль Тор в Египте [9]. Каждый из этих биотипов разделяется на серотипы по О-антигену: Огава (AB), Инаба (AC) и чрезвычайно редкий Гикошима (ABC), переходный между первыми двумя, его существование в настоящее время оспаривается. Кроме серогруппы O1, холеру способны вызывать вибрионы серогруппы O139 (рис. 1). Вибрионы прочих серогрупп вызывают единичные или групповые случаи диареи, для которых не характерно эпидемическое распространение [9].

## ПАТОГЕНЕЗ

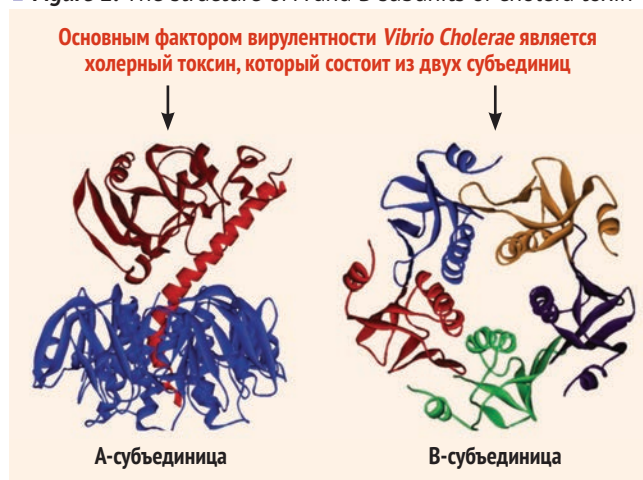
Холерный вибрион попадает внутрь организма вместе с водой. Так как вибрионы хорошо переносят щелочные среды, но чувствительны к кислоте [10], большинство из них погибает под воздействием соляной кислоты желудка. Выжившие колонизируют тонкую кишку, где начинают вырабатывать холерный токсин – олигомерный белок, состоящий из субъединицы А (обладает каталитической активностью), связанной с пятью субъединицами В (необходимы для связывания с белком-рецептором клетки) (рис. 2).

Проникая в энтероциты посредством эндоцитоза, субъединица А катализирует АДФ-рибозилирование аденилатциклазы, что приводит к ее гиперактивации [11]. Вследствие этого процесса снижается поступление ионов натрия и отток анионов через мембрану клеток кишечника. Подобное нарушение водно-солевого баланса приводит к острой диарее, во время которой организм теряет до двух литров воды в час. Вместе с водой выводятся

- Рисунок 1. *Vibrio cholerae* по структуре О-антигена
- Figure 1. *Vibrio cholerae* of O-antigen structure



- **Рисунок 2.** Строение субъединиц А и В холерного токсина
- **Figure 2.** The structure of A and B subunits of cholera toxin



отделившиеся от стенки кишечника энтероциты, за счет которых стул больного и приобретает характерный вид рисового отвара.

## КЛИНИКА

Холера имеет крайне типичную клиническую картину. Инкубационный период заболевания составляет от 12 ч до 5 дней, чаще всего 2–3 суток [11]. Заболевание начинается с обильной водянистой диареи, не имеющей запаха и, как правило, не сопровождаемой тенезмами, объем стула может достигать до 48 л в сутки. Отсутствие окраски стула связано со значительным разведением желчных пигментов большим объемом теряемой жидкости и быстрым пассажем химуса по кишечнику [11]. За счет электролитных нарушений вследствие потери жидкости отмечаются прочие симптомы заболевания: вялость, западение глаз и сухость во рту, холодная липкая кожа, значительное снижение тургора кожи, в т. ч. «руки прачки» (на подушечках пальцев и ладонях кожа сморщена) (рис. 3).

Отмечается частый нитевидный непальпируемый периферический пульс, могут регистрироваться мышечные спазмы и судороги за счет потери электролитов. Возникающее дыхание Куссмауля (редкое шумное дыхание) связано с потерей бикарбоната натрия и последующим развитием ацидоза [11]. Истощение запасов гликогена, особенно у детей, приводит к гипогликемии, судорогам, возможно развитие комы.

## ДИАГНОСТИКА

Согласно руководству ВОЗ<sup>2</sup>, проводить дифференциальный диагноз с холерой рекомендуется при развитии тяжелого обезвоживания и смерти от острой водянистой диареи у пациентов в возрасте старше 5 лет в эпидемически благоприятных по холере районах либо в случае развития острой водянистой диареи у пациентов старше 2 лет в эндемичном по заболеванию регионе.

<sup>2</sup> ВОЗ. Холера. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cholera>.

- **Рисунок 3.** Симптом «руки прачки» при тяжелом эксикозе
- **Figure 3.** Washerwoman's skin symptom in severe exsiccosis



Золотым стандартом диагностики холеры являются посев кала и определение вибриоидных клеток в свежих каловых массах. В Российской Федерации бактериологические и другие методы исследования проводят только те учреждения, которые имеют разрешение на работу с микроорганизмами III группы патогенности, лаборатории особо опасных инфекций центров госсанэпиднадзора в субъектах федерации (республиканских, краевых, областных, городских), ведомственных учреждений, имеющие разрешение на проведение диагностических исследований на холеру<sup>3</sup> [12]. Также существуют экспресс-тесты диагностики холеры, например, метод флюоресцирующих антител (МФА) в виде индикаторных полосок, позволяющий выявить распространяющееся заболевание на ранних стадиях, однако чувствительность данного метода низка и нуждается в подтверждении традиционными методами культивирования [13].

К характерным лабораторным признакам холерного обезвоживания относится гемоконцентрация, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, метаболический ацидоз, ускорение свертывания крови с повышенным фибринолизом и тромбоцитопенией [11]. Пациенты с бессимптомным или легким (по степени обезвоживания) течением холеры и отсутствием симптомов коморбидных состояний в проведении дополнительных лабораторных тестов, как правило, не нуждаются. Назначение дополнительной лабораторной диагностики показано пациентам с лихорадкой для исключения вторичной инфекции, судорогами для уточнения изменений электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия), пациентам младшего возраста для оценки почечной дисфункции и гипогликемии.

Основной причиной высокой летальности от холеры является стремительная потеря жидкости и электролитов через кишечник. Холера не единственное заболевание,

<sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 808н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при холере средней степени тяжести»; Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 09.06.2009 № 43 (ред. от 17.05.2016) «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2521-09» (вместе с «СП 3.1.1.2521-09. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила») (зарегистрировано в Минюсте России 09.07.2009 № 14285).



сопровожающееся тяжелыми вариантами диареи. Для понимания патогенетического лечения требуется рассмотреть варианты диареи с точки зрения патофизиологии.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАРЕИ

Диарея возникает, когда нарушается баланс между нормальными физиологическими процессами абсорбции и секреции в кишечнике [14]. С учетом патогенетических механизмов диарею подразделяют на четыре типа: осмоллярный, секреторный, экссудативный и дискинетический (моторный).

**Осмотическая диарея** возникает при наличии в просвете кишечника осмотически активных частиц, препятствующих всасыванию воды и электролитов. Такая диарея может возникнуть при поступлении внутрь организма плохо перевариваемого вещества, например, не всасывающихся сахаров, таких как лактулоза или сорбит (сахарный спирт), либо при синдроме мальабсорбции<sup>4</sup>.

Характерным примером возникновения осмотической диареи является непереносимость лактозы. При данном состоянии в результате дефицита фермента каемочных энтероцитов – лактазы – попадающая в просвет кишечника лактоза не способна гидролизироваться до глюкозы и галактозы. Лактоза задерживается в просвете кишечника и осмотически притягивает жидкость. По ходу продвижения химуса далее в толстую кишку неабсорбированная лактоза подвергается воздействию микрофлоры кишечника. В процессе ферментации происходят выделение газа и расщепление лактозы на моносахариды, которые не способны к абсорбции в толстой кишке, за счет чего происходит еще большее увеличение осмоллярности и притягивание большего количества жидкости [15, 16]. Данные процессы обуславливают клинические симптомы: расстройство стула, вздутие живота, метеоризм, боль в животе [16].

Количество выделяемого стула пропорционально количеству поступившего неабсорбируемого вещества. Характерным для осмотической диареи является быстрое нивелирование симптомов после прекращения приема вещества-триггера или временного ограничения в приеме пищи – как правило, в течение 2–3 дней [17].

**Секреторная диарея**, несмотря на успехи в применении внутривенной и пероральной регидратации, остается значительной причиной смерти у пациентов раннего и пожилого возраста [18]. Влияние данного типа особенно заметно в развивающихся странах, где основными причинами диарейных заболеваний является широкий спектр патогенных бактерий, вирусов, паразитов и т. д. Например, *Vibrio cholera* вызывает около 1–2% случаев диарей во всем мире, однако является причиной нескольких мировых пандемий. Вирусные диареи, наиболее распространенные во всех странах мира, особенно значимы у детей раннего возраста. Известно, что ротавирусы являются причиной около 28% всех тяжелых диарей и без правильного лечения могут привести к смерти, особенно

детей раннего возраста. Дизентерийная амеба, вегетативные формы лямблий могут вызывать тяжелые поражения кишечника, сопровождающиеся диареей. В Азии и Африке наиболее часто регистрируются микст-инфекции [19, 20].

При бактериальной диарее нарушение движения жидкости в кишечнике и его стенке возникает за счет влияния энтеротоксинов. Под их воздействием в эпителии тонкой кишки повышается активность аденилатциклазы, что приводит к увеличению синтеза цАМФ (циклического аденозинмонофосфата). За счет накопления цАМФ проницаемость мембранной стенки энтероцитов повышается для воды, ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , и этот процесс приводит к выходу жидкости в просвет тонкой кишки [18, 21]. Именно такой механизм воздействия у холерного токсина: происходит активация аденилатциклазы, в энтероцитах крипт повышается концентрация цАМФ, и за счет открытия хлоридных каналов происходит неконтролируемый выход воды в просвет кишечника, что и обуславливает избыточную потерю воды со стулом [22].

Клиническая картина вирусной инфекции, вызванной, например, ротавирусом, обладает сходным течением, так как обнаружено, что ротавирусный белок NSP4 действует на кишечный эпителий как энтеротоксин, провоцируя диарею за счет  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых механизмов [23]. Также секреторная диарея может возникать вследствие врожденного отсутствия механизма переноса ионов. Такое состояние способно возникать у больных с врожденной хлоридной диареей: за счет невозможности выведения ионов хлора против градиента концентрации он накапливается, удерживая воду и катионы в слизистой оболочке кишечника, что и обуславливает появление стойкой водянистой диареи [18, 24]. Характерными симптомами секреторной диареи является обильное, более 1 литра в сутки, выделение окрашенного либо бесцветного водянистого кишечного содержимого, как правило, не сопровождаемое тенезмами [25]. В отличие от осмотической диареи, при ограничении питания симптомы секреторной диареи не снижаются [26].

Разновидностью секреторной диареи можно считать **экссудативную диарею**. Механизм ее развития обусловлен повреждением эпителиальных клеток кишечной стенки под воздействием воспалительного выпота: крови, гноя, белкового материала в просвет кишечника [18]. За счет повреждения слизистой оболочки происходит индукция цитокинов, и под их влиянием возникает гиперсекреция воды. Повреждение энтероцитов может также возникать за счет инвазии бактериальных агентов в стенку кишечника, что может наблюдаться при заражении инвазивными энтеропатогенными штаммами: шигеллами, иерсиниями, сальмонеллами и др. [27].

Также экссудативный тип диареи характерен для пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника: болезнью Крона, язвенным колитом, некоторыми вариантами целиакии [18], а также сопровождается бактериальную инфекцию с инвазивным действием бактериального агента [28]. Механизм экссудативной диареи патогенетически мало чем отличается от течения секре-

<sup>4</sup> Pathophysiology of Diarrhea. Available at: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathophys/digestion/smallgut/diarrhea.html>.

торной диареи и в отдельный тип может не классифицироваться [29]. К характерным симптомам экссудативной диареи можно отнести выделение умеренного количества стула, сопровождаемого примесью крови, слизи и гноя, а также нарастающей во время дефекации болью в животе [18, 29, 30].

**Дискинетическая (гипо- или гипермоторная) диарея** возникает при повышении или снижении моторной функции кишечника. Дискинетическая диарея проявляется у больных синдромом раздраженного кишечника, на фоне лекарственной терапии, например, при передозировке слабительных средств (бисакодила и пр.) или магнийсодержащих лекарств [31]. Гипомоторная диарея наблюдается у пациентов с синдромом короткой кишки или при склеродермии и сопровождается синдромом избыточного бактериального роста [32, 33]. В клинической картине таких пациентов можно выделить жалобы на схваткообразные, стихающие после дефекации боли в животе, частые позывы к дефекации, жидкий стул, однако его суточный объем, как правило, не превышает 300 г [19].

## ЛЕЧЕНИЕ

Особая опасность инфекционных диарей, особенно у детей раннего возраста, заключается в быстром развитии дегидратации. Быстрая потеря жидкости и электролитов с поносом и рвотой наблюдается как при вирусных, так и при бактериальных, паразитарных и микстинфекциях. Особо тяжелое течение наблюдается при вирусно-бактериальном поражении кишечника, например ротавирусной инфекции и сальмонеллезе или шигеллезе и амебиазе и др. В таких случаях кроме эксикоза развивается токсикоз, что ухудшает прогноз.

Доказано, что основной причиной высокой летальности холеры является стремительная потеря жидкости и электролитов, что и определяет необходимость регидратации как основного метода лечения.

Еще в начале XIX в. появились первые работы о возможностях терапии холеры растворами с внутривенным введением. Доктор У.Б. О'Шонесси в декабре 1831 г. прочитал в Вестминстерском медицинском обществе лекцию о голубой эпидемии холеры и предложил не искать причину заболевания, а начать лечить его последствия. В этот период были доказаны эффекты эксикоза в виде всеобщего застоя венозной системы и быстрого прекращения артериализации крови, что приводило к гиперкоагуляции с нарастанием токсикоза и развитием ДВС-синдрома (диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В терапии пытались использовать газообразный кислород, или смесь кислорода с атмосферным воздухом, или протоки азота – «веселящий газ» [34]. Автор исследовал кровь больного холерой и показал, что «кровь потеряла большую часть своей воды... а также большую часть своих нейтральных солевых ингредиентов», и это позволило ему предложить метод внутривенного введения жидкости [35]. У.Б. О'Шонесси рекомендовал использовать введение небольших трубок из золота или слоновой кости

в наружную яремную вену и использовать метод только у пациентов в экстремальных ситуациях. Нарастание токсикоза с эксикозом у больных холерой позволило предположить недостаточный перенос кислорода клетками крови, однако исследования не показали значительной пользы от оксигенации и веносекции. Тогда *in vitro* провели исследование по обогащению крови кислородом и пришли к выводу, что «венозная кровь может быть артериализована» путем использования солей, содержащих наибольшее количество кислорода – нитрата или хлората калия [36].

Уже через год появился отчет о химической патологии злокачественной холеры, по данным которого рецензент в журнале «Ланцет» отмечал, что для лечения наиболее тяжелых случаев «автор рекомендует вводить в вены тепловатую воду, содержащую раствор нормальных солей крови» [36]. Согласно данным В.И. Покровского и В.В. Малеева, представленным в труде «Холера» в 1978 г. [11], при проведении регидратационной терапии уделяется недостаточное внимание температуре вливаемых растворов. Для растворов, вводимых и внутривенно, и перорально, требуются подогревание до 30–40 °С и поддержание этой температуры в течение всего периода интенсивной терапии. От температуры растворов зависит всасывание воды и электролитов в тонкой кишке [11].

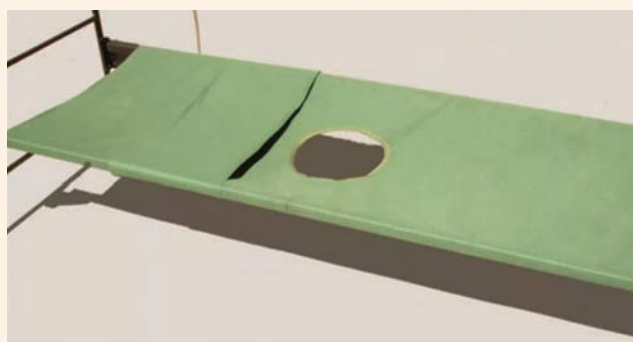
Первые опубликованные данные об использовании орального раствора глюкозы у больных холерой относятся к 1964 г. Капитан ВМС США Роберт Филлипс использовал физиологический раствор глюкозы для оральной регидратации двух больных холерой на Филиппинах с хорошим эффектом [37]. ВОЗ быстро взяла на вооружение новые возможности терапии тяжелых диарей, в т. ч. и холеры, и рекомендовала использовать в сочетании хлорид натрия, хлорид калия и глюкозу для оральной регидратации. Однако состав и концентрация сочетаний менялись несколько раз. С одной стороны, укорачивая симптомы диареи, препараты на основе больших доз глюкозы стимулировали адсорбцию электролитов в тонкой кишке, с другой стороны, продлевали диарею. Дополнительно в регидратационные растворы вводили новые составляющие, например рис или крахмал. Для лечения холеры на Гаити использовали растворы на основе риса, что уменьшало объем стула на 36% [38].

Необходимо помнить, что сегодняшние официальные прописи обязаны своим составом первым уникальным разработкам советского и российского микробиолога, эпидемиолога и инфекциониста академика В.В. Малеева. Он – один из первых разработчиков в нашей стране растворов для оральной и парентеральной регидратации. С 1968 г. по настоящее время В.В. Малеев работает в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Минздрава РФ (до 1991 г. – Минздрава СССР).

Решение о применении внутривенной, комбинированной или пероральной регидратации принимается на основании оценки потери жидкости больным с помощью специальных весов или холерных кроватей (рис. 4) [11].

В случаях потери жидкостей свыше 1,5 л/ч рекомендуется комбинированная терапия: возмещение потерь

- **Рисунок 4.** Холерные кровати  
● **Figure 4.** Cholera beds



Первые функциональные кровати



Современные аналоги multifunctional кроватей

жидкости путем внутривенного и перорального вливания. При потерях жидкости менее 1,5 л/ч, менее выраженном обезвоживании и отсутствии выраженной рвоты удастся проводить только пероральную терапию [11].

Расчет потерь и необходимого количества жидкости для восполнения потерь является наиболее важным в терапии острой диареи. Сегодня представлено несколько таблиц для оценки дегидратации у детей. Возникает закономерный вопрос: какая из них наиболее правильна и удобна для применения в ежедневной практике врача.

Оценка степени тяжести дегидратации у детей с острым гастроэнтеритом, предложенная экспертами ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), представлена в *табл. 1* [39].

ВОЗ рекомендует оценивать степень дегидратации в зависимости от потери массы по сравнению с массой ребенка до болезни<sup>5</sup> (*табл. 2*). Недостатком данной схемы является то, что до болезни чаще всего масса ребенка неизвестна, и точно рассчитать ее потерю невозможно.

В повседневной практике удобно использовать балльную (от 0 до 8) шкалу оценки дегидратации Clinical Dehydration Scale (CDS), в которой учитываются показатели потери жидкости с дыханием и через слизистые (*табл. 3*) [40].

Исследование, инициированное в 2019 г. для проведения в слаборазвитых странах, показало как достоинства, так и недостатки использования каждой отдельной шкалы. Например, 503 пациента, включенные в исследование NIRUDAK, продемонстрировали несоответствие оценки тяжести состояния по клиническим данным и по оценке потери массы тела. При госпитализации у 83,1% состояние было оценено как тяжелое, а по потере массы тела тяжелой степени соответствовали только 11,1%, среднетяжелой – 28,2% [41]. Авторы указывают, что в оценке тяжести дегидратации целесообразно использовать несколько шкал.

На сегодняшний день, изучив патофизиологию диареи при острых кишечных инфекциях, разработаны современные пероральные растворы для регидратации,

- **Таблица 1.** Оценка степени тяжести дегидратации у детей с острым гастроэнтеритом, предложенная экспертами ESPGHAN [39]

- **Table 1.** Assessment of degree of dehydration in children with acute gastroenteritis, proposed by ESPGHAN experts [39]

Степень дегидратации	Время наполнения капилляров (сек)	Время расправления кожной складки (сек)	Дыхание
Минимальная	Нормальное	Немедленно	Нормальное
Средняя	3–4 сек	1–2 сек	Учащенное
Тяжелая	Более 4 сек	Медленно – более 2 сек	Глубокое, ацидоз

- **Таблица 2.** Степень дегидратации относительно потери массы ребенком от начала болезни: рекомендации ВОЗ

- **Table 2.** The degree of dehydration against the child's weight loss from the onset of the disease: WHO recommendations

Потеря первоначальной массы тела	Степень дегидратации
Менее 3%	Отсутствие дегидратации
3–9%	Легкая и средняя степень тяжести
Больше 9%	Тяжелая

- **Таблица 3.** Шкала клинической оценки степени дегидратации CDS [40]

- **Table 3.** CDS (Clinical Dehydration Scale) [40]

Оценка	Внешний вид	Глаза	Слизистые	Слезы
0	Нормальный	Нормальные	Влажные	Есть
1	Жажда, беспокойство, раздражительность	Слегка запавшие	Липкие	Снижено количество слез
2	Сонный, вялый, слабый	Очень запавшие	Сухие	Отсутствуют

0 баллов – дегидратация отсутствует, 1–4 балла – легкая дегидратация, 5–8 баллов – дегидратация средней и тяжелой степени.

<sup>5</sup> The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers. Geneva: WHO; 2005. 50 p. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43209/9241593180.pdf;jsessionid=F06FEFC7388400E459769B1F6562F186?sequence=1>.

которые используются даже для младенцев. Первые рекомендуемые ВОЗ растворы для оральной регидратации содержали 13,5 г глюкозы, 2,6 г натрия хлорида, 2,9 г тринатрия цитрата дигидрата (или 2,5 г калия бикарбоната) и 1,5 г калия хлорида на литр питьевой воды [11].

После оценки степени дегидратации необходимо рассчитать объем вводимого раствора. Для этого предложена таблица в зависимости от степени дегидратации (табл. 4) [42].

Парентеральная регидратация требует определения объема введения жидкости в сутки, что рассчитывается по формуле (для детей с течением острой кишечной инфекции и развитием эксикоза):

$$V_{\text{сут}} = \text{ФП} + \text{ДЖ} + \text{ППП},$$

где ФП – физиологическая потребность, рассчитанная по номограмме Абердина, ДЖ – дефицит жидкости, определяемый степенью дегидратации, ППП – продолжающиеся патологические потери, которые складываются из потерь с жидким стулом, рвотой, одышкой и потоотделением (табл. 5) [43].

Использование только пероральной регидратации показало поразительные результаты: при применении растворов смертность снизилась до 3% [44], а если растворы применялись в сочетании с начальной внутривенной регидратацией, смертность составляла менее 1% инфицированных [45].

«Открытие того, что транспорт натрия и глюкозы связан в тонкой кишке так, что глюкоза ускоряет всасывание растворенных веществ и воды, потенциально было самым важным достижением медицины в этом столетии», – утверждает статья «Вода с сахаром и солью», опубликованная в журнале Lancet в 1978 г. [44]. Холера – наиболее тяжелое проявление острой кишечной инфекции с диареей, вызвавшее уже 7 пандемий в мире со множеством смертей. На сегодня частота встречаемости холеры в развитых странах и в России невелика. В 2013 г. было опубликовано глобальное энтеральное многоцентровое исследование GEMS, проведенное в странах Африки к югу от Сахары и Южной Азии с целью выявления этиологии и популяционного бремени дет-

ских диарейных заболеваний, по данным которого обследовано 9 439 детей от 0 до 5 лет с умеренной и тяжелой диареей и 13 129 детей без диареи в группе контроля [20]. Анализ показал, что наиболее часто ответственны за диарею среднетяжелой и тяжелой степени четыре патогена: ротавирус, криптоспоридии, энтеротоксигенная кишечная палочка, продуцирующая термостабильный токсин (Stable toxin-producing *Enterotoxigenic E. coli* (ST ETEC) с коэкспрессией термолabileного энтеротоксина или без нее) и шигеллой. В некоторых областях значимыми оказались другие патогены: *Aeromonas*, *Vibrio cholerae* O1, *Campylobacter jejuni*. Оценив статистические данные, авторы отметили, что шансы умереть во время болезни были в 8,5 раз выше у пациентов с умеренной и тяжелой диареей во всех возрастных группах. Также показаны ассоциации с повышенным риском смерти: коэффициент опасности 1,9 для других патогенов, 2,6 – для типичной энтеропатогенной кишечной палочки у младенцев в возрасте 0–11 мес. и 2,3 – у малышей в возрасте 12–23 мес. с криптоспориозом [20]. Примерно 95% детей до 5 лет переносят острую кишечную инфекцию хотя бы один или несколько раз в любых странах мира, с большей частотой и тяжестью – в слаборазвитых странах. Вирусные инфекции чаще всего являются причиной развития острого гастроэнтерита с развитием дегидратации. Современные растворы для оральной регидратации имеют осмолярность, соответствующую осмолярности плазмы крови или чуть ниже (245 мОсм/л; 75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы), что позволяет сохранить гомеостаз [39, 42, 46].

В рекомендациях ВОЗ по терапии диарей предложено использование гипоосмолярных растворов в сочетании с добавлением микроэлементов и витаминов. Рекомендуемый состав представлен в табл. 6 [47].

Экспертами постоянно анализируется ситуация смертности детей от разных инфекционных заболеваний, в т. ч. и от патологий, сопровождающихся диареей. Несмотря на значительные успехи оральной регидратационной терапии, в некоторых случаях она оказывается неэффективной. В исследованиях доказано, что в эндемичных

● **Таблица 4.** Расчет необходимого количества жидкости для пероральной регидратации при дегидратации у детей [42]

● **Table 4.** Calculation of the required amount of fluid for oral rehydration in dehydration in children [42]

Масса тела, кг	Количество раствора, мл			
	Эксикоз 1-й степени		Эксикоз 2-й степени	
	За первый час	За первые 6 ч	За первый час	За первые 6 ч
5	42	250	66	400
10	83	500	133	800
15	125	750	200	1 200
20	167	1 000	266	1 600
25	208	1 250	333	2 000

● **Таблица 5.** Расчет продолжающихся патологических потерь [43]

● **Table 5.** Calculation of ongoing pathological losses [43]

Причина	Умеренная	Сильная	Профузная
Диарея	30–40 мл/кг	60–70 мл/кг	120 мл/кг
Рвота	20 мл/кг		
Лихорадка	10 мл/кг на каждый градус выше 37 °С при длительности лихорадки более 6 ч		
Одышка	10 мл/кг на каждые 10 дыханий выше возрастной нормы в течение 6 ч и >		
Парез кишечника	20 мл/кг		
Продолжающиеся потери	Величина, которая учитывается каждые 6–8 ч и вносится в качестве поправки в расчет объема инфузионной терапии		



● **Таблица 6.** Состав раствора для оральной регидратации: рекомендации ВОЗ [47]

● **Table 6.** Composition of the oral rehydration solution: WHO recommendations [47]

Микроэлементы, ммоль/л	Дозы
Натрий	75
Хлор	65
Обезвоженная глюкоза	75
Калий	20
Цитрат натрия	10
Осмолярность	245

регионах по дефициту микроэлементов, особенно в слаборазвитых странах, на фоне недостаточности питания и цинка значительно усугубляется тяжесть течения диареи. Физиологически ребенок получает цинк из продуктов питания, в основном из белковой пищи. В организме ребенка всего около 1,5–2 г цинка, который необходим для нормального функционирования всех систем организма, больше всего в нем нуждаются иммунная система, кости, мышцы, эндокринные органы. Усвоение большей части этого микроэлемента происходит в верхних и средних отделах тонкой кишки, т. е. именно в той части, которая наиболее поражается при экссудативном и секреторном вариантах диареи. При поражении тонкой кишки потери цинка возрастают у всех детей, но особенно выражена его недостаточность и потери у детей с хронической белково-энергетической недостаточностью [48]. Без цинка в организме нарушается обмен белков, жиров, углеводов, он активно участвует в митозе клеток, оказывая влияние на репаративные процессы организма [49–51]. Оказалось, что добавление цинка в оральные регидратационные растворы существенно уменьшает симптомы интоксикации, постинфекционной астении, быстрее восстанавливает объем потерь жидкости и объем циркулирующей крови на фоне уменьшения смертности на 50% у истощенных детей [52]. При оценке отдаленных результатов показано уменьшение частоты развития хронической диареи в течение последующих трех месяцев после болезни [47]. Влияние цинка на синтез Т-лимфоцитов стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, что уменьшает воспалительный ответ [53].

Биологический барьер, созданный нормальной микрофлорой кишечника, защищает от проникновения патогенной и условно-патогенной микрофлоры и ее токсинов в организм ребенка, сохраняя плотные контакты между энтероцитами. При течении острой кишечной инфекции даже в легком варианте нарушаются целостность кишечного эпителия, синтез короткоцепочечных жирных кислот, усиливается токсикоз [54].

Трудно переоценить влияние пробиотиков на уменьшение воспаления, длительность диареи, улучшение клинических симптомов острой кишечной инфекции и сокращение длительности диареи. Последние десятилетия изучаются различные штаммы, и на сегодняшний день

в клинические рекомендации вошли 4 штамма с высокой доказательной базой эффективности и безопасности: *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Saccharomyces cerevisiae* (boulardii) [46]. С начала 2000-х гг. пробиотикам уделяется много внимания и проводятся исследования самых разных штаммов, особенно при острых кишечных инфекциях. В базах the Cochrane Infectious Diseases Group's Trials Register (2010), the Cochrane Controlled Trials Register (2010), MEDLINE (1966–2010), EMBASE (1988–2010) оценка 23 клинических рандомизированных контролируемых исследований показала, что применение пробиотиков в комплексной терапии острых кишечных инфекций самой разной этиологии приводило к снижению средней продолжительности диареи примерно на 30–48 ч [55]. В 2010 г. опубликованный метаанализ 63 рандомизированных клинических исследований показал, что использование растворов для оральной регидратации совместно с пробиотиком позволяет уменьшить длительность диареи примерно на 1 сутки и сократить объем, теряемый с патологическим стулом [55].

Рабочая группа по изучению влияния пробиотиков Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) в 2014 г. опубликовала рекомендации по использованию штаммов пробиотиков в комплексном лечении острых инфекционных диарей (табл. 7) [56].

Около 30 лет назад были опубликованы первые работы по использованию пробиотика в комплексе с оральным регидратационным раствором. В исследовании A. Shornikova et al. (1997) показано, что прием *L. reuteri* с адекватной регидратацией уменьшал длительность диареи вдвое по сравнению с регидратацией без пробиотика (рис. 5) [57].

Полученные результаты использования сочетанных с пробиотиками регидратационных растворов показали обнадеживающие результаты. В последующих исследованиях в Италии в период с января по июль 2009 г., в которых приняли участие 69 детей в возрасте от 6 до 36 мес., показано, что сочетание регидратации с приемом пробиотика *L. reuteri* DSM 17938 уменьшило продолжительность диареи в 1,5 раза и риск рецидивов заболевания в 6 раз. Частота рецидивов диареи после перенесенного инфекционного гастроэнтерита в группе, получавшей пробиотик, отмечена только у 15%, тогда как в группе без пробиотика – у 42% ( $p < 0,03$ ) [58].

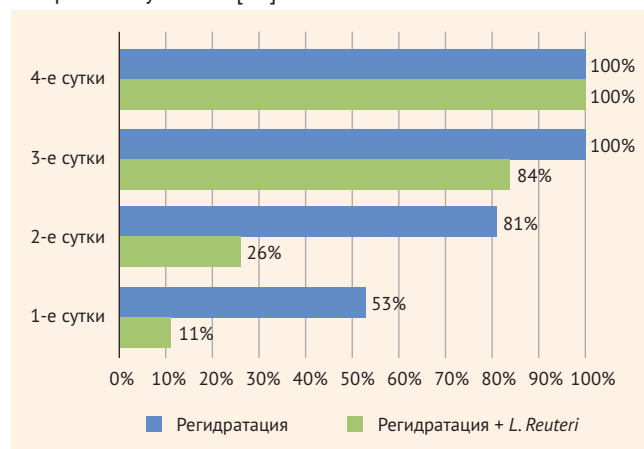
● **Таблица 7.** Положительный эффект в терапии острых кишечных инфекций у детей по мнению экспертов ESPGHAN [56]

● **Table 7.** A positive effect in the treatment of acute intestinal infections in children according to the ESPGHAN experts opinion [56]

Род бактерий	Штаммы бактерий
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	LB термически инактивированный штамм, LA5
<i>Saccharomyces boulardii</i>	

● **Рисунок 5.** Уменьшение длительности диареи вдвое по сравнению с терапией без пробиотика на фоне приема *L. reuteri* с адекватной регидратацией [57]

● **Figure 5.** Halving duration of diarrhea as compared with probiotic-free therapy in patients receiving *L. reuteri* with adequate rehydration [57]



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности использования сочетанных препаратов помогают соблюсти комплаентность терапии. Так, опрос 40 мам в инфекционном отделении показал, что 40% (16 чел.) не соблюдают назначения врача, 25% считают, что лекарственных препаратов много и выбирают самостоятельно, что дать ребенку, не дают полный объем регидрационного раствора более 50% мам.

На данный момент в России зарегистрирован препарат BioGaia® ORS, который разрешен к применению у детей с рождения, содержит солевую навеску для приготовления низкоосмолярного раствора для регидратации, цинк и пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Рекомендованный объем раствора представлен выше.

Поступила / Received 15.05.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 01.06.2021  
Принята в печать / Accepted 13.06.2021

## Список литературы

- Männikkö N. Etymologia: Cholera. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(11):2104. <https://doi.org/10.3201/eid1711.ET1711>.
- Howard-Jones N. Cholera Nomenclature and Nosology: A Historical Note. *Bull World Health Organ.* 1974;51(3):17–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4618514/>.
- Симонян Р.З. История медицины: с древнейших времен до современности. Чебоксары: Среда; 2020. 224 с. <https://doi.org/10.31483/r-74465>.
- Kousoulis AA. Etymology of Cholera. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(3):540. <https://doi.org/10.3201/eid1803.111636>.
- Gómez-Díaz D. Cholera Pandemics, 1816–1861. In: Byrne J. (ed.). *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues*. Greenwood Press; 2008. Vol. 1, pp. 95–105. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/327350457\\_Cholera\\_Pandemics\\_1816-1861](https://www.researchgate.net/publication/327350457_Cholera_Pandemics_1816-1861).
- Foëx B.A. How the Cholera Epidemic of 1831 Resulted in a New Technique for Fluid Resuscitation. *Emerg Med J.* 2003;20(4):316–318. <https://doi.org/10.1136/emj.20.4.316>.
- Narkevich M.I., Onischenko G.G., Lomov J.M., Moskvitina E.A., Podosinnikova L.S., Medinsky G.M.. The Seventh Pandemic of Cholera in the USSR, 1961–89. *Bull World Health Organ.* 1993;71(2):189–196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2393457/>.
- Москвитина Э.А., Янович Е.Г., Куриленко М.Л., Кругликов В.Д., Титова С.В., Левченко Д.А. и др. Холера: мониторинг эпидемиологической обстановки в мире и России (2010–2019 гг.). Прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(2):38–47. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-38-47>.
- Finkelstein R.A. Cholera, *Vibrio cholera* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios. In: Baron S. (ed.). *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas. Medical Branch at Galveston; 1996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8407/>.
- Sanchez J., Holmgren J. Cholera Toxin – a Foe & a Friend. *Indian J Med Res.* 2011;133(2):153–163. Available at: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2011;volume=133;issue=2;page=153;epage=163;aulast=5%E1nchez>.
- Покровский В.И., Малеев В.В. *Холера*. Л.: Медицина; 1978. 232 с.
- Бехтерева М.К., Петров В.А., Комарова А.М. *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным холерой*. М.: НИИДИ ФМБА России; 2015. 84 с. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/d87b7c4a-1ddc-4e48-8519-6474948352ca.pdf>.
- Терешкина Н.Е., Михеева Е.А., Девдариани З.Л., Адамов А.К., Григорьева Г.В. Иммунодиагностика холеры: современное состояние проблемы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2010;(1):18–23. [https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1\(103\)-18-23](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1(103)-18-23).
- Kelly L., Jenkins H., White L. Pathophysiology of Diarrhea. *Paediatr Child Health.* 2018;28(11):520–526. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.09.002>.
- Swagerty D.L. Jr, Walling A.D., Klein R.M. Lactose Intolerance. *Am Fam Physician.* 2002;65(9):1845–1850. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2002/0501/p1845.html>.
- Malik T.F., Panuganti K.K. *Lactose Intolerance*. StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>.
- Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Хроническая диарея у детей: основные причины и механизмы, первичная диагностика, подходы к лечению. *Вопросы современной педиатрии.* 2019;18(6):416–423. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2061>.
- Thiagarajah J.R., Donowitz M., Verkman A.S. Secretory Diarrhoea: Mechanisms and Emerging Therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(8):446–457. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.111>.
- Парфенов А.И. Четыре варианта патогенеза и терапии диареи. *Терапевтический архив.* 2015;87(12):5–12. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587125-12>.
- Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C., Nasrin D., Farag T.H., Panchalingam S. 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(9888):209–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2).
- Schiller L.R. Secretory Diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1(5):389–397. <https://doi.org/10.1007/s11894-999-0020-8>.
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>.
- Seo N.S., Zeng C.Q., Hyser J.M., Utama B., Crawford S.E., Kim K.J. et al. Integrins Alpha1Beta1 and Alpha2Beta1 Are Receptors for the Rotavirus Enterotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(26):8811–8818. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803934105>.
- Захарова И.Н., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Гончарова Л.В., Холодова И.Н., Зайденварг Г.Е. и др. Хлоридная диарея у ребенка 8 мес. жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(2):73–78. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78>.
- Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. *Фарматека.* 2003;(10):65–71. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5494>.
- Read N.W. Pathophysiology of Diarrhea. In: Shaffer E., Thomson A.B.R. (eds.). *Modern Concepts in Gastroenterology*. Vol. 2. Topics in Gastroenterology. Boston: Springer; 1989, pp. 251–270. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0781-5\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0781-5_14).
- Руженцова Т.А., Горелов А.В., Плоскирева А.А., Усенко Д.В. Стартовая терапия острой диареи у детей. *ПМЖ.* 2015;(14):830–833. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Starovaya\\_terapiya\\_ostroy\\_diarei\\_u\\_detey/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Starovaya_terapiya_ostroy_diarei_u_detey/).
- Белоусова Е.А., Никитина Н.В. Диарея: правильный алгоритм действий врача. *Медицинский совет.* 2017;(15):130–139. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-130-139>.

29. Захарова И.Н., Бережная И.В., Мумладзе Э.Б. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: как выявить, что делать и как лечить? *Медицинский совет*. 2016;(1):78–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-78-89>.
30. Трухан Д.И., Никоненко В.А. Дифференциальный диагноз крови в стуле. Точное обследование – залог успешного лечения. *Амбулаторная хирургия*. 2016;(3–4):36–42. Режим доступа: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/viewFile/58/59>.
31. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016;(3):118–125. Режим доступа: [https://infect-dis-journal.ru/jarticles\\_infection/346.html?SSr=34013463c414ffffffffff27c\\_07e5061c0e2218-6fcb](https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/346.html?SSr=34013463c414ffffffffff27c_07e5061c0e2218-6fcb).
32. Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Вессель Л.М. Сравнительный анализ причин развития синдрома короткой кишки у детей на основе данных за 20 лет. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;(7):3–12. <https://doi.org/10.17816/psaic328>.
33. Zulian F., Culpo R., Sperotto F., Anton J., Avcin T., Baildam E.M. et al. Consensus-Based Recommendations for the Management of Juvenile Localised Scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>.
34. O'Shaughnessy W. Proposal of a New Method of Treating the Blue Epidemic Cholera by the Injection of Highly-Oxygenised Salts into the Venous System. *Lancet*. 1831;17(432):366–371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94163-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94163-2).
35. O'Shaughnessy W. An Experiment on Blood in Cholera. *Lancet*. 1831;17(435):490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94389-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94389-8).
36. O'Shaughnessy W.B. *A Report on the Chemical Pathology of Malignant Cholera Published by the Central Health Authority*. London: Highley; 1832. 72 p. Available at: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/0101367-bk>.
37. Bhattacharya S.K. History of Development of Oral Rehydration Therapy. *Indian J Public Health*. 1994;38(2):39–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7530695/>.
38. Kühn J., Finger F., Bertuzzo E., Borgeaud S., Gatto M., Rinaldo A., Blokesch M. Glucose- but not Rice-Based Oral Rehydration Therapy Enhances the Production of Virulence Determinants in the Human Pathogen *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):3347. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003347>.
39. Гуарино А., Захарова И.Н., Сугян Н.Г. Ведение детей с острым гастроэнтеритом на педиатрическом участке (рекомендации ESPGHAN-2014). *Медицинский совет*. 2016;(1):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-148-156>.
40. Fortin J., Parent M.A. Dehydration Scoring System for Infants. *J Trop Pediatr Environ Child Health*. 1978;24(3):110–114. <https://doi.org/10.1093/tropej/24.3.110>.
41. Gainey M., Barry M., Levine A.C., Nasrin S. Developing a Novel Mobile Health (mHealth) Tool to Improve Dehydration Assessment and Management in Patients with Acute Diarrhea in Resource-Limited Settings. *R I Med J* (2013). 2019;102(7):36–39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266095/>.
42. Захарова И.Н., Бережная И.В., Камилова А.Т., Дедикова О.В. Орально-регидратационные растворы при водянистых диареях у детей: что нового? *Медицинский совет*. 2020;(10):34–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-34-40>.
43. Крамарь Л.В., Родионова Н.В., Хлынина Ю.О., Ларина Т.Ю. Современные принципы коррекции и восстановления водно-электролитного баланса при острых кишечных инфекциях у детей. *Лекарственный вестник*. 2015;9(1):3–9. Режим доступа: <https://readera.org/14336377>.
44. Water with Sugar and Salt. *Lancet*. 1978;312(8084):300–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91698-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91698-7).
45. Kaunitz J.D. Oral Defense: How Oral Rehydration Solutions Revolutionized the Treatment of Toxigenic Diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):345–348. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06023-5>.
46. Pringle K., Shah S.P., Umulisa I., Mark Munyaneza R.B., Dushimiyimana J.M., Stegmann K. et al. Comparing the Accuracy of the Three Popular Clinical Dehydration Scales in Children with Diarrhea. *Int J Emerg Med*. 2011;4:58. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-58>.
47. Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E. et al. *Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective. WGO Global Guidelines*. 2012. 24 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>.
48. Hunt J.R. Algorithms for Iron and Zinc Bioavailability: Are They Accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(4–5):257–262. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000032>.
49. Мальцев С.В., Файзуллина Р.А. Нарушение баланса цинка при хроническом гастродуодените у детей. *Педиатрия*. 2002;(3):49–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9226014>.
50. Strand T.A., Adhikari R.K., Chandyo R.K., Sharma P.R., Sommerfelt H. Predictors of Plasma Zinc Concentrations in Children with Acute Diarrhea. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):451–456. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.451>.
51. Florea D.I., Molina López J., Millán E., Sáez L., Pérez de la Cruz A., Planells P. et al. We and Zinc. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):691–700. (In Spanish) <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.3.5697>.
52. Lazzarini M., Wanzira H. Oral Zinc for Treating Diarrhoea in Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005436.pub5>.
53. Мухина Ю.Г., Ключников С.О., Нетребенко О.К., Шеплягина Л.А. Клиническое значение нарушений метаболизма цинка. В: Цветкова Л.Н., Мухина Ю.Г. (ред.) *Лекции по педиатрии РГМУ. Т. 3: Гастроэнтерология*. М.: РГМУ; 2005. Режим доступа: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.
54. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Павлеева Е.Е., Калягин И.Е. Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней. *ПМЖ*. 2019;(12):89–96. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya\\_terapii\\_probiotikami\\_v\\_klinike\\_vnutrennih\\_bolezney/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_terapii_probiotikami_v_klinike_vnutrennih_bolezney/).
55. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for Treating Acute Infectious Diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>.
56. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Kolaček S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531–539. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>.
57. Shornikova A.V., Casas I.A., Isolauri E., Mykkänen H., Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(4):399–404. <https://doi.org/10.1097/00005176-199704000-00008>.
58. Francavilla R., Lionetti E., Castellana S., Ciruzzi F., Indrio F., Masciale A. et al. Randomised Clinical Trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo in Children with Acute Diarrhoea – A Double-Blind Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(4):363–369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x>.

## References

1. Männikkö N. Etymology: Cholera. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(11):2104. <https://doi.org/10.3201/eid1711.ET1711>.
2. Howard-Jones N. Cholera Nomenclature and Nosology: A Historical Note. *Bull World Health Organ*. 1974; 51(3):17–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4618514/>.
3. Simonyan R.Z. *The History of Medicine: From Ancient Times to the Present*. Cheboksary: Sreda, 2020; 224 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.31483/r-74465>.
4. Kousoulis A.A. Etymology of Cholera. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):540. <https://doi.org/10.3201/eid1803.111636>.
5. Gómez-Díaz D. Cholera Pandemics, 1816–1861. In: Byrne J. (ed.) *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues*. Greenwood Press; 2008. Vol. 1, pp. 95–105. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/327350457\\_Cholera\\_Pandemics\\_1816-1861](https://www.researchgate.net/publication/327350457_Cholera_Pandemics_1816-1861).
6. Foëx B.A. How the Cholera Epidemic of 1831 Resulted in a New Technique for Fluid Resuscitation. *Emerg Med J*. 2003;20(4):316–318. <https://doi.org/10.1136/emj.20.4.316>.
7. Narkevich M.I., Onischenko G.G., Lomov J.M., Moskvitina E.A., Podosinnikova L.S., Medinsky G.M.. The Seventh Pandemic of Cholera in the USSR, 1961–89. *Bull World Health Organ*. 1993;71(2):189–196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2393457/>.
8. Moskvitina E.A., Yanovich E.G., Kurilenko M.I., Kruglikov V.D., Titova S.V., Levchenko D.A. et al. Cholera: Monitoring of Epidemiological Situation around the World and in Russia (2010–2019). Forecast for 2020. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):38–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-38-47>.
9. Finkelstein R.A. Cholera, *Vibrio cholera* O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios. In: Baron S. (ed.) *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas. Medical Branch at Galveston; 1996. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8407/>.
10. Sanchez J., Holmgren J. Cholera Toxin – a Foe & a Friend. *Indian J Med Res*. 2011;133(2):153–163. Available at: <https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2011;volume=133;issue=2;page=153;epage=163;aulast=S%E1nchez>.
11. Pokrovsky V.I., Maleev V.V. *Cholera*. Leningrad: Meditsina; 1978. 232 p. (In Russ.).
12. Bekhtereva M.K., Petrov V.A., Komarova A.M. *Clinical Guidelines (Treatment Protocol) for the Provision of Medical Care to Children with Cholera*. Moscow:



- NIIDI FMBA Rossii; 2015. 84 p. (In Russ.) Available at: <http://niidi.ru/dotAsset/d87b7c4a-1ddc-4e48-8519-6474948352ca.pdf>.
13. Tereshkina N.E., Mikheeva E.A., Devdariani Z.L., Adamov A.K., Grigoryeva G.V. Immunodiagnosics of Cholera: Current State of the Problem. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2010;(1):18–23. (In Russ.) [https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1\(03\)-18-23](https://doi.org/10.21055/0370-1069-2010-1(03)-18-23).
  14. Kelly L., Jenkins H., White L. Pathophysiology of Diarrhea. *Paediatr Child Health*. 2018;28(11):520–526. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.09.002>.
  15. Swagerty D.L. Jr, Walling A.D., Klein R.M. Lactose Intolerance. *Am Fam Physician*. 2002;65(9):1845–1850. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2002/0501/p1845.html>.
  16. Malik T.F., Panuganti K.K. *Lactose Intolerance*. StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>.
  17. Pechkurov D.V., Tyazheva A.A. Chronic Diarrhea in Children: Causes, Mechanisms, Primary Diagnostics and Management. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2019;18(6):416–423. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2061>.
  18. Thiagarajah J.R., Donowitz M., Verkman A.S. Secretory Diarrhoea: Mechanisms and Emerging Therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(8):446–457. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.111>.
  19. Parfenov A.I. Four Variants of the Pathogenesis of Diarrhea and Its Therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(12):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201587125-12>.
  20. Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C., Nasrin D., Farag T.H., Panchalingam S. 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(9888):209–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60844-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60844-2).
  21. Schiller L.R. Secretory Diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep*. 1999;1(5):389–397. <https://doi.org/10.1007/s11894-999-0020-8>.
  22. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>.
  23. Seo N.S., Zeng C.Q., Hyser J.M., Utama B., Crawford S.E., Kim K.J. et al. Integrins Alpha1Beta1 and Alpha2Beta1 Are Receptors for the Rotavirus Enterotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(26):8811–8818. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803934105>.
  24. Zakharova I.N., Maykova I.D., Kuznetsova O.A., Goncharova L.V., Kholodova I.N., Zaydenvarg G.E. et al. Chloride Diarrhea in a Child 8 Months Old. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78>.
  25. Belousova E.A., Zlatkina A.R. Diarrhea Syndrome in the Practice of a Gastroenterologist: Pathophysiology and a Differentiated Approach to Treatment. *Farmateca = Pharmateca*. 2003;(10):65–71. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5494>.
  26. Read N.W. Pathophysiology of Diarrhea. In: Shaffer E., Thomson A.B.R. (eds.). *Modern Concepts in Gastroenterology*. Vol. 2. Topics in Gastroenterology. Boston: Springer; 1989, pp. 251–270. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0781-5\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0781-5_14).
  27. Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Usenko D.V. Initial Therapy for Acute Diarrhea in Children. *RMZh = RMJ*. 2015;(14):830–833. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Startovaya\\_terapiya\\_ostroy\\_diarei\\_u\\_detey/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Startovaya_terapiya_ostroy_diarei_u_detey/).
  28. Belousova E.A., Nikitina N.V. Diarrhea: A Correct Algorithm of Doctor's Actions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):130–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-15-130-139>.
  29. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Mumladze E.B. Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: How to Identify, What to Do and How to Treat? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;1(1):78–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-78-89>.
  30. Trukhan D.I., Nikonenko V.A. Differential Diagnosis of Blood in the Stool. An Accurate Examination Is the Key to Successful Treatment. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2016;(3–4):36–42. (In Russ.) Available at: <https://www.a-surgeon.ru/jour/article/viewFile/58/59>.
  31. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Ivashkina N.Yu. Small Intestine Bacterial Overgrowth Syndrome: Clinical Significance, Diagnostic Criteria and Therapeutic Tactics. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Education*. 2016;(3):118–125. (In Russ.) Available at: [https://infect-dis-journal.ru/jarticles\\_infection/346.html?SSR=34013463c414ffffffffff27c\\_07e5061c0e2218-6fcb](https://infect-dis-journal.ru/jarticles_infection/346.html?SSR=34013463c414ffffffffff27c_07e5061c0e2218-6fcb).
  32. Khasanov R.R., Gumerov A.A., Vessel L.M. The Causes of the Short Bowel Syndrome. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. (In Russ.) 2017;7(3):8–12. <https://doi.org/10.17816/psaic328>.
  33. Zulian F., Culpio R., Sperotto F., Anton J., Avcin T., Balldam E.M. et al. Consensus-Based Recommendations for the Management of Juvenile Localised Scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1019–1024. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>.
  34. O'Shaughnessy W. Proposal of a New Method of Treating the Blue Epidemic Cholera by the Injection of Highly-Oxygenised Salts into the Venous System. *Lancet*. 1831;17(432):366–371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94163-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94163-2).
  35. O'Shaughnessy W. An Experiment on Blood in Cholera. *Lancet*. 1831;17(435):490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)94389-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)94389-8).
  36. O'Shaughnessy W.B. *A Report on the Chemical Pathology of Malignant Cholera Published by the Central Health Authority*. London: Highley; 1832. 72 p. Available at: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/0101367-bk>.
  37. Bhattacharya S.K. History of Development of Oral Rehydration Therapy. *Indian J Public Health*. 1994;38(2):39–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7530695/>.
  38. Kühn J., Finger F., Bertuzzo E., Borgeaud S., Gatto M., Rinaldo A., Blokesch M. Glucose- but not Rice-Based Oral Rehydration Therapy Enhances the Production of Virulence Determinants in the Human Pathogen *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):3347. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003347>.
  39. Guarino A., Zakharova I.N., Sugyan N.G. Management of Children with Acute Gastroenteritis in the Pediatric District (Recommendations of the ESPGHAN-2014). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;1(1):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-148-156>.
  40. Fortin J., Parent M.A. Dehydration Scoring System for Infants. *J Trop Pediatr Environ Child Health*. 1978;24(3):110–114. <https://doi.org/10.1093/tropej/24.3.110>.
  41. Gainey M., Barry M., Levine A.C., Nasrin S. Developing a Novel Mobile Health (mHealth) Tool to Improve Dehydration Assessment and Management in Patients with Acute Diarrhea in Resource-Limited Settings. *R I Med J* (2013). 2019;102(7):36–39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266095/>.
  42. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kamilova A.T., Dedikova O.V. Oral rehydration solutions in watery diarrhea in children: what's new? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(10):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-34-40>.
  43. Kramar L.V., Rodionova N.V., Khlynina Yu.O., Larina T.Yu. Modern Principles of Correction and Restoration of Water and Electrolyte Balance in Acute Intestinal Infections in Children. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Herald*. 2015;9(1):3–9. (In Russ.) Available at: <https://readera.org/14336377>.
  44. Water with Sugar and Salt. *Lancet*. 1978;312(8084):300–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)91698-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)91698-7).
  45. Kaunitz J.D. Oral Defense: How Oral Rehydration Solutions Revolutionized the Treatment of Toxicogenic Diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):345–348. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-06023-5>.
  46. Pringle K., Shah S.P., Umulisa I., Mark Munyaneza R.B., Dushimiyimana J.M., Stegmann K. et al. Comparing the Accuracy of the Three Popular Clinical Dehydration Scales in Children with Diarrhea. *Int J Emerg Med*. 2011;4:58. <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-58>.
  47. Farthing M., Salam M., Lindberg G., Dite P., Khalif I., Salazar-Lindo E. et al. *Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective. WGO Global Guidelines*. 2012. 24 p. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-english-2012.pdf>.
  48. Hunt J.R. Algorithms for Iron and Zinc Bioavailability: Are They Accurate? *Int J Vitam Nutr Res*. 2010;80(4–5):257–262. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000032>.
  49. Maltsev S.V., Faizullina R.A. Impaired Zinc Balance in Chronic Gastroenteritis in Children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2002;(3):49–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9226014>.
  50. Strand T.A., Adhikari R.K., Chandyo R.K., Sharma P.R., Sommerfelt H. Predictors of Plasma Zinc Concentrations in Children with Acute Diarrhea. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):451–456. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.451>.
  51. Florea D.I., Molina López J., Millán E., Sáez L., Pérez de la Cruz A., Planells P. et al. We and Zinc. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):691–700. (In Spanish) <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.3.5697>.
  52. Lazzerini M., Wanzira H. Oral Zinc for Treating Diarrhoea in Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005436.pub5>.
  53. Mukhina Yu.G., Klyuchnikov S.O., Netrebenko O.K., Scheplyagina L.A. Clinical Significance of Zinc Metabolism Disorders. In: Tsvetkova L.N., Mukhina Yu.G. (eds.). *Lectures on Pediatrics, Russian State Medical University. Vol. 3. Gastroenterology*. Moscow: RGMU; 2005. (In Russ.) Available at: <http://medvuz.com/med1808/t3/22.php>.
  54. Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Pavlyeva E.E., Kalyagin I.E. Probiotic Therapy Evolution in the Clinical Practice of Internal Medicine. *RMZh = RMJ*. 2019;(12):89–96. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya\\_terapii\\_probiotikami\\_v\\_klinike\\_vnutrennih\\_bolezney/](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Evoluciya_terapii_probiotikami_v_klinike_vnutrennih_bolezney/).
  55. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for Treating Acute Infectious Diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>.



56. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Kolaček S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):531–539. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>.
57. Shornikova A.V., Casas I.A., Isolauri E., Mykkänen H., Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(4):399–404. <https://doi.org/10.1097/00005176-199704000-00008>.
58. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S., Ciruzzi F., Indrio F., Masciale A. et al. Randomised Clinical Trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. Placebo in Children with Acute Diarrhoea – A Double-Blind Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(4):363–369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x>.

### Информация об авторах:

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

**Бережная Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

**Камилова Алтиной Турсунбаевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; okamilova@mail.ru

**Дмитриева Диана Кирилловна**, ординатор кафедры поликлинической и неотложной педиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; dmitrievadi@mail.ru

**Ахмедова Дилором Ильхамовна**, д.м.н., профессор, директор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; заведующая кафедрой госпитальной педиатрии №2, Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; председатель Ассоциации педиатров Узбекистана, член Европейской Ассоциации педиатров EPA/UNEPSA и Европейской Академии педиатров; ORCID: 0000-0001-8962-8176; diloromahmedova@mail.ru

### Information about the authors:

**Irina N. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

**Irina V. Berezhnaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

**Altinoy T. Kamilova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; okamilova@mail.ru

**Diana K. Dmitrieva**, Resident of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; dmitrievadi@mail.ru

**Dilorom I. Akhmedova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; Head of the Department of Hospital Pediatrics No. 2, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bagishamal St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan; Chairman of Association of Pediatricians of Uzbekistan, member of EPA/UNEPSA and European Academy of Pediatrics; ORCID: 0000-0001-8962-8176; diloromahmedova@mail.ru