

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «НИФУРОКСАЗИД-ЭКО» В ТЕРАПИИ ЭШЕРИХИОЗОВ У ДЕТЕЙ

Н.В. Гончар^{1,2}, С.Г. Марданлы^{3,4,5}, К.Д. Ермоленко¹, И.В. Раздьяконова¹, Т.А. Королева³, Э.А. Мартенс¹, В.С. Ковалев¹, А.Е. Маклакова²

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ ЗАО «ЭкоЛаб», Электрогорск, Московская область, Россия

⁴ Государственный гуманитарно-технологический университет, Орехово-Зуево, Московская область, Россия

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова, Москва, Россия

Effectiveness and safety of «Nifuroxazide-ECO» in therapy of escherichioses in children

N.V. Gonchar^{1,2}, S.G. Mardanly^{3,4,5}, K.D. Ermolenko¹, I.V. Razd'yakonova¹, T.A. Koroleva³, E.A. Martens¹, V.S. Kovalev¹, A.E. Maklakova²

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³CJSC «EKOlab», Elektrogorsk, Moscow region, Russia

⁴State Humanitarian University of Technology, Orekhovo-Zuyevo, Moscow region, Russia

⁵The First Moscow State Medical University named after I.I. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

В условиях нарастающей антибиотикорезистентности и широкого распространения антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, необходим выбор рационального препарата для эмпирического лечения эшерихиозов, обладающего широким спектром антибактериальной активности и не приводящего к развитию серьёзных побочных эффектов и нарушению микробиоты кишечника.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.

Материалы и методы: для проведения работы методом случайной выборки было отобрано 50 больных в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в отделение кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней с нетяжелыми клиническими формами эшерихиозов. У всех пациентов проводилось рутинное клиническое, биохимическое, инструментальное обследование. Выявление ДНК возбудителя осуществлялась молекулярными методами в фекальных образцах с использованием набора реагентов для выявления и дифференциации ДНК диареегенных *E.coli* в объектах окружающей среды и клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Пациенты получали препарат «Нифуроксазид-ЭКО» в возрастной дозировке каждые 6–8 ч в течение 5–7 дней.

Результаты. На фоне проводимой терапии у большинства пациентов отмечалось клиническое улучшение состояния. Средняя длительность госпитализации составила 4,8 дня, длительность со-

Abstract

In conditions of increasing antibiotic resistance and widespread antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile*, it is necessary to choose a rational drug for the empirical treatment of escherichioses, which has a wide range of antibacterial activity and does not lead to the development of serious side effects and disruption of the gut microbiota.

The aim of the study is to assess the effectiveness and safety of the use of the drug «Nifuroxazide-ECO» in the integrated therapy of escherichioses in children.

Patients and methods: 50 patients aged 1 month to 18 years were selected for work by random sampling, hospitalized in the intestinal department of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Russia with non-severe clinical forms of escherichioses. All patients underwent routine clinical, biochemical, instrumental examination. DNA detection of the pathogen was carried out by molecular methods in fecal samples using a set of reagents to detect and differentiate the DNA of diaregenic *E. coli* in environmental objects and clinical material by polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescent detection. Patients received the drug «Nifuroxazide-ECO» at age dosage, every 6–8 hours for 5–7 days.

Results: Against the background of the therapy, a significant majority of patients showed clinical improvement. The average duration of hospitalization was 4.8 days, the duration of preservation of diarrhoeal syndrome was 3.4 days. The drug showed good tolerability. There were no cases of antibiotic-associated diarrhea, re-hospitalization at an early date after treatment, serious adverse reactions.

хранения диарейного синдрома — 3,4 суток. Препарат показал хорошую переносимость. Не было выявлено случаев антибиотик-ассоциированной диареи, повторной госпитализации в ранние сроки после проведенного лечения, серьезных побочных реакций.

Заключение. Проведенные исследования показали, что препарат «Нифуроксазид-ЭКО» является безопасным и эффективным современным лекарственным препаратом, который может быть использован в терапии нетяжелых эшерихиозов у детей.

Ключевые слова: эшерихиоз, «Нифуроксазид-ЭКО», антибактериальная терапия, педиатрия.

Введение

Эшерихиозы представляют гетерогенную группу бактериальных антропонозных кишечных инфекций, вызываемых диареегенными штаммами *Escherichia coli* [1]. Хотя диареегенные *Escherichia coli* относятся к одному виду микроорганизмов, клиническое течение эшерихиозов достаточно разнообразно [1, 2].

Анализ этиологии острых кишечных инфекций (ОКИ) показывает, что эшерихиозы представляют одну из наиболее распространенных нозологических групп у детей грудного и раннего возраста [3]. Стоит также отметить, что, по данным многоцентрового исследования GPDS (Global Pediatric Diarrhea Surveillance), *Escherichia coli* являются одними из наиболее частых причин геморрагических колитов у детей [4]. Особое значение эшерихиозов при геморрагических колитах объясняется высоким риском развития гемолитико-уремического синдрома — грозного жизнеугрожающего осложнения ОКИ [5].

Диареегенные *Escherichia coli* в зависимости от серовара, факторов патогенности и клинических особенностей заболевания традиционно разделяют на шесть групп: энтеропатогенные (ЕРЕС), энтероинвазивные (ЕИЕС), энтеротоксигенные (ЕТЕС), энтерогеморрагические (ЕНЕС), энтероагрегативные, или энтеровыстилающие (ЕАгЕС), а также диффузно-адherentные (ДАЕС) *Escherichia coli* [6].

На сегодняшний день существует проблема выбора эффективных и безопасных этиотропных лекарственных препаратов в составе комплексной терапии эшерихиозов у детей [7]. Одной из причин, объясняющих необходимость пересмотра рутинной схемы стартовой терапии ОКИ, служит резкий рост частоты развития антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [8]. Темпы антибиотикорезистентности превышают скорость создания новых антибактериальных препаратов [9]. По данным разных авторов, доля эшерихий, резистентных к ципрофлоксацину, в зависимости от региона колеблется от 14 до 38% [10]. Не реже чем в 10–12% случаев выявляются возбудители,

Conclusion: Studies have shown that the drug “Nifuroxazid-ECO” is a safe and effective modern drug which can be successfully used in the therapy of non-severe escherichioses in children.

Key words: escherichiosis, nifuroxazide, antibacterial therapy, pediatrics.

резистентные к нескольким антимикробным препаратам [11]. Проблема антибиотикорезистентности в XXI в. является не только медицинской, она приобретает всё большее социально-экономическое значение и может рассматриваться с точки зрения угрозы национальной безопасности.

Кроме того, все чаще приходится вспоминать и о нежелательном влиянии антибиотиков на микробиоту человека. В желудочно-кишечном тракте находится огромное количество разнообразных микроорганизмов, необходимых для нормального пищеварения, защиты от болезнетворных агентов и в целом для поддержания гомеостаза организма. Облигатные представители микробиоты кишечника подавляют рост патогенных бактерий за счёт конкуренции за рецепторы связывания с кишечным эпителием и пищевой субстрат [12]. Как показывают данные ряда исследователей, симбиотические представители микробиоты кишечника обладают способностью корректировать иммунопатологические состояния, индуцируя выработку противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-10 и трансформирующего ростового фактора β , и подавляя синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, тем самым защищая от развития воспалительных заболеваний кишечника и другой гастроэнтерологической патологии [13, 14].

В то же время нарушение баланса микробиоты, возникающее на фоне приема антибактериальных препаратов, в первую очередь, антибиотиков с системным действием, может приводить к целому ряду негативных последствий: нарушению нормального пищеварения, снижению эффективности барьерной функции эпителия кишечника, резкому уменьшению выработки важнейших аминокислот и витаминов. Более того, при дисбиотических состояниях из-за резкого увеличения поглощения бактериальных и пищевых антигенов происходят постоянный синтез медиаторов воспаления в слизистой оболочке, миграция иммунных клеток в подслизистый слой кишечника, что приводит к хронической местной воспалительной реакции.

Актуальность предпринятого нами исследования обусловлена отсутствием сведений об эффективности и безопасности применения антимикробного препарата «Нифуроксазид-ЭКО» для лечения диареи эшерихиозной этиологии у детей. Имеются данные, что указанный препарат проявляет высокую антагонистическую активность в отношении различных возбудителей бактериальной диареи, в том числе в отношении эшерихий; не нарушает равновесие микробиоты кишечника и, напротив, при возникновении инфекционной диареи восстанавливает зубиоз кишечника; а при инфицировании энтеротропными вирусами препятствует развитию бактериальной суперинфекции [15].

«Нифуроксазид-ЭКО» представляет собой лекарственный препарат из группы производных 5-нитрофурана. Механизм антибактериального действия нифуроксазида обусловлен блокированием дегидрогеназы и угнетением дыхательной цепи цикла трикарбоновых кислот, синтеза белков и ряда других биохимических процессов в бактериальной клетке, за счет чего достигается угнетение клеточного деления микроорганизмов (бактериостатический эффект). Кроме того, в высоких концентрациях нифуроксазид способен разрушать цитоплазматическую мембрану, проявляя бактерицидный эффект, снижать продукцию энтеротоксинов патогенами, уменьшая тем самым раздражение энтероцитов и секрецию жидкости в просвет кишечника.

После перорального применения препарата «Нифуроксазид-ЭКО» действующее вещество (нифуроксазид) практически не всасывается и свое антибактериальное действие проявляет исключительно в просвете желудочно-кишечного тракта; выводится в измененном (80%) и неизменном (20%) виде через кишечник.

Активность нифуроксазида проявляется после его взаимодействия с нитроредуктазами бактериальных агентов, которое сопровождается продукцией радикальных нитроанионов. Нифуроксазид также ингибирует активность альдолаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез определенных макробелковых комплексов.

В результате действия данного препарата нарушаются процессы роста и деления бактериальной клетки, процессы репарации клеточной мембраны бактерий. Благодаря этому, препарат активен в отношении как грамположительных микроорганизмов, так и грамотрицательных энтеробактерий. Нечувствительными к препарату «Нифуроксазид-ЭКО» остаются только представители родов *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp и *Providencia*, а также *Proteus* spp.

Эффективность препарата не зависит от pH-среды в просвете кишки и от чувствительности бактерий к антибиотикам. «Нифуроксазид-ЭКО»

обладает широким профилем безопасности и практически не вызывает побочных эффектов (кроме случаев индивидуальной гиперчувствительности к препарату). После консультации с врачом нифуроксазид можно применять при беременности и лактации.

Важнейшей особенностью данного препарата является то, что он не влияет на сапрофитную флору пищеварительного тракта, не вызывает дисбактериоз и не приводит к появлению резистентных штаммов микроорганизмов [16].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую эффективность использования препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.
2. Оценить безопасность использования препарата «Нифуроксазид-ЭКО» в комплексной терапии эшерихиозов у детей.

Материалы и методы

Для проведения работы методом случайной выборки последовательно было отобрано 50 больных в возрасте от 1 месяца до 18 лет, госпитализированных в 2020 г. в отделение кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ).

В исследование вошли 20 (40%) девочек и 30 (60%) мальчиков (средний возраст — 3,2 года), с предварительным диагнозом «Острый гастроэнтерит или гастроэнтероколит, среднетяжелой или легкой (при госпитализации по эпидемическим показаниям) степени тяжести».

Критериями включения пациентов в исследование являлись следующие:

1. Возраст от 1 месяца до 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз «Эшерихиоз».
3. Острое течение заболевания.
4. Отсутствие сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваний, верифицированного иммунодефицитного состояния.
5. Наличие информированного согласия законного представителя пациента на участие в исследовании.

У всех пациентов проводились клинический и биохимический анализ крови с определением уровня мочевины, креатинина, амилазы, липазы, глюкозы и аланинаминотрансферазы на момент поступления, а также в динамике наблюдения.

Выявление ДНК возбудителя осуществлялось молекулярными методами в фекальных образцах с использованием набора реагентов для выявления

ния и дифференциации ДНК диареегенных *E.coli* в объектах окружающей среды и клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией.

Анализировались жалобы пациента на общее самочувствие, выявлялось наличие болей в животе, уточнялась их локализация, частота дефекации и характер стула, тошнота, рвота, оценивалась выраженность лихорадки, изучались данные объективного осмотра.

При наличии клинических показаний наблюдаемым пациентам проводились инструментальные исследования (ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенография и фиброэзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия и др.).

Все пациенты, вошедшие в исследование, получали антибактериальный препарат «Нифуроксазид-ЭКО» в возрастной дозировке каждые 6–8 ч течение 5–7 дней, а также комплексную патогенетическую и симптоматическую терапию (инфузионная дезинтоксикационная терапия, оральная регидратация, пищеварительные ферменты и пр.).

Исключение больного из исследования осуществлялось в следующих случаях:

1. Развитие нежелательных явлений.
2. Желание больного или его родителей.
3. Ухудшение состояния пациента или отсутствие положительной динамики.

Математическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Excel (Microsoft Inc. 1985–2014), IBM SPSS STATISTICS 19.0.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 54 пациента, однако в соответствии с протоколом 4 из них были исключены из исследуемой группы.

При анализе частоты выделения различных серогрупп возбудителя у наблюдаемых пациентов установлено более частое представительство ЕРЕС (табл. 1).

Несколько реже выделяли ЕАгЕС и ЕТЕС. Стоит отметить частое выделение сочетания эшерихий, принадлежащих к разным серологическим группам. Необходимо также отметить, что в большинстве случаев диагноз «Эшерихиоз» был установлен на основании данных полимеразной цепной реакции. Выделить диареегенные эшерихии методом бактериального посева удалось только у 14 пациентов (28%). Эти данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями, отмечавшими ключевую роль молекулярно-генетических методов исследования в современной лабораторной диагностике ОКИ и, в частности, эшерихиозов.

На фоне терапии препаратом «Нифуроксазид-ЭКО» у значительного большинства пациентов отмечалось клиническое улучшение состояния. Средняя длительность стационарного пребывания пациентов составила 7,1 дней. «Нифуроксазид-ЭКО» применялся в среднем 4,8 дней. Длительность сохранения диарейного синдрома в исследуемой группе составила 2,8 суток. Нормализация температуры тела у большинства пациентов наступала на 2-е сутки госпитализации. Результаты терапии детей с эшерихиозами разных серологических групп приведены в таблице 2.

Таблица 1

Нозологическая структура эшерихиозов у наблюдаемых больных

Нозологическая форма	Количество пациентов	
	N	%
ЕРЕС	23	46,0%
ЕТЕС	7	14,0%
ЕНЕС	3	6,0%
ЕАгЕС	8	16,0%
ЕІЕС	4	8,0%
Смешанные эшерихиозы	5	10,0%
Всего	50	100%

ЕРЕС — энтеропатогенные *Escherichia coli*, ЕІЕС — энтероинвазивные *Escherichia coli*, ЕТЕС — энтеротоксигенные *Escherichia coli*, ЕНЕС — энтерогеморрагические *Escherichia coli*, ЕАгЕС — энтероагрегативные *Escherichia coli*.

Таблица 2

Результаты терапии эшерихиозов препаратом «Нифуроксазид-ЭКО»

Изучаемые параметры	Всего	EAgEC	ЕНЕС	ЕРЕС	ЕТЕС	ЕІЕС	Сочетание эшерихий
Средний возраст, лет	3,3	3,5	5,3	3,1	2,8	4,3	2,9
День поступления, дней	2,9	2,3	1,3	2,2	2,7	1,2	1,7
Жалобы на боли в животе	63%	100%	92%	100%	67%	100%	63%
Жалобы на рвоту	13%	67%	44%	65%	0%	20%	13%
Длительность диареи, дней	3,4	4,0	5,7	4,9	6,7	7,5	3,4
Длительность лихорадки, дней	1,9	3,0	2,3	2,0	3,0	3,8	1,9
Длительность лечения в стационаре, дней	7,1	5,3	5,8	7,6	7,1	6,2	8,0
Длительность терапии препаратом, дней	4,8	3,1	4,8	6,4	6,1	5,2	7,1

ЕРЕС — энтеропатогенные *Escherichia coli*, ЕІЕС — энтероинвазивные *Escherichia coli*, ЕТЕС — энтеротоксигенные *Escherichia coli*, ЕНЕС — энтерогеморрагические *Escherichia coli*, EAgEC — энтероагрегативные *Escherichia coli*.

Гастроэнтерит был доминирующим синдромом поражения желудочно-кишечного тракта (отмечался более чем у половины пациентов).

Наличие упорной рвоты было характерным для энтеропатогенного эшерихиоза. При энтеропатогенном и энтеротоксигенном эшерихиозах отмечалась тенденция к относительно более частому появлению патологических примесей в стуле (слизь в большом количестве), свидетельствующих о колитическом синдроме.

Отмена препарата проведена 5 (10%) пациентам. У 3 (6%) детей отмена производилась в связи с выявлением клинических или лабораторных признаков неспецифических осложнений в виде инфекции мочевыводящих путей, острого тонзиллита, потребовавших назначения антибиотиков. У 2 детей (4%) причиной отмены препарата «Нифуроксазид-ЭКО» явилось отсутствие динамики в виде сохранения фебрильной лихорадки и выраженного диарейного синдрома, что также потребовало назначения антибиотиков.

За все время проведения исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного действия препарата «Нифуроксазид-ЭКО», что подтверждает данные о безопасности лекарственного средства, полученные другими исследователями [15]. Ни у одного пациента ни в острый период кишечной инфекции, ни в период ранней реконвалесценции не было выявлено признаков антибиотик-ассоциированной диареи или гемолитико-уремического синдрома. Ни один из наблюдаемых пациентов после выписки в течение календарного года не поступал повторно для лечения в отделение кишечных инфекций ДНКЦИБ.

Большинство пациентов хорошо переносили проводимую терапию. «Нифуроксазид-ЭКО» не вызывал диспепсических проявлений (ни болей в эпига-

стральной области, ни тошноты, ни рвоты), что также согласуется с данными других авторов [17]. В целом, несмотря на необходимость частого приема препарата (3 или 4 раза в сутки), пациенты и их родственники были привержены к проводимой терапии. Существенное значение имеют также данные об экономической целесообразности назначения «Нифуроксазид-ЭКО», полученные Балакиным В.Д. и др. [18].

На начальных этапах диагностики ОКИ, когда представление об этиологии заболевания основывается преимущественно на клинических данных, недостаточных для принятия однозначного решения, «Нифуроксазид-ЭКО» может быть использован с лечебной целью при нетяжелых формах бактериальных диарей у детей ввиду отсутствия системных побочных эффектов, присущих антибактериальным препаратам других групп.

Заключение

В условиях роста заболеваемости ОКИ и частоты выявления антибиотикорезистентности диареогенных эшерихий сохраняется актуальность изучения опыта стационарного лечения нетяжелых эшерихиозов у детей антибактериальными препаратами с преимущественно локальным воздействием в кишечнике [19, 20]. Проведенные исследования показали, что препарат «Нифуроксазид-ЭКО» является безопасным и эффективным современным лекарственным препаратом, который с успехом может заменить системные антибиотики в терапии нетяжелых клинических форм эшерихиозов у детей.

Литература

1. Горелов, А.В. Эволюция эшерихиозов у детей за 25 лет / А.В. Горелов, А.В. Бондарева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — № 5. — С. 46 — 50.

2. Cohen MB, Nataro JP, Bernstein DI, Hawkins J, Roberts N, Staat MA. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(1):54-61.
3. Либенко, В.Н. Клинико-эпидемиологические особенности эшерихиозов у детей на современном этапе / В.Н. Либенко [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2016. — № 1. — С. 148–151.
4. Lanata CF, Fisher-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(9):e72788.
5. Гунькова, Е.В. Особенности гемолитико-уремического синдрома у детей различного возраста / Е.В. Гунькова, И.В.Зорин, А.А. Вялкова // Педиатр. — 2017. — Т.8, № 5. — С. M103–M104.
6. Гончар, Н.В. Эшерихиозы у детей: проблемы диагностики и лечения / Н.В. Гончар [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 148–156.
7. Горелов, А.В. Стартовая терапия эшерихиозов у детей / А.В. Горелов, А. В. Бондарева // Лечение и профилактика. — 2016. — № 4. — С. 69–73.
8. Spellberg B., Bartlett J.G., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(4):299-302.
9. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(12):1057-1098.
10. Roth N, Käsböhrer A, Mayrhofer S, Zitz U., Hofacre C., Domig KJ. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry science*. 2019;98(4):1791-1804.
11. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Solis RR, Cerón AB, Cortés LRG, Alonso NN, et al. O-serogroups of multi-drug resistant cervicovaginal *Escherichia coli* harboring a battery of virulence genes. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;25(7):494-497.
12. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2242.
13. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(43):16731-16736.
14. Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2242.
15. Ситникова, Е.А. Исследование острой токсичности препаратов нифуроксазида в форме суспензии / Е.А. Ситникова [и др.] // Токсикологический вестник. — 2019. — Т. 154, №. 1. — С. 29–33.
16. Багателья, С.А. Аспекты лечения диареи Нифуроксазидом / С.А. Багателья, Е.А. Ситникова, Н.Д. Войтенков // Известия ГГТУ. — 2020. — Вып. 1. — С. 62–64.
17. Буторова, Л. Ведение пациентов с острой диареей на амбулаторно-поликлиническом этапе / Л. Буторова [и др.] // Врач. — 2015. — №. 10. — С. 78–84.
18. Балакин, В.Д. Сравнительный анализ цен амбулаторного лечения острой бактериальной диареи препаратами нифуроксазид суспензия / В.Д. Балакин, Е.А. Ситникова // Матер. VI Всеросс. Научно-практ. конф. «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации»; ГГТУ (Орехово-Зуево). — 2019. — С. 36–39.
19. Гончар, Н.В. Антибиотико- и фагореистентность клинических штаммов кишечной палочки у госпитализированных детей Санкт-Петербурга, больных эшерихиозами / Н.В. Гончар [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2014. — № 9–10. — С. 38–43.
20. Гончар, Н.В. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей / Н.В. Гончар [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 113–118.

References

1. Gorelov, A.V. Evolution of escherichioses in children over 25 years / A.V. Gorelov, A.V. Bondareva // *Epidemiologiya i infektsionny'e bolezni. Aktual'ny'e voprosy*. — 2013. — № 5. — С. 46–50. (In Russian)
2. Cohen MB, Nataro JP, Bernstein DI, Hawkins J, Roberts N, Staat MA. Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(1):54-61.
3. Libenko, V.N. Clinical and epidemiological features of escherichioses in children at the current stage / V.N. Libenko, A.K. Katarbaev, K.K. Mustafina, M.V. Golovenko // *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. — 2016. — № 1. — С. 148–151. (In Russian)
4. Lanata CF, Fisher-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review. *PloS One*. 2013;8(9):e72788.
5. Gun'kova, E.V. Features of hemolytic-uremic syndrome in children of various ages / E.V. Gun'kova, I.V. Zorin, A.A. Vyalkova // *Pediatr*. — 2017. — Т.8, № 5. — С. M103–M104. (In Russian)
6. Gonchar, N.V. Escherichioses in children: problems of diagnosis and treatment / N.V. Gonchar, K.D. Ermolenko, O.I. Klimova, E.A. Martens, Yu.V. Lobzin, S.G. Mardany' // *Medicina e'kstremaal'ny'x situacij*. — 2020. — Т. 22, № 2. — С. 148–156. (In Russian)
7. Gorelov, A.V. Starting therapy for escherichioses in children / A.V. Gorelov, A. V. Bondareva // *Lechenie i profilaktika*. — 2016. — № 4. — С. 69–73. (In Russian)
8. Spellberg B., Bartlett J.G., Gilbert D.N. The future of antibiotics and resistance. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(4):299-302.
9. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance — the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(12):1057-1098.
10. Roth N, Käsböhrer A, Mayrhofer S, Zitz U., Hofacre C., Domig KJ. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poultry science*. 2019;98(4):1791-1804.
11. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Solis RR, Cerón AB, Cortés LRG, Alonso NN, et al. O-serogroups of multi-drug resistant cervicovaginal *Escherichia coli* harboring a battery of virulence genes. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019;25(7):494-497.
12. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2242.
13. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(43):16731-16736.
14. Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice

through an EGFR-dependent mechanism. J Clin Invest. 2011;121(6):2242.

15. Sitnikova, E.A. Study of acute toxicity of nifuroxazide preparations in the form of suspension / E.A. Sitnikova, E.P. Rogozhnikova, S.G. Mardany, V.A. Kisseleva // Toksikologicheskij vestnik. — 2019. — Т. 154, № 1. — С. 29 — 33. (In Russian)

16. Bagateliya S.A. Aspects of Nifuroxazid diarrhea treatment / S.A. Bagateliya, E.A. Sitnikova, N.D. Vojtenkov // Izvestiya GGTU. — 2020. — Vy'pusk 1. — С. 62 — 64. (In Russian)

17. Butorova, L. Maintaining patients with sharp diarrhea at an out-patient and polyclinic stage / L. Butorova, M. Kalashnikova, N. Krajnikova, M. Osadchuk, T. Plavnik, G. Tokmulina // Vrach. — 2015. — № 10. — С. 78 — 84. (In Russian)

18. Balakin, V.D. Comparative price analysis of outpatient treatment of acute bacterial diarrhea with nifuroxazid suspen-

sion drugs / V.D. Balakin, E.A. Sitnikova // Mater. VI Vseross. Nauchno-prakt. konf. «Perspektivy vnedreniya innovacionny'x tehnologij v medicine i farmacii»; GGTU (Orexovo-Zuevo). — 2019. — С. 36-39. (In Russian)

19. Gonchar, N.V. Antibiotic and phagoresistency of clinical strains of E. coli in hospitalized children of St. Petersburg with escherichioses / N.V. Gonchar, I.V. Partina, O.I. Ny'rкова, A.S. Drap // Antibiotiki i ximioterapiya. — 2014. — № 9 — 10. — С. 38 — 43. (In Russian)

20. Gonchar, N.V. Etiological and epidemiological features of combined acute intestinal infections in children / N.V. Gonchar, I.V. Razd'yakonova, N.V. Skripchenko, S.G. Grigor'ev // Zhurnal infektologii. — 2020. — Т. 12. — № 2. — С. 113 — 118. (In Russian)

Авторский коллектив:

Гончар Наталья Васильевна — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-369-32-97, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Марганлы Сейфаддин Гашимович — президент ЗАО «Эколаб», профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин Государственного гуманитарно-технологического университета, профессор кафедры эпидемиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.И. Сеченова, д.м.н.; тел.: +7-909-992-14-94, e-mail: ekolab-president@mail.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-952-371-28-80, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., тел.: +7-921-755-40-35, e-mail: irinarazd@mail.ru

Королева Татьяна Александровна — начальник научно-производственного отдела НПО готовых лекарственных средств ЗАО «Эколаб»; тел.: +7-903-283-41-86, e-mail: ekolab-koroleva.t@mail.ru

Мартенс Эльвира Акрамовна — заведующая лабораторией медицинской микробиологии, врач-бактериолог Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-981-760-84-99, e-mail: eamartens@yandex.ru

Ковалев Валентин Сергеевич — заведующий приемным отделением Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-921-440-37-03, e-mail: valentine@chado.ru

Маклакова Анастасия Егоровна — студентка 6 курса медико-профилактического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-904-649-13-90, e-mail: makanastas@yandex.com