

Результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами: проспективное исследование

О. Г. КИМИРЛОВА, Г. А. ХАРЧЕНКО

Астраханский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

В инфекционной патологии у детей грудного возраста стафилококковая инфекция занимает ведущее место, характеризуется быстрым развитием интоксикации, гнойно-деструктивного процесса с возможностью генерализации инфекции, влияющей на течение и исход заболевания.

Цель исследования — изучить результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита, у детей грудного возраста, с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами.

Методы исследования. Анализировали частоту элиминации стафилококка, продолжительность основных симптомов (лихорадка, диарея, токсикоз с эксикозом) в результате лечения первичного стафилококкового энтероколита (подтвержденного лабораторно) у детей в возрасте от 1 до 12 мес., получавших в стационарных условиях антибактериальные препараты (нифуросазид, азитромицин) или их комбинацию с бактериофагами (стафилококковый, пиобактериофаг). Период учета данных — с января 2017 по декабрь 2020 г.

Результаты исследования. Результаты лечения стафилококкового энтероколита изучены в 4 группах: монотерапия нифуросазидом ($n = 39$) или азитромицином ($n = 40$), комбинация нифуросазид+стафилококковый бактериофаг ($n = 41$) или азитромицин + пиобактериофаг ($n = 38$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям болезни. Элиминация стафилококка на 10–12-е сут. лечения при монотерапии антибактериальными препаратами достигалась у 31–35%, при их комбинации с бактериофагами — у 51–64% пациентов на каждой комбинации ($df = 3, p < 0,05$). На фоне комбинированной терапии симптомы заболевания (диарея, рвота) купировались в 1,4 раза быстрее; число пациентов с лактазной недостаточностью и дисбиозом кишечника снижалось в 1,7–2 раза, при монотерапии антибактериальными препаратами — в 1,3–1,4 раза ($df = 3, p < 0,05$).

Заключение. Лечение первичного стафилококкового энтероколита у детей, включающее антибактериальные препараты и бактериофаги, более эффективно, чем монотерапия антибактериальными препаратами.

Ключевые слова: дети грудного возраста, стафилококковый энтероколит, лечение, нифуросазид, азитромицин, бактериофаги

Results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis in infants with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages: a prospective study

O. G. Kimirlova, G. A. Kharchenko

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia

In infectious pathology in infants, staphylococcal infection occupies a leading place, is characterized by the rapid development of intoxication, a purulent-destructive process with the possibility of generalization of infection, affecting the course and outcome of the disease.

The aim of the study was to study the results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis, in infants, with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages.

Research methods. The frequency of elimination of staphylococcus, the duration of the main symptoms (fever, diarrhea, toxicosis with exicosis) as a result of treatment of primary staphylococcal enterocolitis (confirmed by laboratory) were analyzed in children aged from 1 to 12 months who received inpatient antibacterial drugs (nifuroxazide, azithromycin) or their combination with bacteriophages (staphylococcal, pyobacteriophage). The data accounting period is from January 2017 to December 2020.

The results of the study. The results of treatment of staphylococcal enterocolitis were studied in 4 groups: monotherapy with nifuroxazide ($n = 39$) or azithromycin ($n = 40$), a combination of nifuroxazide+staphylococcal bacteriophage ($n = 41$) or azithromycin + piobacteriophage ($n = 38$). The groups were comparable by gender, age, and clinical manifestations of the disease. Elimination of staphylococcus on the 10th–12th day. treatment with monotherapy with antibacterial drugs was achieved in 31–35%, with their combination with bacteriophages — in 51–64% of patients in each combination ($df = 3, p < 0.05$). Against the background of combined therapy, the symptoms of the disease (diarrhea, vomiting) were stopped 1.2 times faster; the number of patients with lactase deficiency and intestinal dysbiosis decreased by 1.7–2 times, with monotherapy with antibacterial drugs-by 1.3–1.4 times ($df = 3, p < 0.05$).

Conclusion. Treatment of primary staphylococcal enterocolitis in children, including antibacterial drugs and bacteriophages, is more effective than monotherapy with antibacterial drugs.

Keywords: children, staphylococcal enterocolitis, treatment, nifuroxazide, azithromycin, bacteriophages

Для цитирования: О. Г. Кимирилова, Г. А. Харченко. Результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов и их комбинации с бактериофагами: проспективное исследование. Детские инфекции. 2021; 20(3):33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38

For citation: O. G. Kimirlova, G. A. Kharchenko. Results of treatment of primary staphylococcal enterocolitis in infants with the use of antibacterial drugs and their combination with bacteriophages: a prospective study. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(3):33-38. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-33-38

Информация об авторах:

Кимирилова Ольга Геннадьевна (Olga Kimirilova, PhD, Associate Professor), к.м.н., доцент кафедры детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, Olgakim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-2431>

Харченко Геннадий Андреевич (Gennady Kharchenko, MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Астраханского государственного медицинского университета, Kharchenkoga@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7764-0995>

Стафилококковая инфекция занимает ведущее место в инфекционной патологии у детей грудного возраста. Важнейшим патогеном этой группы заболеваний является золотистый стафилококк (*St. aureus*), обладающий в настоящее время полирезистентностью к антибактериальным препаратам [1, 2, 3]. В составе кишечной микрофлоры *St. aureus* определяется у 46% здоровых детей [4]. Клинические варианты стафилококковой инфекции у детей грудного возраста разнообразны (омфалит, пемфигус, везикулостулез, энтериты, энтероколиты, сепсис и др.) [5]. Стафилококковые энтериты и энтероколиты патогенетически подразделяются на 3 вида: первичные, возникающие при попадании возбудителя через рот, с развитием воспалительного процесса в тонком и толстом кишечнике; вторичный — при гематогенном попадании возбудителя в кишечник, с развитием в толстой кишке язвенно-некротического процесса; вторичные — как следствие дисбактериоза кишечника и активации размножения стафилококка, находящегося в кишечнике в норме [6, 7].

Первичный энтерит и энтероколит стафилококковой этиологии чаще встречается у детей в возрасте до 6 месяцев. Заболевание может начинаться остро или постепенно, с вовлечением в воспалительный процесс тонкого и толстого кишечника, в следствие чего присоединяется диарея (энтерит, энтероколит). Без адекватной терапии болезнь прогрессирует и может сопровождаться явлениями токсикоза и дегидратации [5, 6, 7].

По результатам исследований [8, 9, 10] комбинация антибактериальных препаратов с пробиотиками, энтеросорбентами, способствует сокращению продолжительности основных симптомов ОКИ у детей (лихорадка, диарея и др.). В отличие от пробиотиков, обладающих антагонистическим действием в отношении к патогенной флоре, бактериофаг, попадая в очаг воспаления и адсорбируясь на бактериальной клетке приводит к ее гибели, способствует активации фагоцитоза и нейтрофилов, что препятствует прогрессированию воспалительного процесса [11, 12, 13].

Цель исследования: изучить результаты лечения первичного стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с применением антибактериальных препаратов или их комбинации с бактериофагами.

Материалы и методы исследования

В исследовании проанализированы результаты лечения 158 детей, в возрасте от 1 до 12 месяцев, со стафилококковым энтероколитом средней степени тяжести, подтвержденным результатами бактериологического исследования (*S. aureus* в концентрации 10^6 и более в 1 г кала), получавших лечение (антибактериальные препараты или их комбинацию с бактериофагами)

в стационарных условиях ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги» (Астрахань). Основанием для постановки диагноза первичный стафилококковый энтероколит являлись: клинико-эпидемиологические критерии, предложенные Г. А. Тимофеевой и Л. А. Антиповой [6] и результаты бактериологического исследования: многократное выделение *S. aureus*, в концентрации 10^6 и более в 1 г кала, при исключении других энтеробактерий (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии, протей и др.) и вирусной этиологии заболевания. Период учета данных — с января 2017 по декабрь 2020 г. В исследование не включались пациенты с микст-инфекцией (вирусной или бактериальной этиологии).

По результатам анализа проводимого лечения были сформированы 4 группы:

1-я группа ($n = 39$): пациенты получали нифуроксазид из расчета 15 мг/кг массы тела 2 раза/сут. в течение 7–10 сут.;

2-я группа ($n = 41$): нифуроксазид + стафилококковый бактериофаг «бактериофаг 1» за 1 ч до еды: в возрасте до 6 мес. по 5 мл, от 6 до 12 мес. по 10 мл 3 раза/сут., в течение 7–10 сут.;

3-я группа ($n = 40$): азитромицин, во время или после еды: из расчета 10 мг/кг/сут. в течение 7–10 сут.;

4-я группа ($n = 38$): азитромицин + пиобактериофаг «бактериофаг 2» детям в возрасте до 6 мес. по 0,5 мл, от 6 до 12 мес. по 10 мл за 1 час до еды 3 раза/сут. в течение 7–10 сут.

Выбор препаратов (нифуроксазид и азитромицин) основывался на результатах антибиотикограммы при бактериальных кишечных инфекциях у детей, регистрируемых в регионе, чувствительности выделенного штамма стафилококка к антибиотикам, а фагов — к бактериофагу (стафилококковый, пиобактериофаг), с учетом рекомендуемых подходов к лечению кишечных инфекций в современных условиях [8, 9, 12, 31].

Стафилококковый бактериофаг (бактериофаг 1). Содержит в своем составе очищенный фильтрат фаголизатов бактерий рода *Staphylococcus*, вызывающих лизис бактерий.

Пиобактериофаг (бактериофаг 2) поливалентный, очищенный. Содержит в своем составе смесь стерильных фильтратов стафилококков, стрептококков, энтерококков, протей, клебсиелл, синегнойной палочки и кишечных палочек, вызывающих лизис этих бактерий

Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям болезни (лихорадка, диарея, лактазная недостаточность и дисбиоз кишечника).

Исходы исследования: количество больных, у которых после окончания лечения была достигнута элимина-

ция *S. aureus* по результатам бактериологического исследования кала (на 10–12-е сут.); продолжительность основных симптомов стафилококкового энтероколита (лихорадки, диареи, токсикоза с эксикозом), частота дисбиоза кишечника и лактазной недостаточности после окончания лечения, сравнивали в группах детей, получавших антибактериальные препараты (нифуроксазид или азитромицин) или их комбинации с бактериофагами 1 и 2.

Наличие дисбиоза кишечника определяли по результатам исследования кала на микробный пейзаж (критерии: снижение количества бифидо- и/или лактобактерий $<10^6$ КОЕ/г фекалий, повышение количества условно-патогенных бактерий 10^5 КОЕ/г), лактазной недостаточности — по содержанию углеводов в кале (во всех случаях по данным пробы Бенедикта при уровне углеводов $>0,5$ мг% [14]) и/или pH кала 5,5.

У всех пациентов имелось подписанное родителями или законным представителем ребенка информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку данных и их использование в научных целях.

Анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены с указанием среднего арифметического значения \pm значение стандартного отклонения. Сравнение количественных показателей в 4 группах исследования (монотерапия нифуроксазидом, азитромицином), комбинация нифуроксазида со стафилококковым бактериофагом 1; комбинация азитромицина с пиобактериофагом 2) выполнено с применением дисперсионного анализа ANOVA, качественных показателей — с помощью критерия χ^2 -квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Заключение Этического комитета на проведение исследования не запрашивалось.

Результаты и их обсуждение

В возрастной структуре больных, вошедших в исследование, преобладали дети первых 6 месяцев жизни — 104 (66%, табл. 1).

У 88 (56%) детей имелся отягощенный преморбидный фон (недоношенность, ранее перенесенные омфалит, гнойный конъюнктивит, ОКИ и др.) На грудном вскармливании находилось только 32 (20%) ребенка. Госпитализированы в течение 48 часов от начала заболевания — 140 (89%) пациентов. Клиника заболевания отличалась большим полиморфизмом и протекала по типу энтерита у 10 (6%), энтероколита — у 89 (56%), гастроэнтероколита — у 37 (23%), колита — у 8 (5%), гемоколита — у 14 (9%) больных от общего числа больных

Элиминация стафилококка на 10–12 сут. лечения при комбинированной терапии (нифуроксазид + «бактериофаг 1» или азитромицин + «бактериофаг 2») достигнута у 21 (51%) и 24 (64%) пациентов, при монотерапии (нифуроксазид или азитромицин) — у 12 (31%) и 14 (35%) соответственно ($df = 3, p < 0,05$).

Эффективности элиминации стафилококка наблюдалась быстрее при лечении азитромицином и его комбинацией с бактериофагом 2 (табл. 2).

Продолжительность симптомов стафилококкового энтероколита у детей (лихорадки, диареи), у получавших комбинированную терапию, была в 1,2–1,4 раза меньше, чем в группе детей, получавших только антибактериальные препараты (табл. 2). В результате комбинированной терапии к 10–12 сут от начала лечения также произошло существенное (в 1,7–2 раза) снижение числа больных с лактазной недостаточностью, при монотерапии антибактериальными препаратами — в 1,3–1,4 раза ($df = 3, p < 0,05$). К 10–12 сут. от начала лечения доля пациентов с дисбиозом кишечника, получавших комбинированную терапию, уменьшилась в 1,4–1,8 раза, а при монотерапии — в 1,3 раза ($df = 3, p < 0,05$).

Вопросы лечения бактериальных ОКИ у детей сохраняют свою актуальность до настоящего времени в связи с широким распространением этой патологии, увеличением числа тяжелых форм, развитием резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам, увеличением побочных эффектов (развитие антибиотико-ассоциированных диарей) [1, 2, 15]. Назначение

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп детей, получавших лечение по поводу стафилококкового энтероколита ($n = 158$)
Table 1. Comparative characteristics of groups of children treated for staphylococcal enterocolitis ($n = 158$)

Показатели	Группы				P
	1-я, $n = 39$	2-я, $n = 41$	3-я, $n = 40$	4-я, $n = 38$	
Пол (мальчики), абс. (%)	21 (54)	23 (56)	21 (52)	22 (58)	0,898
Возраст, месяцев	$6,9 \pm 1,9$	$6,5 \pm 2,1$	$6,7 \pm 1,8$	$5,9 \pm 2,2$	0,900
Девочки абс., %	18 (46)	18 (44)	19 (48)	16 (42)	0,832
Возраст, месяцы	$6,7 \pm 1,8$	$6,9 \pm 1,7$	$6,5 \pm 2,1$	$6,1 \pm 1,9$	0,896

1-я группа — пациенты, получавшие нифуроксазид; 2-я группа — нифуроксазид + бактериофаг 1; 3-я группа — азитромицин; 4-я группа — азитромицин + бактериофаг 2

Таблица 2. Оценка клинико-лабораторной эффективности лечения стафилококкового энтероколита у детей антибактериальными препаратами (нифураксазид, азитромицин) и их комбинацией с бактериофагами
Table 2. Evaluation of the clinical and laboratory effectiveness of treatment of staphylococcal enterocolitis in children with antibacterial drugs (nifuroxazide, azithromycin) and their combination with bacteriophages

Показатели	Группы				P
	1-я, n = 39	2-я, n = 41	3-я, n = 40	4-я, n = 38	
Продолжительность лихорадки*, сут.	5,1 ± 1,4	4,1 ± 1,2	4,7 ± 0,3	3,8 ± 0,6	0,850
Продолжительность диареи*, сут	4,9 ± 0,7	3,4 ± 0,6	5,1 ± 0,5	3,3 ± 0,8	0,800
Лактазная недостаточность (исходно), абс. (%)	25 (64)	22 (54)	24 (60)	24 (63)	0,820
Лактазная недостаточность (на 10–12-е сут), абс. (%)	18 (46)	13 (32)	17(42)	12 (31)	0,05
Дисбиоз кишечника (исходно), абс. (%)	28 (72)	26 (63)	26 (65)	26 (68)	0,965
Дисбиоз кишечника (на 10–12-е сут), абс. (%)	22 (56)	17 (41)	20 (50)	14 (37)	0,05
Элиминация стафилококка*, сут. у количества больных (в %)	11,6 ± 2,1 12 (31)	10,5 ± 1,9 21 (51)	10,1 ± 1,2 14 (35)	8,5 ± 1,4 24 (64)	0,985 0,05

* — период времени от начала лечения до купирования симптомов на фоне проводимой терапии;
 1-я группа — пациенты, получавшие нифураксазид; 2-я группа — нифураксазид + бактериофаг 1; 3-я группа — азитромицин; 4-я группа — азитромицин + бактериофаг 2

ние антибиотиков при бактериальных ОКИ предполагает воздействие на возбудитель. При адекватной антибактериальной быстрее купируются основные симптомы заболевания (интоксикация, диарея), уменьшаются продолжительность и частота осложнений [8, 16]. В тоже время антибиотики, вызывая гибель микроорганизма, способствуют высвобождению эндотоксина, что может приводить к развитию гемолитико-уремического синдрома, пролонгации бактериовыделения вследствие нарушений нормальной флоры кишечника и иммуносупрессивного действия [13, 17]. При всем многообразии рекомендуемых схем лечения ОКИ у детей [18, 19, 20, 21], их отличия друг от друга заключаются в назначении различных доз препаратов, продолжительности курса, вариативности комбинаций между собой и оценках эффективности лечения.

За последнее десятилетие значительно сократился перечень показаний для назначения антибиотиков при лечении ОКИ у детей. Согласно рекомендациям ВОЗ, антимикробная терапия при инфекционных диареях показана только при следующих нозологических формах: холере, брюшном тифе, шигеллезе и амебиазе [22]. Отечественными показаниями к назначению антимикробной терапии у детей с острыми кишечными инфекциями являются: развитие (угроза развития) генерализованных форм (тифоподобных, септических) заболеваний; тяжелые формы инвазивных диарей, а также среднетяжелые формы инвазивных ОКИ у детей до 2-х лет или из группы риска; появление крови в стуле, как проявление геморрагического колита независимо от тяжести течения заболевания; в случаях легкого течения болезни у детей первого года, находящихся в «группе риска», а также при явлениях гемоколита [23, 24].

В последние годы при лечении бактериальных ОКИ, вызванных УПЭ у детей предпочтение отдают кишечным антисептикам (нифураксазид, нифуразел). Их преимуществом по сравнению с системными антибиотиками являются: возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; отсутствие негативного влияния на нормальную микрофлору кишечника; малая частота развития системных побочных реакций, что установлено в исследованиях [25, 26, 27]. Однако при тяжелых и генерализованных формах кишечных инфекции данная группа препаратов неэффективна и показано использование антибиотиков системного действия (цефалоспоринов) [28]. Известно, что бактериофаги являются эффективным антибактериальным средством при лечении ОКИ. В исследовании Л. Н. Милутиной, Н. В. Воротынцева (1993 г.) [29] установлена более высокая эффективность лечения легких и среднетяжелых форм ОКИ у детей фагами по сравнению с антибиотиками. Преимуществами и отличием бактериофагов по сравнению с антибактериальными препаратами, зубиотиками, является их постоянная адаптация к циркулирующим возбудителям, что обеспечивает их эффективность при лечении ОКИ. Попадая в очаг воспаления, бактериофаги активизируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, и не оказывают супрессивного воздействия на нормальную флору кишечника [12, 30, 31]. Имеются публикации, свидетельствующие о возможности разрушения бактериофагами биопленок, в составе которых микроорганизмы более устойчивы к воздействию защитных сил макроорганизма и проводимой антибактериальной терапии [32, 33]. Проведенное нами исследование позволило установить достоверную эффективность лечения стафилококковых энтероколитов сочетанием анти-

бактериальных препаратов с бактериофагами, по сравнению с монотерапией антибактериальными препаратами, что позволяет избежать повторных курсов антибактериальной терапии и уменьшить частоту побочных эффектов антибиотиков.

Ограничения исследования

В исследование вошли больные среднетяжелыми формами первичного стафилококкового энтероколита. Этот факт ограничивает распространение полученных результатов на все случаи стафилококковых энтероколитов: тяжелые формы, вторичные стафилококковые энтероколиты и микст-инфекции.

Заключение

Комбинированная терапия стафилококкового энтероколита у детей грудного возраста с использованием антибактериальных препаратов (нифураксозид, азитромицин) в сочетании с бактериофагами (стафилококковый, пиобактериофаг) повышает эффективность лечения: увеличивает частоту элиминации стафилококка, сокращает продолжительность клинических симптомов, частоту дисбиоза кишечника и лактазной недостаточности.

Настоящее исследование продемонстрировало, что применение бактериофагов в комплексной терапии стафилококкового энтероколита у детей может рассматриваться в качестве метода лечения, значительно улучшающего его результат.

Литература /References:

1. Анганова Е.В. Антибиотикорезистентность условно-патогенных энтеробактерий, выделенных у детей с острыми кишечными инфекциями. Сибирский мед. журнал (Иркутск). 2012; 7: 98–99. [Anganova E.V. Antibiotic resistance of conditionally pathogenic enterobacteria isolated in children with acute intestinal infections. *Sibirskij med. zhurnal=Siberian Medical Journal*. 2012; 7: 98–99. (In Russ.)]
2. Михайлова Л.В. Лекарственная устойчивость условно-патогенных энтеробактерий возбудителей острых кишечных инфекций. Альманах мировой науки. 2016; 8: 21–22. [Mikhailova L.V. Drug resistance of conditionally pathogenic enterobacteria of pathogens of acute intestinal infections. *Al'manah mirovoj nauki = Almanac of World Science*. 2016; 8:21–22. (In Russ.)]
3. Regine M. Fortunov Evaluation and treatment of community-acquirell *Staphylococcus aureus* infections in term and late-preterm previously healthy neonates. *Pediatrics*. 2007; 120: 937–945.
4. Николаева И.В., Анохин В.А., Айкутдинова И.А. Характеристика кишечной микрофлоры у здоровых детей грудного возраста в Казани. Росс. вестн. неонатол. и педиатрии. 2009; 2:30–34. [Nikolaeva I.V., Anokhin V.A., Aikutdinova I.A. Characteristics of intestinal microflora in healthy infants in Kazan. *Ross. vestn. neonatal. i pediatrii = Ross. westn. neonatol and pediatrics*. 2009; 2:30–34. (In Russ.)]
5. Николаева И.В., Анохин В.А. Стафилококковые инфекции в педиатрии. Практическая медицина. 2010; 40 (1):24–27. [Nikolaeva I.V., Anokhin V.A. Staphylococcal infections in pediatrics. *Prakticheskaya medicina=Practical medicine*. 2010; 40 (1):24–27. (In Russ.)]
6. Тимофеева Г.И., Антипова Л.А. Инфекционные заболевания у детей первого года жизни. М.: Медицина;1985. [Timofeeva G.I., Antipova L.A. *Infectious diseases in children of the first year of life*. M.: Medicine; 1985 (In Russ.)]
7. Манкевич Р.Н., Матуш Л.И., Лагир Г.М. Кампилобактериоз. Стафилококковый энтероколит. Дисбактериоз кишечника у детей. Минск: БГМУ;2020. [Mankevich R. N., Matush L. I., Lagir G. M. *Campylobacteriosis. Staphylococcal enterocolitis. Intestinal dysbiosis in children*. Minsk: BSMU;2020 (In Russ.)]
8. Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н., Учайкин В.Ф. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей в зависимости от типа диареи. Лечение и Профилактика. 2013; 8(4):62–73. [Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Uchaykin V.F. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children, depending on the type of diarrhea. *Lechenie i Profilaktika=Treatment and Prevention*. 2013; 8(4):62–73 (In Russ.)]
9. Руженцева Т.А., Плоскирева А.А., Милутина Л.Н. Горелов А.В. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях. Медицинский Совет. 2016; 1:98–101. [Ruzhentseva T.A., Ploskireva A.A., Milutina L.N. Gorelov A.V. Features of the use of antibacterial therapy in children with acute intestinal infections. *Medicinskij Sovet=Medical advice*. 2016; 1:98–101. (In Russ.)]
10. Мазанкова Л.Н., Корсунский А.А., Продеус А.П., Ардатская М.Д., Перловская С.Г. Совершенствование тактики биоценозсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми кишечными инфекциями. Детские инфекции. 2017; 16(3): 41–49. [Mazankova L.N., Korsunsky A.A., Prodeus A.P., Ardatskaya M.D., Perlovskaya S.G. Improving the tactics of biocenosis-sparing therapy when using antibiotics in children with acute intestinal infections. *Detskie Infekcii=Children's Infections*. 2017; 16(3):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-41-49>]
11. Быков А.С., Быков С.А. Бактериофаги и их клиническое назначение. Фарматека. 2011; 5: 67–72. [Bykov A.S., Bykov S.A. Bacteriophages and their clinical purpose. *Farmateka=Pharmateca*. 2011; 5: 67–72. (In Russ.)]
12. Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Педиатрия. 2014; 2: 36–40. [Bekhtereva M.K., Ivanova V.V. The place of bacteriophages in the treatment of infectious diseases of the gastrointestinal tract. *Pediatriya=Pediatrics*. 2014; 2: 36–40. (In Russ.)]
13. Bielaszewska M., Idelevich E.A., Zbang W. et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(6): 3277–3282.
14. Шрайнер Е.В., Денисов М.Ю. Лактазная недостаточность у детей: современное состояние проблемы. Вестник Новосибирского государственного университета. Биология, клиническая медицина. 2009; 7(4):154–162. [Shriner E.V., Denisov M.Yu. Lactase deficiency in children: the current state of the problem. *Bulletin of the Novosibirsk State University. Biologiya, klinicheskaya medicina=Biological, clinical medicine*. 2009; 7(4):154–162. (In Russ.)]
15. Bruzzese E., Giannattasio A., Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children Version 1. Res. 2018; 7: 193.
16. Захарова И.Н. Есинов А.В., Доронина Е.А., Ловердо Р.Г., Дмитриева Ю.А. Тактика педиатра при лечении острых гастроэнтеритов у детей что нового. Вопросы современной педиатрии. 2013; 17:4:120–125. [Zakharova I.N. Esinov A.V., Doronina E.A., Loverdo R.G., Dmitrieva Yu.A. Pediatrician's tactics in the treatment of acute gas-

- troenteritis in children what's new. *Voprosy sovremennoj pediatrii=Questions of modern pediatrics*. 2013; 17:4:120–125. (In Russ.)
17. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Рук-во для врачей. М.: Изд-во: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2013 г.; ISBN: 978-5-915791-10-6. [Ursova N.I. *Intestinal dysbiosis in childhood: innovations in diagnosis, correction and prevention*. M.: Publishing house: MONIKI named after M. F. Vladimirovsky, 2013; ISBN: 978-5-915791-10-6. (In Russ.)]
 18. Захаренко С.М. Терапия кишечных инфекций в России: рациональная или эмпирическая. *Журн. инфектологии*. 2011; 3(2): 81–96. [Zakharenko S.M. therapy of intestinal infections in Russia: rational or empirical. *Zhurn. Infektologii=Journal of Infectology*. 2011; 3(2): 81–96. (In Russ.)]
 19. Плоскирева А.А. Тактика практического врача при острых кишечных инфекциях у детей. *Фарматека*. 2014; 11:20–27. [Ploskireva A.A. Tactics of a practical doctor in acute intestinal infections in children. *Farmateka=Pharmateca*. 2014; 11:20–27. (In Russ.)]
 20. Печкуров Д.В., Бочкарева Н.М., Гасилина Е.С. Принципы терапии острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. *Фарматека*. 2017; 11:57–62. [Pechkurov D.V., Bochkareva N.M., Gasilina E.S. Principles of therapy of acute intestinal infections in children at the present stage. *Farmateka=Pharmateca*. 2017; 11:57–62. (In Russ.)]
 21. Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Проворова В.В., Васюнин А.В. ОКИ вирусной и бактериальной этиологии у детей: современные возможности диагностики и терапии, роль метабиотиков. *Лечащий Врач*. 2018; 6:33–39. [Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Provorova V.V., Vasyunin A.V. OKI of viral and bacterial etiology in children: modern possibilities of diagnosis and therapy, the role of metabiotics. *Lechashchij Vrach=The Attending Physician*. 2018; 6:33–39. (In Russ.)]
 22. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46(2):81–122.
 23. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей. М.: ЦНИИ Эпидемиологии, 2003. [Gorelov A.V., Milyutin L.N., Usenko D.V. *Treatment of acute intestinal infections in children: a Handbook for physicians*. Moscow: Central research Institute of Epidemiology, 2003. (In Russ.)]
 24. Геппе Н.А., Горелов А.В., Дронов И.А. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей. *Медицинский совет*. 2011; 5:22–26. [Geppe N.A., Gorelov A.V., Dronov I. A. Problems of antibacterial therapy for intestinal infections in children. *Medicinskij sovet=Medical advice*. 2011; 5: 22–26. (In Russ.)]
 25. Горелов А.В., Усенко Д.В., Каджиева Э.П., Ардатская М.Д. Оценка клинической эффективности энтерофурила в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей и его влияния на микробиоценоз кишечника. *Инфекционные болезни*. 2006; 4:79–83. [Gorelov A.V., Usenko D. V., Kadzhieva E. P., Ardatskaya M. D. Evaluation of the clinical efficacy of enterofuril in the complex therapy of acute intestinal infections in children and its effect on intestinal microbiocenosis. *Infectious Diseases*. 2006; 4:79–83. (In Russ.)]
 26. Каджиева Э.Н., Усенко Д.В., Горелов А.В., Ардатская М.Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей. *Фарматека*. 2007; 13:79–82. [Kadzhieva E.N., Usenko D.V., Gorelov A.V., Ardatskaya M.D. Modern nitrofurans in the treatment of intestinal infections in children. *Farmateka=Pharmateca*. 2007; 13:79–82. (In Russ.)]
 27. Tavares L.C., Chiste J.J., Santos M.G., Penna T.C. Synthesis and biological activity of nifuroxazide and analogs. II. *Boll Chim Farm*. 1999, Sep; 138(8):432–436.
 28. Diniz-Santos Daniel R., Silva Luciana R., Silva Nanci. Antibiotics for the Empirical Treatment of Acute Infectious Diarrhea in Children. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 10(3):217–227.
 29. Милютин Л.Н., Воротынцева Н.В. Современная стратегия и тактика этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Антибиотики и химиотерапия*, 1993; 38(1):46–48. [Milyutin L.N., Vorotyntseva N.V. Modern strategy and tactics of etiotropic therapy of acute intestinal infections in children. *Antibiotiki i himioterapiya=Antibiotics and chemotherapy*, 1993; 38(1):46–48. (In Russ.)]
 30. Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги: биология и практическое применение. М.: Научный мир, 2012. [Katter E., Sulakvelidze A. *Bacteriophages: biology and practical application*. Moscow: Nauchny mir, 2012. (In Russ.)]
 31. Толчий Н.В., Топорков А.С. Бактериофаги в лечении острых кишечных инфекций. *Медицинский совет*. 2015; 8:74–81. [Topchiy N.V., Toporkov A.S. Bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections. *Medicinskij sovet=Medical Council*. 2015; 8:74–81. (In Russ.)]
 32. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках. *Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Биология. Экология*, 2012; 5(3):8–16. [Drucker V.V., Gorshkova A.S. Bacteriophages and their functioning in biofilms. *Izv. Irkut. state University. Ser. Biology. Ecology*, 2012; 5(3):8–16. (In Russ.)]
 33. Мирошников К.А., Чертков О.В., Назаров П.А., Месянжинов В.В. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов — перспективные противобактериальные агенты. *Успехи биологической химии*. 2006; 46:65–98. [Miroshnikov K.A., Chertkov O.V., Nazarov P.A., Mesyanzhinov V.V. Peptidoglycanizing enzymes of bacteriophages are promising antibacterial agents. *Uspekhi Biologicheskoy Himii=Advances in biological chemistry*. 2006; 46:65–98. (In Russ.)]

Статья поступила 06.07.2021

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported