

Инфекционные болезни

2018 • том 16 • №2

Научно - практический журнал
Национального научного общества инфекционистов

Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей

А.В.Горелов, С.В.Николаева, Д.В.Усенко, А.А.Плоскирева, Т.А.Руженцова,
Е.В.Михайлова, И.Г.Ситников, Н.Х.Тхакушинова, Е.В.Дондурей, Е.И.Краснова

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей

А.В.Горелов¹, С.В.Николаева¹, Д.В.Усенко¹, А.А.Плоскирева¹, Т.А.Руженцова¹,
Е.В.Михайлова², И.Г.Ситников³, Н.Х.Тхакушинова¹, Е.В.Дондурей⁴, Е.И.Краснова⁵

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация;

³Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация;

⁴Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Цель. Сравнительная оценка эффективности и безопасности антибактериальных препаратов в комплексной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей разного возраста.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 367 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, больных острыми кишечными инфекциями преимущественно бактериальной этиологии. Этиологическая диагностика причины заболевания включала бактериологический, иммуноферментный и молекулярно-генетический методы исследования. В зависимости от проводимой этиотропной терапии дети были случайным образом разделены на 4 группы: группа 1 (202 пациента) получала нифуроксазид (Энтерофурил, АО «Босналек», Босния и Герцеговина); группа 2 (57 детей) – аминогликозиды (амикацин), группа 3 (95 детей) – цефалоспорины (цефтибутен или цефиксим), 4-я группа (13 детей) – налидиксовую кислоту (неграм, невивграмон). Отдельно были выделены пациенты в возрасте до года, которых определили в 3 подгруппы: подгруппа 1 (30 детей) получали суспензию нифуроксазида (Энтерофурил); подгруппа 2 (25 детей) – аминогликозиды (амикацин); подгруппа 3 (38 детей) – цефалоспорины (цефтибутен или цефиксим). Все анализируемые группы были сопоставимы. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ Microsoft Excel.

Результаты. В группе пациентов, в терапии которых применялся нифуроксазид (Энтерофурил), были получены достоверные преимущества по клиническим показателям (купирование интоксикационного ($3,0 \pm 0,1$ сут против $3,4 \pm 0,1$ сут в группе 3, $p < 0,05$), диспептического синдромов (метеоризма: $2,6 \pm 0,1$ сут против $3,1 \pm 0,1$ сут в группах 2 и 3, $p < 0,05$), болей в животе ($2,4 \pm 0,1$ сут против $3,2 \pm 0,1$ сут в группе 3, $p < 0,05$), проявлений дегидратации ($1,4 \pm 0,1$ сут против $1,8 \pm 0,1$ сут в группе 3 и $1,9 \pm 0,1$ сут в группе 4, $p < 0,05$), длительности диареи ($5,8 \pm 0,3$ сут против $6,8 \pm 0,1$ сут в группе 3, $p < 0,05$) и рвоты ($1,8 \pm 0,1$ сут против $2,2 \pm 0,1$ сут в группе 3 и $2,6 \pm 0,4$ сут в группе 4, $p < 0,05$)), а также по фармакоэкономическим показателям (уменьшение длительности пребывания в стационаре ($5,9 \pm 0,2$ сут против $6,2 \pm 0,4$ сут в группе 2 ($p > 0,05$) и $8,2 \pm 0,1$ сут в группе 3 ($p < 0,05$)) и средней стоимости стационарного лечения). У детей до года были получены аналогичные данные: в исследуемой подгруппе 1 быстрее, чем в подгруппе 3, наблюдали купирование симптомов интоксикации ($2,9 \pm 0,1$ сут против $3,5 \pm 0,2$ сут, $p < 0,05$), быстрее исчезала бледность ($2,8 \pm 0,1$ сут против $4,4 \pm 0,6$ сут в подгруппе 2 ($p < 0,05$) и $4,2 \pm 0,4$ сут в подгруппе 3, $p < 0,05$) и нормализовывался стул ($5,7 \pm 0,2$ сут против $6,2 \pm 0,4$ сут в подгруппе 2 ($p > 0,05$) и $7,5 \pm 0,3$ сут в подгруппе 3 ($p < 0,05$)). Достоверная разница имела место в сроках купирования болей в животе ($1,9 \pm 0,1$ сут против $3,3 \pm 0,5$ сут в подгруппе 2 ($p < 0,05$) и $5,0 \pm 0,5$ сут в подгруппе 3, $p < 0,05$) и метеоризма ($2,8 \pm 0,1$ сут в подгруппе 2 ($p > 0,05$) и $5,0 \pm 0,4$ сут в подгруппе 3 ($p < 0,05$)). Отмечалась оптимальная динамика лабораторных показателей уже на 4-е сутки терапии – уменьшение уровня лейкоцитов в периферической крови, меньшая доля пациентов с лимфоцитозом. Получено достоверное уменьшение длительности стационарного лечения в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 3 ($5,9 \pm 0,2$ сут против $8,2 \pm 0,2$ сут, $p < 0,05$), а также средней стоимости стационарного лечения пациентов в рублях по сравнению с подгруппами 2 и 3 ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о клинической эффективности и безопасности при использовании нифуроксазида (Энтерофурил) в комплексной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, нифуроксазид

Для цитирования: Горелов А.В., Николаева С.В., Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Руженцова Т.А., Михайлова Е.В., Ситников И.Г., Тхакушинова Н.Х., Дондурей Е.В., Краснова Е.И. Эффективность применения нифуроксазида при острых кишечных инфекциях бактериальной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(2): 18–26. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26

Для корреспонденции:

Николаева Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А

Телефон: (495) 672-1158

E-mail: nikolaeva008@list.ru

Статья поступила 27.02.2018 г., принята к печати 13.06.2018 г.

For correspondence:

Svetlana V. Nikolaeva, MD, PhD, senior research fellow at the clinical department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare

Address: 3A Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation

Phone: (495) 672-1158

E-mail: nikolaeva008@list.ru

The article was received 27.02.2018, accepted for publication 13.06.2018

The effectiveness of using nifuroxazide in acute intestinal infections of bacterial etiology in children

A.V.Gorelov¹, S.V.Nikolaeva¹, D.V.Usenko¹, A.A.Ploskireva¹, T.A.Ruzhentsova¹,
E.V.Mikhaylova², I.G.Sitnikov³, N.Kh.Tkhakushinova¹, E.A.Dondurey⁴, E.I.Krasnova⁵

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Moscow, Russian Federation;

²V.I.Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation;

³Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation;

⁴A.A.Smorodintsev Research Institute of Influenza, St.Petersburg, Russian Federation;

⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

The objective. A comparative evaluation of the effectiveness and safety of antibacterial preparations in complex therapy of acute intestinal infections (All) of bacterial etiology in children of varied age.

Patients and methods. The study included 367 children aged 1 month to 14 years, who had All of predominantly bacterial etiology. The etiological diagnosis of the causes of All comprised bacteriological, immunoenzyme and molecular-genetic (polymerase chain reaction – PCR) methods. Depending on the administered etiotropic therapy, children were randomised into 4 groups: group 1 (202 patients) received nifuroxazide (Enterofuryl, «Bosnalijek», Bosnia and Genzegovina); group 2 (57 children) – aminoglycosides (amikacin), group 3 (95 children) – cephalosporins (ceftibuten or cefixime), the 4th group (13 children) – nalidixic acid (negram, nevigramon). Patients under one year of age were additionally divided into 3 subgroups: subgroup 1 (30 children) received nifuroxazide suspension (Enterofuryl); subgroup 2 (25 children) – aminoglycosides (amikacin); subgroup 3 (38 children) – cephalosporins (ceftibuten or cefixime). All analysed groups were comparable. Statistical data processing was performed by variational statistic methods with the use of licensed programmes Microsoft Excel.

Results. In the group of patients, whose therapy employed nifuroxazide (Enterofuryl), significant advantages in clinical parameters were obtained (alleviation of intoxication (3.0 ± 0.1 day vs. 3.4 ± 0.1 day in group 3, $p < 0.05$), of dyspeptic syndromes (meteorism: 2.6 ± 0.1 day vs. 3.1 ± 0.1 day in groups 2 and 3, $p < 0.05$), abdominal pains (2.4 ± 0.1 day vs. 3.2 ± 0.1 day in group 3, $p < 0.05$), signs of dehydration (1.4 ± 0.1 day vs. 1.8 ± 0.1 day in group 3 and 1.9 ± 0.1 day in group 4, $p < 0.05$), duration of diarrhoea (5.8 ± 0.3 day vs. 6.8 ± 0.1 day in group 3, $p < 0.05$) and vomiting (1.8 ± 0.1 day vs. 2.2 ± 0.1 day in group 3 and 2.6 ± 0.4 day in group 4, $p < 0.05$), and also in pharmacoeconomic parameters (lesser duration of hospital stay (5.9 ± 0.2 day vs. 6.2 ± 0.4 day in group 2 ($p > 0.05$) and 8.2 ± 0.1 day in group 3 ($p < 0.05$) and average costs of inpatient care). In children under one year of age similar data were obtained: in subgroup 1 intoxication symptoms were alleviated faster than in subgroup 3 (2.9 ± 0.1 day vs. 3.5 ± 0.2 day, $p < 0.05$), paleness disappeared (2.8 ± 0.1 day vs. 4.4 ± 0.6 day in subgroup 2 ($p < 0.05$) and 4.2 ± 0.4 day in subgroup 3, $p < 0.05$) and stool normalised faster (5.7 ± 0.2 day vs. 6.2 ± 0.4 day in subgroup 2 ($p > 0.05$) and 7.5 ± 0.3 day in subgroup 3 ($p < 0.05$). A significant difference was obtained in the terms of alleviation of abdominal pains (1.9 ± 0.1 day vs. 3.3 ± 0.5 day in subgroup 2 ($p < 0.05$) and 5.0 ± 0.5 day in subgroup 3, $p < 0.05$) and meteorism (2.8 ± 0.1 day in subgroup 2 ($p > 0.05$) and 5.0 ± 0.4 day in subgroup 3 ($p < 0.05$)). The optimal dynamics of laboratory parameters was noted as soon as on the 4th day of therapy – lower white blood cell levels in peripheral blood, decreased percentage of patients with lymphocytosis. A significant reduction of the duration of hospital treatment was obtained in subgroup 1 as compared with subgroup 3 (5.9 ± 0.2 day vs. 8.2 ± 0.2 day, $p < 0.05$), and also in the average costs of inpatient care (in rubles) as compared with subgroups 2 and 3 ($p < 0.01$).

Conclusion. The obtained data permit to make a conclusion about clinical effectiveness and safety of using nifuroxazide (Enterofuryl) in complex therapy of All of bacterial etiology in children.

Key words: acute intestinal infections, children, nifuroxazide

For citation: Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Ploskireva A.A., Ruzhentsova T.A., Mikhaylova E.V., Sitnikov I.G., Tkhakushinova N.Kh., Dondurey E.A., Krasnova E.I. The effectiveness of using nifuroxazide in acute intestinal infections of bacterial etiology in children. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2018; 16(2): 18–26. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-18-26

Острые кишечные инфекции (ОКИ) – большая группа заболеваний, характеризующихся поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), симптомами интоксикации и обезвоживания различной степени [1]. ОКИ занимают одну из лидирующих позиций в инфекционной патологии детского возраста и являются частым поводом обращения к врачу-педиатру. В настоящее время среди возбудителей ОКИ преобладают вирусы (рота-, норо-, адено-, астро- и др.), однако роль бактериальных агентов (сальмонелл, шигелл, эшерихий, кампилобактера и др.) в развитии ОКИ до сих пор не потеряла своей актуальности. О бактериальной этиологии диареи можно судить по наличию патологических примесей в стуле (зелени, слизи или крови), что соответствует «инвазивному» типу

диареи. Для диареи вирусной этиологии более характерен обильный водянистый стул – так называемый «секреторный» тип диареи (табл. 1) [2]. Подобное разделение ОКИ позволяет дифференцированно подходить к назначению терапии.

Стартовая терапия ОКИ включает регидратацию, энтеросорбенты и цитомукопротекторы, а также штаммоспецифичные пробиотики [3]. Использование антибактериальных препаратов (АБП) при острых диареях в педиатрической практике должно осуществляться строго по показаниям. Абсолютными показаниями для их назначения являются дизентерия, амебиаз, брюшной тиф, холера. Также АБП у детей необходимо применять при бактериальной («инвазивной») ОКИ, сопровождающейся симптомами колита (в том числе,

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ОКИ бактериальной и вирусной этиологии [2]

Показатель	Бактериальная этиология	Вирусная этиология
Стул	Чаще с примесями слизи, зелени, крови	Обильный, водянистый
Дефекация	Болезненная, тенезмы, ложные позывы	Чаще безболезненная
Боли в животе	Часто сильные, схваткообразные	Умеренные или отсутствует
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево	Лимфоцитоз
Бактериологический анализ кала	Обнаружение возбудителя	Отрицательный
Метод ПЦР	Обнаружение сальмонелл, шигелл, эшерихий, кампилобактера и др.	Обнаружение ротавирусов, норовирусов, аденовирусов, астровирусов, энтеровирусов

геморрагического); при тяжелых и генерализованных формах болезни – независимо от возраста и преморбидного фона детей; при среднетяжелых формах болезни всем детям до 2 лет, а также пациентам из группы риска независимо от возраста. При легких формах ОКИ бактериальной этиологии у детей АБП показаны всем детям из группы риска, при явлениях геморрагического колита – независимо от возраста и преморбидного фона. К группе риска относятся дети с доказанными или предполагаемыми иммунодефицитами (с тяжелой соматической патологией; получающие гормоны или антидепрессанты; часто болеющие, а также дети из домов ребенка, асоциальных семей) [4]. Подобные ограничения к назначению АБП-терапии связаны с ростом лекарственной устойчивости, подавлением антиинфекционной защиты, аллергизирующим и токсическим действием АБП [5] и увеличением доли вирусных диарей в этиологической структуре ОКИ. Необоснованное применение антибиотиков широкого спектра действия может приводить к увеличению сроков выздоровления пациентов (главным образом за счет усугубления дисбиотических нарушений). Фармакоэпидемиологические исследования, выполненные в 2007 и 2011 гг., показывают, что антибиотики (хлорамфеникол, рифампицин, гентамицин, цефалоспорины III поколения и др.) госпитализированным с диареей детям назначались в среднем в 78,8% случаев, независимо от этиологии заболевания, хотя у подавляющего большинства пациентов нет показаний к их применению [6, 7]. Также необходимо учесть факт роста резистентности бактериальных возбудителей ОКИ к многим АБП. По данным Егоровой С.А. (2018), в Российской Федерации доля сальмонелл, устойчивых к 3 и более АБП, достигает 16,7%, при этом среди *S. infantis* – до 85%, а *S. typhimurium* – 46,7%. Напряженной остается ситуация антибиотикорезистентности шигелл – по данным Тагировой З.Г., в республике Дагестан доля штаммов шигелл Флекснера 2А и Флекснера 6, резистентных к фторхинолонам, достигла 40–47%, к рифампицину – 60%, к цефалоспоридам – 38–47% [8].

При назначении антибактериальной (АБ)-терапии ОКИ у детей необходим дифференцированный подход – важно учитывать разделение используемых препаратов на стартовые, альтернативные и препараты резерва. В качестве стартовой терапии острых диарей бактериальной этиологии целесообразно назначать нифуроксазид (Энтерофурил) – противомикробный препарат, который высокоактивен в отношении *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae*, патогенных *Vibrions* и *Vibrio parahaemolyticus*, *Staphylococcus spp.* Препарат оказывает терапевтическое действие исключительно в просвете кишечника и не всасывается в кровоток,

не нарушает равновесие кишечной микробиоты в отличие от большинства известных АБП. Нифуроксазид влияет на патогенную бактериальную клетку путем нарушения ее энергетического обмена, блокируя структурный ген ДНК, угнетая метаболизм пирувата, активность дегидрогеназ, альдолаз и транскетолаз. Действие препарата может быть как бактериостатическим, так и бактерицидным в зависимости от дозы. Как и все нитрофураны, нифуроксазид активизирует фагоцитарную активность лейкоцитов [9]. Эффективность нифуроксазида (Энтерофурил) продемонстрирована в ряде клинических исследований [10–14]. 100 детей в возрасте от года до 13 лет в комплексной терапии ОКИ получали, наряду с регидратацией и энтеросорбентами, нифуроксазид (Энтерофурил). У 45% больных была установлена этиология заболевания: дизентерия – у 15% пациентов, сальмонеллез – у 10%, кампилобактер – у 11%, стафилококк – у 9%. Применение препарата Энтерофурил продемонстрировало высокую эффективность и безопасность для 89% детей [15]. В другом исследовании из 60 детей с ОКИ установить этиологический фактор удалось только в 22 (36,7%) случаях, причем у 16,7% пациентов была выделена *Shigella zonae*, а у 10% – *Salmonella enteritidis*. На фоне терапии нифуроксазидом было отмечено быстрое восстановление аппетита, купирование диарейного и болевого синдрома, рвоты [16]. Безопасность и удобная лекарственная форма (суспензия) Энтерофурила позволяет использовать его у детей старше 1 месяца.

Таким образом, рациональная этиотропная терапия бактериальных ОКИ в настоящее время по-прежнему остается одним из ключевых лечебных мероприятий [17–19].

Цель: сравнительная оценка эффективности и безопасности антибактериальных препаратов в комплексной терапии ОКИ бактериальной этиологии у детей разного возраста.

Пациенты и методы

Результаты работы основаны на данных многоцентрового, сравнительного, проспективного, рандомизированного исследования, в котором приняли участие 367 пациентов, больных ОКИ, находившихся на стационарном лечении в специализированных инфекционных стационарах Москвы, Краснодар, Новосибирск, Санкт-Петербурга, Саратова, Ярославля в 2010–2011 гг. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 1 месяца до 14 лет; «инвазивный» тип ОКИ в форме острого инфекционного гастроэнтероколита, колита, гемоколита или энтероколита; а также продолжительность заболевания на момент госпитализации не более 3 дней.

Оценку степени тяжести и клинических форм ОКИ проводили на основании утвержденного Министерством здравоохранения и социального развития РФ пособия для врачей «Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей» [4].

При поступлении у всех пациентов проводились диагностические мероприятия с целью установления этиологии основного заболевания. Помимо ежедневного клинического наблюдения пациентам были проведены при поступлении и в динамике (на 13–14-й день от начала заболевания, при катамнестическом наблюдении) клинический анализ крови (WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, лейкоцитарная формула), биохимический анализ крови (общий билирубин, АЛТ), показатели кислотно-основного состояния крови (BE, pO₂, pCO₂, pH). У всех использовали бактериологические, иммуноферментные и молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция – ПЦР) методы этиологической диагностики заболевания.

Все дети получали терапию: регидратационные растворы перорально или парентерально, энтеросорбенты, симптоматические средства, проводилась коррекция диеты. В зависимости от проводимой этиотропной терапии дети были рандомизированы методом случайных чисел на 4 группы. Первую группу составили 202 пациента, получавшие в составе комплексной терапии кишечный антисептик нифуроксазид (Энтерофурил, АО «Босналек», Босния и Герцеговина) в возрастной дозе (детям в возрасте от 1 мес до 2,5 лет – по 100 мг 2–3 раза в сутки в виде суспензии; детям старше 2,5 лет – по 200 мг 3 раза в сутки в виде суспензии, детям старше 7 лет – по 200 мг 4 раза в сутки в виде капсул). Вторая группа детей (57 пациентов) получала амикацин (20–30 мг/кг в сутки в 3 приема внутрь), 3-я группа (95 детей) – цефалоспорины (цефтибутен внутрь 9 мг/кг в сутки за 1–2 приема или цефиксим в суспензии по 8 мг/кг однократно или в 2 приема), 4-я группа (13 пациентов) – налидиксовую кислоту (60 мг/кг в сутки в 4 приема внутрь детям старше 3 мес). Отдельно были выделены пациенты в возрасте до года, которых определили в 3 подгруппы: подгруппа 1 (основная, 30 человек) – пациенты получали терапию нифуроксазидом (Энтерофурил, суспензия 200 мг/5 мл) в возрастной дозировке. Дети подгруппы 2 (сравнения, 25 человек) получали терапию аминогликозидным препаратом перорально (амикацин 20-30 мг/кг в сутки в 3 приема внутрь). Дети подгруппы 3 (сравнения, 38 пациентов) получали терапию цефалоспорины (цефтибутен внутрь 9 мг/кг в сутки за 1–2 приема или цефиксим в суспензии по 8 мг/кг однократно или в 2 приема).

Все анализируемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеристике основного заболевания, частоте встречаемости неблагоприятного преморбидного фона, срокам поступления в стационар, тактике проведения базисной терапии. Эффективность терапии ОКИ оценивали по клиническим параметрам (повышение температуры тела, бледность, мраморность и цианоз кожных покровов, вялость, нарушения аппетита, сухость кожных покровов и слизистых оболочек, снижение тургора кожных покровов, рвота, обложенность языка, боли в животе, метеоризм, урчание по ходу кишечника, спазмы кишечника, диарея, частота сердечных сокращений, артериальное давление, звучность тонов серд-

ца), лабораторным (динамика изменения средних показателей гемограммы, биохимического анализа крови (общий билирубин, АЛТ), кислотно-основного состояния крови (BE, pO₂, pCO₂, pH)). Длительность пребывания пациентов в стационаре определялась динамикой клинической картины заболевания. После выписки пациенты наблюдались амбулаторно.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ Microsoft Excel. Определяли процентное выражение ряда данных (%), среднюю арифметическую (*M*), стандартную ошибку (*m*). Для оценки различий между показателями использовали *t*-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Различия считались достоверными при *p* < 0,05, высоко достоверными – при *p* < 0,01, недостоверными при *p* > 0,05.

Исследование проводилось в соответствии с разрешением локальных этических комитетов организаций, включенных в данную работу.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ параметров оценки безопасности нифуроксазида (Энтерофурил) (нежелательные явления, показатели жизнедеятельности, лабораторные показатели) подтверждает безопасность использования препарата у детей, больных ОКИ.

Этиологический фактор был установлен у 45% больных основной и у 42% больных группы сравнения. Среди расшифрованных ОКИ наиболее часто был диагностирован сальмонеллез, вызванный *S. enteridis*.

Длительность основных клинических проявлений ОКИ в группах сравнения представлена в табл. 2.

Длительность лихорадочной реакции в группе 1 и 2 была достоверно меньше, чем в группе 3. Другие симптомы интоксикации (вялость, нарушение аппетита) наблюдались достоверно меньше в группах 1, 2 и 4 по сравнению с группой 3,

Таблица 2. Длительность основных клинических симптомов ОКИ в группах сравнения, сутки (*M* ± *m*)

Параметры сравнения	Группа			
	1 (n = 202)	2 (n = 57)	3 (n = 95)	4 (n = 13)
Лихорадка	2,4 ± 0,1*	2,3 ± 0,1°	2,7 ± 0,1*°	2,6 ± 0,2
Интоксикация	3,0 ± 0,1*	2,7 ± 0,1°	3,4 ± 0,1*°	2,5 ± 0,2*
Вялость	2,5 ± 0,1*	2,4 ± 0,2°	2,8 ± 0,1*°	2,3 ± 0,2*
Нарушения аппетита	2,9 ± 0,1*	2,8 ± 0,2°	3,4 ± 0,1*°	2,6 ± 0,2*
Рвота	1,8 ± 0,1**	1,5 ± 0,1°	2,2 ± 0,1*°	2,6 ± 0,4 ^{а1}
Диарея	5,8 ± 0,3*	5,2 ± 0,4°	6,8 ± 0,1*°	3,9 ± 1,6
Бледность кожных покровов	2,8 ± 0,1**	3,5 ± 0,3°	3,9 ± 0,2*	3,8 ± 0,4 ^а
Сухость кожи	1,4 ± 0,0 ^а	1,4 ± 0,1 ¹	1,5 ± 0,1*	2,0 ± 0,2 ^{а1*}
Сухость слизистых	1,4 ± 0,1**	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,1*	1,9 ± 0,2 ^а
Снижение тургора тканей	1,3 ± 0,0	1,1 ± 0,0°	1,5 ± 0,1°	1,6 ± 0,2 ¹
Обложенность языка	3,5 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,6 ± 0,1
Боли в животе	2,4 ± 0,1*	2,9 ± 0,3	3,2 ± 0,1* ^х	2,5 ± 0,2*
Метеоризм	2,6 ± 0,1**	3,1 ± 0,3 ^{а1}	3,1 ± 0,2* ^х	2,5 ± 0,2 ¹
Урчание по ходу кишечника	3,2 ± 0,1	3,0 ± 0,1°	3,3 ± 0,1°	3,0 ± 0,2

**p* < 0,05 1–2; **p* < 0,05 1–3; °*p* < 0,05 1–4; °°*p* < 0,05 2–3; °°°*p* < 0,05 2–4; °°°°*p* < 0,05 3–4.

а бледность – достоверно реже в группе 1 по сравнению с остальными группами. Достоверные отличия по длительности основного симптома – диареи – были выявлены между группами 1 и 3, 2 и 3. В исследуемой группе 1 длительность рвоты была достоверно меньше по сравнению с группами 3 и 4. В динамике показателей дегидратации (сухость кожных покровов и слизистых, изменение тургора тканей) у пациентов группы 4 отмечалось более длительное восстановление нормальной влажности кожных покровов по сравнению с другими больными. Длительность сухости слизистых оболочек в группе 1 была достоверно меньше, чем у пациентов 4-й группы. Из других клинических проявлений регистрировали диспептический (метеоризм, урчание по ходу кишечника, обложенность языка) и абдоминальный синдромы. У пациентов 1-й и 4-й групп по сравнению с больными группы 3 достоверно меньше была длительность болей в животе, а по сравнению с группами 2 и 3 – метеоризма. Во всех группах эксикоз 1-й степени развивался одинаково часто. В исследуемой группе 1 развитие эксикоза 2-й степени было достоверно у меньшей части пациентов по сравнению с пациентами 3-й и 4-й групп. В группе 4 доля пациентов, у которых отмечался эксикоз 2-й степени, было достоверно больше по сравнению с остальными группами.

Была проведена оценка изменений лабораторных показателей, а именно лейкоцитарной формулы, в группах сравнения. Проводился расчет процента пациентов, у которых отмечалось увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, нейтрофиллез, нейтропения, лимфоцитоз, лимфопения, эозинофилия и моноцитоз – для групп 1, 2 и 3 при первичном обследовании. В группе 4 данный показатель не определялся. Достоверных различий по показателям лейкоцитарной формулы в группах сравнения получено не было. Во всех группах преобладали изменения, характерные для воспалительной реакции.

В проведенном исследовании была изучена динамика изменений в копрограмме при обследовании на 4 ± 1 сутки

Таблица 3. Длительность стационарного лечения в группах сравнения в сутках, средняя стоимость стационарного лечения пациентов в группах сравнения в рублях

Параметры сравнения	Группа			
	1 (n = 202)	2 (n = 57)	3 (n = 95)	4 (n = 13)
Длительность стационарного лечения, сут	5,9 ± 0,2*	6,2 ± 0,4°	8,2 ± 0,1**	–
Стоимость стационарного лечения, руб.	14640 ± 511,6*	15545,5 ± 920,6°	20583,3 ± 570,9**	–

*p < 0,01 группы 1 и 3, °p < 0,01 группы 2 и 3.

исследования. Доля пациентов с воспалительными изменениями в кишечнике в группе 1 была достоверно меньше, чем в других группах (p < 0,05 и p < 0,01 соответственно).

При динамическом наблюдении за пациентами у части из них развитие симптомов характеризовалось наличием периодов снижения их выраженности и периодов ухудшения состояния с увеличением степени проявления симптомов заболевания. Доля пациентов с повторным повышением температуры тела и ухудшением характера стула в группе 1 по сравнению с группой 3 была достоверно меньше (p < 0,05). Достоверных различий между группами 2 и 3 получено не было. В группе 4 данный показатель не регистрировался (рисунок).

В группе 1 (дети, получавшие в комплексной терапии ОКИ нифуроксазид) длительность пребывания в стационаре была достоверно меньше (p < 0,01), чем в группе 3, и недостоверно – по сравнению с группой 2 (табл. 3). В группе 4 расчет данного показателя не проводился в виду отсутствия первичных данных.

При расчете стоимости койко-дня в среднем 2500 рублей на 1 ребенка терапия детей нифуроксазидом представляет наиболее экономически выгодной.

Отдельно была проведена оценка эффективности терапии нифуроксазидом у пациентов в возрасте младше 12 месяцев, что представлено в табл. 4. В подгруппе 1 установить этиологический фактор удалось только в 53,3% случаев, причем у 3,3% пациентов была выделена шигелла Зонне, а у 23,3% – *Salmonella enteritidis*. В подгруппах 2 и 3 этиология заболевания не была установлена у 88 и 71,1% пациентов соответственно. Среди уточненных случаев ОКИ у этих детей был обнаружен шигеллез у 0 и 2,6% и сальмонеллез – у 12 и 10,5% соответственно.

Таблица 4. Длительность основных клинических симптомов ОКИ в группах сравнения среди пациентов младше 12 месяцев, сутки (M ± m)

Параметры сравнения	Подгруппа		
	1 (n = 30)	2 (n = 25)	3 (n = 38)
Лихорадка	2,4 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Интоксикация	2,9 ± 0,1*	2,7 ± 0,2°	3,5 ± 0,2**
Вялость	2,9 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Нарушения аппетита	3,0 ± 0,1	2,6 ± 0,2°	3,4 ± 0,2°
Рвота	1,9 ± 0,1	1,7 ± 0,2°	2,1 ± 0,1°
Диарея	5,7 ± 0,2*	6,2 ± 0,4°	7,5 ± 0,3**
Бледность кожных покровов	2,8 ± 0,1**	4,4 ± 0,6°	4,2 ± 0,4*
Обложенность языка	4,3 ± 0,8	3,5 ± 0,2	3,5 ± 0,2
Боли в животе	1,9 ± 0,1**	3,3 ± 0,5**	5,0 ± 0,5**
Метеоризм	2,8 ± 0,1*	3,3 ± 0,5°	5,0 ± 0,4**
Урчание по ходу кишечника	3,6 ± 0,1	2,7 ± 0,5°	3,8 ± 0,2°

**p < 0,05 1–2; *p < 0,05 1–3; °p < 0,05 2–3.

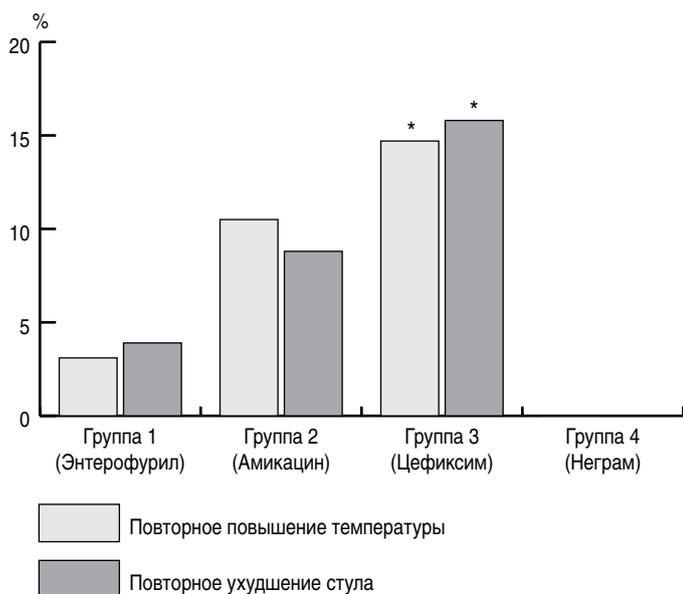


Рисунок. Повторное повышение температуры тела и ухудшения характера стула в сравниваемых группах (в % пациентов от общего числа в группе). *p < 0,05 1–3.

Таблица 5. Длительность стационарного лечения в группах сравнения в сутках, средняя стоимость стационарного лечения пациентов в группах сравнения в рублях

Параметры сравнения	Подгруппа		
	1 (n = 30)	2 (n = 25)	3 (n = 38)
Длительность стационарного лечения, сут	5,9 ± 0,2*	6,0 ± 0,6°	8,2 ± 0,2*°
Стоимость стационарного лечения, руб.	14700 ± 431,1*	15104,2 ± 1591,3°	20500,0 ± 498,5*°

* $p < 0,01$; ° $p < 0,01$.

У детей подгруппы 1 и 2 быстрее, чем в подгруппе 3, наблюдалось купирование симптомов интоксикации, быстрее исчезала бледность и нормализовывался стул. Достоверная разница имела место в сроках купирования болей в животе и метеоризма ($p < 0,05$). Во всех подгруппах эксикоз 1-й степени развивался с одинаковой частотой. В исследуемой подгруппе 1 развитие эксикоза 2-й степени зарегистрировано не было (различия достоверны по сравнению с пациентами других групп ($p < 0,01$)). При оценке изменений лабораторных показателей в подгруппе детей, получавших в качестве стартовой терапии Энтерофурил, были получены достоверные преимущества по следующим показателям – снижение выраженности воспалительной реакции уже на 4-е сутки терапии (уменьшение уровня лейкоцитов в периферической крови), меньшая доля пациентов с лимфоцитозом на 4-е сутки исследования. Оценка отклонений биохимических показателей (общего билирубина и АЛТ) в начале болезни и в период ранней реконвалесценции у пациентов анализируемых подгрупп достоверных различий не показала.

Также был проведен анализ длительности стационарного лечения среди детей младше 12 месяцев в подгруппах сравнения в сутках и средней стоимости стационарного лечения пациентов в рублях (табл. 5).

Получено статистически значимое уменьшение данных показателей в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 3, а также между подгруппами 2 и 3 ($p < 0,01$).

Заключение

Результаты сравнительной оценки эффективности современных АБП, используемых в повседневной клинической практике лечения ОКИ инвазивного генеза, позволили установить достоверные преимущества применения нифуроксазида (Энтерофурил) по основным клиническим и фармакоэкономическим показателям. У пациентов, получавших этот препарат, отмечали уменьшение длительности госпитализации, стоимости курса терапии, тяжести основного заболевания, частоты развития эксикоза 2-й степени, продолжительности лихорадки, симптомов интоксикации, вялости, нарушений аппетита, рвоты, диареи, бледности и сухости кожных покровов, сухости слизистых оболочек, болей в животе, метеоризма, а также частоты повторных повышений температуры тела и ухудшения характера стула. По лабораторным показателям на фоне приема нифуроксазида отмечали: снижение выраженности воспалительной реакции уже на 4-е сутки терапии (количества пациентов в процентах с повышением уровня палочкоядерных нейтрофилов в крови, лейкоцитов в копрограмме), меньший уровень общего билирубина и АЛТ на 4-е и

13-е сутки наблюдения, меньшую долю пациентов с эозинофилией на 13-е сутки исследования.

У детей в возрасте младше 1 года использование суспензии нифуроксазида (Энтерофурил) в качестве препарата первого выбора в терапии «инвазивных» ОКИ наглядно продемонстрировало достоверные преимущества по следующим показателям: длительность госпитализации, стоимость курса терапии, тяжесть основного заболевания, частота развития эксикоза 2-й степени. При применении этого препарата была достоверно меньше, чем при приеме других АБП, продолжительность симптомов интоксикации, диареи, бледности кожных покровов, болей в животе, метеоризма. Помимо этого, отмечали благоприятную динамику антропометрических показателей, снижение выраженности воспалительной реакции уже на 4-е сутки терапии (уменьшение уровня лейкоцитов в периферической крови), меньшую долю пациентов с лимфоцитозом на 4-е сутки исследования.

Анализ параметров оценки безопасности исследуемого препарата (нежелательные явления, показатели жизнедеятельности, лабораторные показатели) подтверждает высокий профиль безопасности препарата Энтерофурил у детей, больных ОКИ. В ходе лечения снижается количество пациентов с проявлениями воспалительных изменений – сдвигом лейкоцитарной формулы влево (увеличением числа палочкоядерных нейтрофилов и нейтрофилеза), а также с лимфопенией.

Финансирование

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Горелов АВ, Захарова ИН. Диарейные заболевания у детей с точки зрения педиатра и инфекциониста. V Всероссийская научно-практическая конференция по детской гастроэнтерологии и нутрициологии. Сателлитный симпозиум компании «Босналек». Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2017;1(11):34-40.
- Руженцова ТА, Плоскирева АА, Горелов АВ, Усенко ДВ. Стартовая терапия острой диареи у детей. Русский медицинский журнал. 2015;14:830-3.
- Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ. Что нужно знать педиатру о диагностике и лечении инфекционных диарей? Фарматека. 2018;2(355):22-6.
- Горелов АВ, Милютин ЛН, Усенко ДВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. М., 2006, 49 с.
- Горбачева ЕВ. Побочные эффекты антимикробных препаратов у детей при острых кишечных инфекциях. Дальневосточный медицинский журнал. 2017;1:55-7.
- Грекова АИ, Жаркова ЛП. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового аналитического исследования). Педиатрическая фармакология. 2007;4(4):16-9.
- Горбачева ЕВ. Фармакоэпидемиологический анализ использования антимикробных препаратов у детей при острых кишечных инфекциях в Дальневосточном регионе. Вестник ВолГМУ. 2011;3(39):109-12.
- Тагирова ЗГ. Особенности течения и исходов шигеллеза при различном преморбидном фоне. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018;1:61-6.

9. Белоусов ЮБ, Шатунов СМ. Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей. М., 2001, 196 с.
10. Каджаева ЭП. Этиологическая структура и вопросы этиотропной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей. Автореф... дисс. канд. мед. наук. М., 2006, 24 с.
11. Солдаткин ПК, Марунич НВ, Грибанова ОВ, Пшеничников СВ. Нифуроксазид в лечении сальмонеллеза у детей. Практическая медицина. 2014; 9(85):196-9.
12. Даминова МН, Ахмедова ШУ, Шерматова ЗА, Даминова КМ, Локтева ЛМ. Антибактериальная терапия при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. Sciences of Europe. 2016;3-1(3):27-9.
13. Ловердо РГ, Штоколов КГ, Поплавская ВВ, Новиков ВА. Стартовая антибактериальная терапия при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009;54(3):59-65.
14. Новокшенов АА, Тихонова ОН, Соколова НВ, Портных ОЮ, Учайкин ВФ. Сравнительная эффективность этиотропной терапии острых кишечных инфекций у детей 5-нитрофуранами. Детские инфекции. 2005;4(1):49-53.
15. Сапожников ВГ, Бурмыкина ГВ, Бурмыкин ВВ. Энтерофурил при лечении острых кишечных инфекций у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008;53(3):73-6.
16. Горелов АВ, Усенко ДВ, Ардатская МД. Биоценозсберегающая эффективность нифуроксазида при острых кишечных инфекциях у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(2):110-4.
17. Горелов АВ. Острые кишечные инфекции у детей. Карманный справочник. М.: Гэотар-медиа, 2016, 137 с.
18. Горелов АВ, Григорович МС. Острые кишечные инфекции у детей: отдаленные исходы, факторы их определяющие. Оптимизация путей реабилитации: монография. М., Киров, 2012, 206 с.
19. Тхакушинова НХ. Острые кишечные инфекции вирусной и сочетанной этиологии у детей: особенности диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Автореф. ... дисс. докт. мед. наук. М., 2017, 48 с.
20. Kadzhaeva EP. Etiologicheskaya struktura i voprosy etiotropnoi terapii ostrykh kishcheynykh infektsii bakterial'noi etiologii u detei. Diss. Moscow, 2006, 24 p. (In Russian).
21. Soldatkin PK, Marunich NA, Gribanova OV, Pshenichnikov SV. Nifuroxazide in treatment of salmonellosis in children. Practical Medicine. 2014;9(85):196-9. (In Russian).
22. Daminova MN, Akhmedova SU, Shermatova ZA, Daminova KM, Lokteva LM. Antibiotic therapy in acute intestinal infections in infants. Sciences of Europe. 2016;3-1(3):27-9. (In Russian).
23. Loverdo RG, Shtokalov KG, Poplavskaya VV, Novikov VA. Starting antibacterial therapy for acute enteric infections in infants. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2009;54(3):59-65. (In Russian).
24. Novokshonov AA, Tihonova ON, Sokolova NV, Portnyh OYU, Uchajkin VF. Sravnitel' naya ehffektivnost' ehhtiotropnoj terapii ostrykh kishcheynykh infektsij u detej 5-nitrofuranamami. Detskie infekcii. 2005;4(1):49-53. (In Russian).
25. Sapozhnikov VG, Burmykina GV, Burmykin VV. Enterophuril in the treatment of acute intestinal infections in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2008;53(3):73-6. (In Russian).
26. Gorelov AV, Usenko DV, Ardatskaya MD. Biocenosis saving efficiency of nifuroxazide during acute enteric infections among children. Current Pediatrics. 2007;6(2):110-4. (In Russian).
27. Gorelov AV. Ostrye kishcheynye infektsii u detei. Moscow: "Geotar-media" Publ., 2016, 137 p. (In Russian).
28. Gorelov AV, Grigorovich MS. Ostrye kishcheynye infektsii u detei: otdalennyye iskhody, faktory ikh opredelyayushchie. Optimizatsiya putei reabilitatsii: monografiya. Moscow, Kirov, 2012, 206 p. (In Russian).
29. Tkhakushinova NK. Ostrye kishcheynye infektsii virusnoi i sochetannoi etiologii u detei: osobennosti diagnosticheskikh i lechebno-profilakticheskikh meropriyatii. Diss. Moscow, 2017, 48 p. (In Russian).

References

Информация о соавторах:

Горелов Александр Васильевич, член-корреспондент РАН, руководитель клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
 Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А
 Телефон: (495) 672-1158
 E-mail: crie@pcr.ru

Усенко Денис Валериевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
 Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д.3А
 Тел. (495) 672-1158
 E-mail: dusenko@rambler.ru

Плоскирева Антонина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
 Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
 Телефон: (499) 672-1158

Руженцова Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
 Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А
 Телефон: (495) 672-1158

Михайлова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н. Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского
 Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112
 Телефон: (8452) 95-1624
 E-mail: evm808@mail.ru

Ситников Иван Германович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета
 Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
 Телефон: (4852) 73-6769

Тхакушинова Нафисет Хусейновна, кандидат медицинских наук, главный врач Специализированной клинической детской инфекционной больницы Краснодар, докторант клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
 Адрес: 111123, Москва, Новогиреевская, 3а
 Телефон: (495) 672-1158

Дондурей Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей научно-исследовательского института гриппа им. А. А. Смородиной
Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17
Телефон: (812) 499-1500

Краснова Елена Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета
Адрес: 630099, Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40, корп. 4
Телефон: (383) 218-1995
E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Information about co-authors:

Aleksandr V. Gorelov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the clinical department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: crie@pcr.ru

Denis V. Usenko, MD, PhD, DSc, leading research fellow at the clinical department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: dusenko@rambler.ru

Antonina A. Ploskireva, MD, PhD, associate professor, senior research fellow at the clinical department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (499) 672-1158

Tatyana A. Ruzhentsova, MD, PhD, senior research fellow at the clinical department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (499) 672-1158

Elena V. Mikhaylova, MD, PhD, DSc, professor, head of the N.R.Ivanov chair of paediatric infectious diseases and polyclinical paediatrics, V.I.Razumovsky Saratov State Medical University
Address: 112 Bol'shaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation
Phone: (8452) 95-1624
E-mail: evm808@mail.ru

Ivan G. Sitnikov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of infectious diseases, epidemiology and children's infections, Yaroslavl State Medical University
Address: 5 Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation
Phone: (4852) 73-6769

Nafiset Kh. Tkhakushinova, MD, PhD, chief physician of the Krasnodar Specialized Clinical Pediatric Infectious Hospital, doctoral student clinical department of infectious pathology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158

Elena A. Dondurey, MD, PhD, senior researcher of the department of respiratory virus infections in children of the A.A.Smorodintseva Influenza Research Institute
Address: 15/17 prof.Popova str., St.Peterburg, 197376, Russian Federation
Phone: (812) 499-1500

Elena I. Krasnova, MD, PhD, DSc, professor, head of the Chair of Infectious Diseases of the Novosibirsk State Medical University
Адрес: 40/4 Semyi Shamshinykh str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation
Phone: (383) 218-1995
E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

На утверждение

ДИАРЕЯ? ЭНТЕРОФУРИЛ® НЕТ ПРИЧИНЫ ДЛЯ РАССТРОЙСТВ!

✓
ДЛЯ ДЕТЕЙ
ОТ 1 МЕСЯЦА*



КАКОЙ БЫ НИ БЫЛА ДИАРЕЯ,
ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА - ИНФЕКЦИЯ**



- ДЕЙСТВУЕТ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ПРИЕМА
- УСТРАНЯЕТ ИНФЕКЦИЮ
- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ

 BOSNALIJEK

*Инструкция по медицинскому применению Энтерофурил суспензия от 05.08.2017 г.

**Kyung Sup Hong and Joo Sung Kim. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea/Ther Adv Gastroenterol, 2011, 4(4), p. 227- 235

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ