

10.21518/2079-701X-2017-4-79-80

В.В. НИКИФОРОВ, д.м.н., профессор, **М.З. ШАХМАРДАНОВ**, д.м.н., профессор, **С.В. БУРОВА**, к.м.н., **Ю.Н. ТОМИЛИН**, к.м.н.
 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ЭВОЛЮЦИЯ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ШИГЕЛЛЕЗОВ

В работе изложена эволюция этиотропного лечения больных шигеллезами. Указаны основные принципы терапии данной патологии. С учетом изменчивости возбудителя обосновано начало применения фторхинолонов с этиотропной целью в 90-х годах прошлого столетия. Показана динамика шигеллезной инфекции в Российской Федерации за последние 15 лет на фоне применения фторхинолонов.

Ключевые слова: шигеллезы, этиотропное лечение, фторхинолоны.

V.V. NIKIFOROV, MD, Prof., **M.Z. SHAKHMARDANOV**, MD, Prof.,
S.V. BUROVA, PhD in Medicine, **U.N. TOMILIN**, PhD in Medicine
 Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov, Moscow

EVOLUTION OF THE ETIOTROPIC TREATMENT OF SHIGELLOSIS

The article tells about the evolution of the etiotropic treatment of patients with shigellosis. The key principles of treatment of the disease are demonstrated. Taking into account the variability of the pathogen, the etiotropic use of fluoroquinolones in the 90s of the 20th century is substantiated. The dynamics of shigella infection in the Russian Federation over the past 15 years against a background of fluoroquinolones is highlighted.

Keywords: shigellosis, etiotropic treatment, fluoroquinolones.

В структуре инфекционной заболеваемости острые кишечные инфекции (ОКИ), к которым относится шигеллез, занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций. Повсеместная распространенность, всеобщая восприимчивость, возможность развития осложнений определяют актуальность вопросов эпидемиологии, диагностики, клинических проявлений и лечения шигеллезов.

В соответствии с эволюцией шигеллезов, а также накоплением новых знаний о патогенезе, клинических проявлениях данной инфекции, появлении новых фармацевтических средств менялись и методы лечения.

Еще в середине 30-х годов отечественными учеными были выдвинуты следующие терапевтические принципы:

- 1) уничтожение возбудителя и удаление его из кишечника больного;
- 2) нейтрализация токсинов;
- 3) предупреждение тяжелых поражений слизистой толстых кишок;
- 4) борьба с поражением вегетативной нервной системы и с его последствиями.

Указанные принципы используются до настоящего времени, что подтверждает их адекватность. Однако пути их реализации были примитивными, что было связано с ограниченными возможностями в лекарственных средствах.

В 50-х годах появление антибиотиков различных групп определило расширение возможностей этиотропной терапии. Наиболее эффективными были признаны

различные комбинации лекарств, основанные на их синергизме. Рациональными считались комбинации: левомицетин и стрептомицин, левомицетин и канамицин, левомицетин и препараты тетрациклинового ряда, стрептомицин и биомицин, стрептомицин и неомицин и т. д. [1]. Как и следовало ожидать, в скором времени наступила резистентность возбудителя к применяемым этиотропным препаратам.

В 70—80 гг. с этиотропной целью в лечении больных шигеллезами широко и эффективно используются нитрофураны (фуразолидон, эрцефурил) 8-оксихинолины (хлорхинольдол, интетрикс) [2].

В конце 80-х гг. XX в. произошло возрастание удельного веса *S. flexneri* 2a в этиологической структуре шигеллезов до 80%. Именно с *S. flexneri* 2a ассоциировались случаи тяжелого течения шигеллезов с развитием таких осложнений, как инфекционно-токсический шок, кишечное кровотечение, паралитическая кишечная непроходимость [3]. В период эпидемического неблагополучия по кишечным инфекциям летальность при тяжелом течении шигеллезов в России, по некоторым сведениям, достигала 10% [4, 5]. Проблема осложнилась сформировавшейся резистентностью возбудителя к большинству из применяемых ранее противобактериальных препаратов при указанной нозологии [6, 7]. Начались упорные поиски препарата, который бы отвечал основным принципам этиотропной терапии шигеллезов, а именно: 1) специфичности действия — препарат должен был при высокой эффективно-

сти воздействия на шигеллы оказывать минимальное влияние на представителей нормальной кишечной микрофлоры; 2) фармакологические факторы — препарат должен был максимально достигать и накапливаться в месте локализации патологического процесса при минимальном резорбтивном действии; 3) препарат мог бы вводиться в оптимальных дозах с оптимальной частотой и наиболее подходящим методом, предполагающим поддержание постоянной концентрации этиотропного вещества в очаге, достаточное для полного и быстрого уничтожения возбудителя.

В 1993—1998 гг. на клинической и лабораторной базах кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии РГМУ (ныне РНИМУ) им. Н.И. Пирогова и в сотрудничестве с лабораторией генетики и вирулентности микроорганизмов НИИ микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (зав. лабораторией — профессор В.М. Бондаренко) были проанализированы микробные карты клинических изолятов шигелл, изучены их факторы патогенности. Было обнаружено присутствие у штаммов шигелл, вызывавших тяжелое течение болезни дополнительной низкомолекулярной плазмиды 2кД, детерминирующей синтез белков инвазии возбудителя. В сыворотке крови 88% больных с тяжелым течением шигеллеза Флекснера уровень поступающих в кровотоки белков инвазии достоверно превышал аналогичный у больных со среднетяжелым и легким течением болезни. Анализ антибиотикочувствительности изолированных от больных штаммов шигелл показал наличие полирезистентности к многим ранее применявшимся в лечении шигеллезов препаратам. К ципрофлоксацину шигеллы проявляли чувствительность в 75% случаев, умеренную резистентность — в 25%.

Сотрудники кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии РГМУ им. Н.И. Пирогова одними из первых предложили в 1996 г. в качестве препарата выбора в лечении тяжелых форм шигеллезов ципрофлоксацин. Была показана высокая клиническая эффективность данного препарата, заключающаяся в сокращении сроков клинических проявлений болезни, отсутствии осложнений на фоне его приема, и санации организма от возбудителя [8]. Накопленный опыт применения ципрофлоксацина в лечении шигеллеза Флекснера был в 2000 г. изложен в методических рекомендациях, утвержденных МЗ РФ и принятых в качестве основополагающих в диагностике и лечении данного заболевания на территории РФ [9]. Результаты применения указанного препарата отразились на заболеваемости населения РФ шигеллезами следующим образом. Так, по официальным данным Роспотребнадзора, с 2000 г. заболеваемость шигеллезами стала неуклонно снижаться: в 2000 г. на 100 тыс. населения 123,5 случая, в 2015 г. — 6,86 случая [10], за первые

10 месяцев 2016 г. — 5,21 случая [11]. По данным ряда российских авторов, удельный вес шигеллез в общей массе ОКИ в настоящее время составляет от 0,2 до 1,2% [12—14].

Таким образом, ципрофлоксацин показал не только высокую клиническую эффективность, но и «санирующее» действие на макроорганизм. Ведь отсутствие хронических бактерионосителей и сокращение сроков реконвалесцентного бактериовыделения при кишечных инфекциях снижает количество источников инфекции, а следовательно, ограничивает первое звено эпидемиологического процесса. Несмотря на более чем 20-летний опыт использования фторхинолонов в лечении шигеллезов, сведений о появлении резистентных к ним штаммов возбудителей нет, что сохраняет их значение как препаратов выбора.



ЛИТЕРАТУРА

- Халфен Ш.С. Затяжные и хронические поносы (хроническая дизентерия). Баку: Изд-во «Азернешр»; 1947. 276 с.
- Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Малеев В.В. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 1997, 4: 4-6.
- Ющук Н.Д., Розенблюм А.Ю., Островский Н.Н., Ефремова Л.В. Клинико-лабораторная характеристика острой дизентерии Флекснера. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 1999, 1: 29-32.
- Романенкова Н.И., Белькова Е.И., Исаева М.С., Додонова Н.И., Шестакова Т.И., Дубоусова А.П. и др. Биологическая характеристика штаммов *Shigella flexneri*, циркулировавших в Санкт-Петербурге в 1992—1994 гг. *Журн. микробиол.*, 1996, 6: 3-6.
- Кожухова Е.А., Андреева Н.В., Беляева Т.В., Иващенко В.Д. Острые кишечные инфекции с летальным исходом у взрослых больных в Санкт-Петербурге: динамика этиологической структуры и характеристика течения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*, 2015, 22(2): 28-31.
- Шувалова Е.П., Осипова Г.И., Кроткова М.Р. Актуальные вопросы дизентерии и дисбактериоза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 1997, 1: 44-47.
- Шульдяков А.А., Рамазанова К.Х. Особенности течения острой дизентерии на фоне хронического алкоголизма и оптимизация этиотропной терапии. *Инфекционные болезни*. 2004; 2 (4): 47-51.
- Шахмарданов М.З., Лучшев В.И., Исаева Н.П., Бондаренко В.М. Лечение тяжелых форм дизентерии. *Клин. медицина*. 1997; (11): 69-71.
- Шахмарданов М.З., Лучшев В.И., Корнилова И.И., Соколова Л.В., Онухова М.П. Шигеллез Флекснера (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации МЗ РФ. М: Изд-во «Гермес-МТК». 2000. 24 с.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2015 г. Доступно с http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — октябрь 2016 г. Доступно с http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7399.
- Бобровицкая А.И., Беломерия Т.А., Данилюк А.Н., Думчева Т.Ю., Ткаченко И.М., Захарова Л.А. и др. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы. *Актуальная инфектология*, 2014, 1(2): 21-27.
- Копачевская К.А., Заварцева Л.И., Молочный В.П. Клинико-этиологическая характеристика острых кишечных инфекций у детей раннего возраста г. Хабаровска. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2016, 3: 41-44.
- Алехина А.В., Юнусова В.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций по данным реанимационного отделения ГУЗ СО «СГКБ №2 им. В.И. Разумовского» г. Саратова. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 2016, 6(5): 624.