

ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:579.842.15]-085.33

Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Бурова С.В., Томилин Ю.Н., Абусуева А.С.

ЭВОЛЮЦИЯ ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ШИГЕЛЛЁЗОВ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1

В работе прослежена эволюция этиотропного лечения больных шигеллёзами и обозначены основные принципы терапии данной патологии. С учётом изменчивости возбудителя обосновано начало использования в 90-х годах прошлого столетия фторхинолонов с этиотропной целью. Показана динамика шигеллёзной инфекции в Российской Федерации за последние 15 лет на фоне их применения.

Ключевые слова: шигеллёзы; этиотропное лечение; фторхинолоны.

Для цитирования: Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Бурова С.В., Томилин Ю.Н., Абусуева А.С. Эволюция этиотропно-го лечения шигеллёзов. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(5): 264-266. DOI: 10.17816/EID41017

Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z., Burova S.V., Tomilin Yu.N., Abusueva A.S.

EVOLUTION OF ETIOTROPIC TREATMENT OF SHIGELLOSES

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityaninova str., Moscow, 117997, Russian Federation

In the work there was followed the evolution of the etiotropic treatment of shigellosis patients and there were outlined main principles of therapy of this pathology. With taking into account the variability of the causative agent, the use of fluoroquinolones with the etiotropic purpose in the 90s of the last century was justified. The dynamics of shigellosis infection in the Russian Federation over the past 15 years is shown against the background of their use.

Key words: shigellosis; etiotropic treatment; fluoroquinolones

For citation: Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z., Burova S.V., Tomilin Yu.N., Abusueva A.S. Evolution of etiotropic treatment of shigelloses. *Epidemiologia i Infektsionnye Bolezni. Epidemiology and infectious diseases (Russian Journal)*. 2017; 22(5): 264-266 (In Russ.). DOI: 10.17816/EID41017

For correspondence: Murad Z. Shakhmardanov, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityaninova str., Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: mur2025@rambler.ru

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement The study had no sponsorship

Received 22.11.2017

Accepted 22.11.2017

В структуре инфекционной заболеваемости острые кишечные инфекции (ОКИ), к которым относятся шигеллёз, занимают второе место (после острых респираторных вирусных инфекций). Всеобщая восприимчивость, повсеместная распространённость, возможность развития осложнений определяют актуальность вопросов эпидемиологии, диагностики, клинических проявлений и терапии шигеллёзов.

В соответствии с эволюцией шигеллёзов, а также накоплением новых знаний о патогенезе, клинических признаках данной патологии, появлении новых фармацевтических средств менялись и методы лечения.

Для корреспонденции: Шахмарданов Мурад Зияудинович, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mur2025@rambler.ru

Ещё в середине 30-х годов XX века отечественными учёными были выдвинуты основные терапевтические принципы:

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

Указанные принципы используются до настоящего времени, что подтверждает их адекватность. Однако пути их реализации были примитивными вследствие ограниченных возможностей в области фармакологии.

В 50-х годах появление антибиотиков различных групп определило расширение потенциала этиотропной терапии. Наиболее эффективными были признаны разнообразные комбинации лекарств,

основанные на их синергизме. Рациональными считались сочетания левомицетина и стрептомицина, левомицетина и канамицина, левомицетина и препаратов тетрациклинового ряда, стрептомицина и биомицина, стрептомицина и неомицина и т. д. [1]. Как и следовало ожидать, в скором времени сформировалась резистентность возбудителя к применяемым этиотропным препаратам.

В 70—80-х годах с этиотропной целью в лечении больных шигеллёзами широко и эффективно использовались нитрофураны (фуразолидон, эрцефурил) и 8-оксихинолины (хлорхинальдол, интетрикс) [2].

В конце 80-х годов произошло возрастание удельного веса *S. flexneri* 2a в этиологической структуре шигеллёзов до 80%. Именно с *S. flexneri* 2a ассоциировались случаи тяжёлого течения заболевания с возникновением таких осложнений, как инфекционно-токсический шок, кишечное кровотечение, паралитическая кишечная непроходимость [3]. В период эпидемического неблагополучия по кишечным инфекциям летальность при тяжёлом течении шигеллёзов в России, по некоторым сведениям, достигала 10% [4, 5]. Проблема осложнилась развившейся резистентностью возбудителя к большинству из применявшихся ранее противобактериальных препаратов при указанной нозологической форме [6, 7]. Начались упорные поиски лекарственного средства, которое бы отвечало основным принципам этиотропной терапии шигеллёзов, обладая следующими свойствами:

1) специфичность действия — минимальное влияние на представителей нормальной кишечной микрофлоры при высокой эффективности воздействия на шигеллы;

2) максимальное достижение и накопление в месте локализации патологического процесса при наименьшем резорбтивном действии (фармакологические факторы);

3) возможность введения в оптимальных дозах и с оптимальной частотой, с помощью наиболее подходящего метода, позволяющего поддерживать в очаге постоянную концентрацию этиотропного вещества, достаточную 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 эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (зав. лабораторией — проф. В.М. Бондаренко) были проанализированы микробные карты клинических изолятов шигелл, изучены их факторы патогенности. Обнаружено присутствие у штаммов шигелл, вызывавших тяжёлое течение заболевания, дополнительной низкомолекулярной плазми-

ды 2 кДа, детерминирующей синтез белков инвазии возбудителя. В сыворотке крови 88% больных с тяжёлым течением шигеллёза Флекснера уровень поступающих в кровоток белков инвазии достоверно превышал аналогичный у пациентов со среднетяжёлым и лёгким течением болезни. Анализ антибиотикочувствительности изолированных от больных штаммов шигелл показал наличие полирезистентности ко многим ранее применявшимся в лечении шигеллёзов препаратам. При этом к ципрофлоксацину шигеллы в 75% случаев проявляли чувствительность, в 25% случаев — умеренную резистентность.

Сотрудники кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии РГМУ им. Н.И. Пирогова одними из первых предложили в 1996 г. ципрофлоксацин в качестве препарата выбора для терапии тяжёлых форм шигеллёзов. Была показана его значительная клиническая эффективность, заключающаяся в сокращении сроков клинических проявлений заболевания, отсутствии осложнений на фоне приёма, а также в санации организма от возбудителя [8]. Накопленный опыт использования ципрофлоксацина при шигеллёзе Флекснера был в 2000 г. изложен в методических рекомендациях, утверждённых Минздравом РФ и принятых как основополагающие в диагностике и лечении этой патологии на территории России [9]. Результаты применения указанного лекарственного средства отразились на заболеваемости населения РФ шигеллёзами следующим образом: по официальным данным Роспотребнадзора, с 2000 г. она стала неуклонно снижаться. Так, в 2000 г. на 100 тыс. населения отмечено 123,5 случая, в 2015 г. — 6,86 случая [10], за первые 10 мес 2016 г. — 5,21 случая [11]. Согласно ряду российских авторов, удельный вес шигеллёзов в общей массе ОКИ в настоящее время составляет от 0,2 до 1,2% [12—14].

Таким образом, ципрофлоксацин продемонстрировал не только высокую клиническую эффективность, но и «санирующее» действие на макроорганизм. 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 шигеллёзов, сведений о появлении резистентных к ним штаммов возбудителей не имеется, что определяет их значение как препаратов выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Халфен Ш.С. *Затяжные и хронические поносы (хроническая дизентерия)*. Баку; Изд-во «Азернешр»; 1947.
2. Бродов Л.Е., Юшук Н.Д., Малеев В.В. Диагностика и лече-

- ние 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. *Журнал микробиологии*. 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. *Учёные 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—7.
 - 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 тяжёлых форм дизентерии. *Клиническая медицина*. 1997; (11): 69—71.
 - Шахмарданов М.З., Лучшев В.И., Корнилова И.И., Соколова Л.В., Онухова М.П. *Шигеллёз Флекснера (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации МЗ РФ*. М: Изд-во «Гермес-МТК»; 2000.
 - Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь—декабрь 2015 г.* Доступно с http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525
 - Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь—октябрь 2016 г.* Доступно с http://rospotrebnadzor.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—7.
 - 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—4.
 - 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.
 - Romanenkova N.I., Bel'kova E.I., Isaeva M.S., Dodonova N.I., Shestakova T.I., Dubousova A.P. et al. Biological characteristics of *Shigella flexneri* strains, circulating in Saint-Petersburg in 1992—1994. *Zhurnal mikrobiologii*. 1996; (6): 3—6. (in Russian)
 - Kozhuhova E.A., Andreeva N.V., Belyaeva T.V., Ivashchenko V.D. Biological characteristics of *Shigella flexneri* strains, circulating in Saint-Petersburg in 1992—1994. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2015; 22(2): 28—31. (in Russian)
 - Shuvalova E.P., Osipova G.I., Krotkova M.R. Current issues of dysentery and dysbiosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 1997; (1): 44—7. (in Russian)
 - Shul'dyakov A.A., Ramazanova K.H. Peculiarities of acute dysentery on the background of chronic alcoholism and optimization of etiotropic therapy. *Infeksionnye bolezni*. 2004; 2(4): 47—51. (in Russian)
 - Shahmardanov M.Z., Luchshev V.I., Isaeva N.P., Bondarenko V.M. The treatment of severe dysentery. *Klinicheskaya meditsina*. 1997; (11): 69—71. (in Russian)
 - Shahmardanov M.Z., Luchshev V.I., Kornilova I.I., Sokolova L.V., Onuhova M.P. *Shigellosis flexneri (clinic, diagnostics, treatment). Methodical recommendations of MH RF. [Shigellez Fleksnera (klinika, diagnostika, lechenie). Metodicheskie rekomendatsii MZ RF]*. Moscow; Publishing house «Germes-MTK»; 2000. (in Russian)
 - Infectious morbidity in Russian Federation for January—December 2015.* Accessible from http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525. [Infeksionnaya zaboлеваemost' v Rossiyskoy Federatsii za yanvar'—dekabr' 2015g. Dostupno s http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525].
 - Infectious morbidity in Russian Federation for January—October 2016.* Available from http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7399. [Infeksionnaya zaboлеваemost' v Rossiyskoy Federatsii za yanvar'—oktyabr' 2016 g.] Available from http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7399.
 - Bobrovitskaya A.I., Belomeriya T.A., Danilyuk A.N., Dumcheva T.Yu., Tkachenko I.M., Zaharova L.A. et al. Pressing questions of sharp enteroides the last years. *Aktual'naya infektologiya*. 2014; 1(2): 21—7. (in Russian)
 - Kopachevskaya K.A., Zavarceva L.I., Molochnyy V.P. Clinical and etiological characteristics of sharp enteroides for the children of early age Khabarovsk.. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2016; (3): 41—4. (in Russian)
 - Alekhina A.V., Yunusova V.V. Clinical features of sharp enteroides from data of reanimation separation of SGCH № 2 the name of V.I. Razumovskiy. Saratov. *Bulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2016; 6(5): 624. (in Russian)

Поступила 22.11.2017

Принята в печать 22.11.2017

REFERENCES

- Halfen Sh.S. *Prolonged and chronic diarrhea (chronic dysentery). [Zatyazhnye i khronicheskie ponosy (Khronicheskaya dizenteriya)]*. Baku: Izdatelstvo «Azerneshr»; 1947. (in Russian)
- Brodov L.E., Jushhuk N.D., Maleev V.V. Diagnosis and treatment of acute intestinal infections. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 1997; (4): 4—6. (in Russian)
- Yushhuk N.D., Rozenblyum A.Yu., Ostrovskiy N.N., Efremova L.V. Clinical and laboratory characteristics of acute dysentery flexneri. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 1999; (1): 29—32. (in Russian)

Сведения об авторах:

Никифоров Владимир Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Бурова Светлана Васильевна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Томилин Юрий Николаевич**, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Абусева Аида Сагадулаевна**, канд. мед. наук, докторант каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.