

На правах рукописи

ИВАНОВ Алексей Сергеевич

**ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ШИГЕЛЛЕЗОВ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2004

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, профессор Страчунский Леонид Соломонович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор Акимкин Василий Геннадьевич

Доктор медицинских наук, доцент Ушкалова Елена Андреевна

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Волгоградский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится “ ____ ” _____ 2004 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 Смоленской государственной медицинской академии (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан “ ____ » _____ 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Яйленко А. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Диарейные заболевания широко распространены в мире и ежегодно приводят к смерти почти 4 млн. человек (M.J.G. Farthing, 2000). Одним из ведущих кишечных инфекций по прежнему остается шигеллез, который является причиной смерти около 1,1 млн. пациентов ежегодно, более двух третей из которых - это дети до 10 лет (M.M. Navia et al., 1996, K.L. Kotloff et al., 1999). В целом, в мире ежегодно регистрируется почти 165 млн. случаев шигеллезом, причем в 70% случаев заболевают дети младше 5 лет (K.L. Kotloff et al., 1999). В развитых странах заболеваемость шигеллезом составляет несколько случаев, иногда, за счет эпидемических вспышек, до 10-13 на 100 000 населения (M.L. Replogle et al., 2000, L.A. Lee et al., 1991, G.T. Keush et al., 1991). В России заболеваемость шигеллезами, несмотря на явную тенденцию к снижению, остается на высоком уровне, составив 55,7 случая на 100 тыс. населения в 2002 г. (ФЦ ГСЭН МЗ РФ, 2003).

Выбор препаратов для антибактериальной терапии может осуществляться на основе различных параметров: токсичности, стоимости, удобства применения у пациента. Однако, наиболее важным критерием являются фармакодинамические характеристики антибиотиков, описывающие их действие на микроорганизмы, а также изменение их активности в зависимости от механизмов резистентности (W.A. Craig et al., 1998, J.W. Mouton, 2002). Изучение этих характеристик является основой для прогнозирования клинического эффекта антибиотиков и используется не только для назначения антибиотика у конкретного пациента, но и для обоснования эмпирической антибактериальной терапии (L.K. Pickering et al., 1998).

Цель исследования

Разработать рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии шигеллезом исходя из фармакодинамических параметров антибиотиков и анализа рекомендаций последних лет.

Задачи исследования.

1. Определить видовую структуру возбудителей шигеллезом в западных регионах России.
2. Оценить фармакодинамическую активность антибактериальных препаратов в отношении превалирующих видов шигелл.
3. Установить характер полирезистентности у различных видов шигелл.
4. Охарактеризовать территориальные различия в резистентности шигелл.

5. Выявить изменения резистентности шигелл в период роста заболеваемости шигеллезами.

6. Оценить соответствие рекомендаций по лечению шигеллезов современному уровню антибиотикорезистентности шигелл.

Научная новизна исследования

Впервые:

- проведено многоцентровое исследование видовой структуры возбудителей шигеллезов и их чувствительности к антибактериальным препаратам в западных регионах России с использованием современной стандартизированной методологии;
- установлены закономерности изменения резистентности шигелл в период эпидемического подъема заболеваемости шигеллезами;
- показано, что применение ампициллина, ко-тримоксазола, тетрациклинов, хлорамфеникола для антибактериальной терапии шигеллезов в России необоснованно с фармакодинамической точки зрения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Традиционно рекомендуемые антимикробные препараты - ампициллин, ко-тримоксазол, тетрациклины и хлорамфеникол характеризуются низкой фармакодинамической активностью в отношении *S. flexneri* и *S. sonnei*, циркулирующих в западных регионах России.

2. Современный уровень резистентности шигелл к антимикробным препаратам требует пересмотра существующих рекомендаций по антибактериальной терапии шигеллезов.

Внедрение результатов работы в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе инфекционных клиник г. Смоленска и Смоленской области и микробиологической лаборатории Центра госсанэпиднадзора по Смоленской области. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами и врачами на кафедре клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии (СГМА), на семинарах Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Материалы диссертации, использованы при подготовке методического пособия для врачей по антибактериальной терапии шигеллезов у детей, утвержденные Минздравом РФ.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на научно-практической конференции регионального отделения МАКМАХ «Современные аспекты этиологии, эпидемиологии, клиники, антибиотикорезистентности, антибактериальной терапии шигеллезов (Смоленск, 2002); 3 Европейском конгрессе по химиотерапии (Мадрид, Испания, 2000); VII Международной конференции по клинической фармакологии и терапии и IV Конгрессе европейских ассоциаций по клинической фармакологии и терапии (СРТ-2000) (Флоренция, Италия, 2000); 40 Межнаучной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии (Торонто, Канада, 2000); на конференции Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) "Антибиотики и антибиотикорезистентность на пороге XXI века" (Москва, 2001); на юбилейной научно-практической конференции «Инфекционные и паразитарные болезни в современном обществе. Клинико-лабораторное обеспечение инфектологии», посвященной 80-летию образования кафедры инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова (Москва, 2003).

По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, из них 2 - в зарубежной печати.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 174 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов и обсуждения полученных данных, заключения, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 31 рисунком. Список литературы состоит из 233 источников, из них 49 отечественных и 184 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Изучение фармакодинамических параметров было проведено путем определения чувствительности шигелл методом серийных разведений в агаре к 9 антибактериальным препаратам: ампициллину (А), ампициллину/сульбактаму (АМS), цефотаксиму (СТХ), налидиксовой кислоте (NAL), ципрофлоксацину (СIP), норфлоксацину (NOR), ко-тримоксазолу (SXT), тетрациклину (TET), хлорамфениколу (СНL).

В работе были использованы клинические штаммы *Shigella* spp., выделенные в 1998-2000 гг. из фекалий пациентов, поступивших в инфекционные клиники Брянска, Москвы (Клиника инфекционных болезней РГМУ), Санкт-Петербурга

(НИИ детских инфекций) и Смоленска (Клиника инфекционных болезней МЛПУ «КБ №1», Центральные районные больницы), с клиническими признаками «инвазивной» диареи. Из Брянска и Смоленской области штаммы поступали централизованно, через Центры госсанэпиднадзора соответствующих территориальных субъектов. Не включались в исследование повторные культуры микроорганизмов и штаммы от пациентов из установленных эпидемических очагов.

Штаммы были идентифицированы до вида в местных лабораториях, после чего направлялись в центральную лабораторию на базе Центра госсанэпиднадзора по Смоленской области, где формировался банк исследуемых штаммов. Штаммы хранили в 30% бульоне с глицерином и добавлением крови при -70°C . Реидентификация включала подтверждение вида и серологического типа *Shigella* spp. с помощью типовых и групповых специфических антисывороток (С.-Петербургский НИИ вакцин и сывороток, Россия) в реакции слайд-агглютинации на предметных стеклах.

Определение чувствительности методом серийных разведений в агаре с использованием среды Мюллера-Хинтон (BBL, США) и интерпретация результатов определения чувствительности проводились в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США, 2001 г.). Контроль качества определения чувствительности к антибиотикам осуществлялся с использованием контрольных штаммов *E. coli* ATCC[®] 25922 и *E. coli* ATCC[®] 35218.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel для Windows 98 и прикладного пакета SAS (версия 6.12.). Первичной переменной, полученной в ходе определения чувствительности исследуемых штаммов, была минимальная подавляющая концентрация (МПК), за которую принималась наименьшая концентрация антибиотика (в твердой питательной среде), при которой отсутствовал видимый рост микроорганизмов, в соответствующей точке инокуляции штамма.

Содержанием описательной статистики было определение частот и процентов для следующих качественных показателей: структура исследованных возбудителей, частота чувствительных/умереннорезистентных/резистентных штаммов к каждому из антибиотиков, частота феномена полирезистентности, структура фенотипов резистентности, которые определялись для общей выборки и выборки по центрам и по видам выделенных микроорганизмов. При анализе качественных показателей резистентности умереннорезистентные штаммы относили к группе ре-

зистентных. Относительные величины показателей резистентности оценивались в точном тесте распределения Фишера, с расчетом двустороннего критерия Фишера (р). Уровнем значимости различий в данных тестах был принят 0,05.

Анализ отечественных рекомендаций по лечению шигеллезов

В анализ были включены материалы, опубликованные в 1997-2003 гг. в монографиях, сборниках, периодической печати и Интернете, затрагивавшие вопрос антибактериальной терапии шигеллезов. Проводили ручной и автоматизированный поиск в русскоязычном секторе Интернет (www.yandex.ru и www.google.com).

Для представления результатов поиска была разработана специальная таблица, в соответствии со структурой которой однотипные данные из различных источников группировались с указанием года издания, авторов, источника, возрастного контингента пациентов и рекомендуемых схем и препаратов для эмпирической антибактериальной терапии шигеллезов.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемые микроорганизмы. За период с 1998 по 2000 гг. было собрано 454 фекальные культуры, выделенные у пациентов с клиническими симптомами шигеллеза при поступлении в лечебные учреждения. 38,8% штаммов (176) относились к виду *S. flexneri* и 61,2% штаммов (278) - к виду *S. sonnei* (табл. 1). Основное количество штаммов – 84,4% (383) - было собрано в 1999-2000 гг., однако соотношение видов шигелл претерпело определенные изменения в сравнении с 1998 г. В этот период *S. flexneri* составляли 57,7% в структуре выборки, тогда как в 1999-2000 гг. из 383 штаммов 64,8% были *S. sonnei*.

Увеличение количества выделяемых штаммов шигелл в период наивысшего эпидемического подъема заболеваемости шигеллезами в 1999-2000 гг. сопровождалось увеличением доли *S. sonnei* в структуре возбудителей.

Среди *S. flexneri* в 85,8% случаев выделялись штаммы, относившиеся по своим серологическим свойствам к типу 2a, и значительно реже встречались шигеллы серотипа 3a (8,0%) (табл. 2). Штаммы, относящиеся к редко встречающимся серологическим типам, составили суммарно в структуре 6,1%. Отдельные, редкие серологические типы были выявлены при увеличении количества выделяемых штаммов в 1999-2000 гг. более чем в 5 раз, при этом абсолютное количество штаммов *S. flexneri* в указанный период увеличилось более чем в 3 раза (табл. 1, 2).

Таблица 1. Видовая структура выделенных штаммов шигелл, n (%)

Вид	Структура	1998 г.	1999-2000 гг.
<i>S. flexneri</i>	176 (38,8)	41 (57,7)	135 (35,2)
<i>S. sonnei</i>	278 (61,2)	30 (42,3)	248 (64,8)
Всего	454 (100)	71 (15,6)	383 (84,4)

В структуре анализируемой выборки штаммы из Смоленска, Брянска, Санкт-Петербурга и Москвы составили, соответственно, 61,9%, 17,2%, 11% и 9,9% (табл. 3). Из 278 штаммов *S. sonnei* наибольшее количество поступило в коллекцию из Смоленского региона и Брянска (69,1 и 23%, соответственно). Среди 176 штаммов *S. flexneri* более половины (50,6%) были выделены в Смоленском регионе.

Таблица 2. Распространенность серологических типов *S. flexneri*, n (%)

Серотип	Количество штаммов		
	1998 г.	1999-2000 гг.	1998-2000 гг.
2a	41 (100,0)	110 (81,5)	151 (85,8)
3a	0 (-)	14 (10,4)	14 (8,0)
3	0 (-)	2 (1,5)	2 (1,1)
1b	0 (-)	2 (1,5)	2 (1,1)
4a	0 (-)	2 (1,5)	2 (1,1)
6	0 (-)	2 (1,5)	2 (1,1)
Прочие	0 (-)	3 (2,2)	3 (1,7)
Всего	41 (23,3)	135 (76,7)	176 (100,0)

Фармакодинамическая активность антибиотиков. Из 176 протестированных штаммов *S. flexneri* большинство было устойчиво к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, хлорамфениколу, тетрациклину и ко-тримоксазолу: 96,1%, 95,5%, 95,5%, 98,3% и 92,1%, соответственно (табл. 4).

Все штаммы были чувствительны к цефотаксиму, ципрофлоксацину и норфлоксацину, один штамм оказался резистентным к налидиксовой кислоте.

Большинство штаммов *S. sonnei* было резистентно к ко-тримоксазолу и тетрациклину – 91,4 и 83,5%, соответственно. Резистентность шигелл этого вида к хлорамфениколу, ампициллину и ампициллину/сульбактаму была значительно ниже, составив 42,8, 26,6 и 25,2%, соответственно. *S. sonnei* были полностью чувствительны к цефотаксиму, налидиксовой кислоте и фторхинолонам.

Таблица 3. Происхождение исследуемых микроорганизмов, n (%)

Центр	<i>S. sonnei</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>Shigella spp.</i>
Брянск	64 (23)	14 (8)	78 (17,2)
Москва	1 (0,3)	44 (25)	45 (9,9)
Санкт-Петербург	21 (7,6)	29 (16,5)	50 (11)
Смоленск	192 (69,1)	89 (50,6)	281 (61,9)
Всего	278 (61,2)	176 (38,8)	454 (100,0)

Резистентность двух видов шигелл к антибиотикам характеризовалась значимыми различиями. Уровень резистентности *S. flexneri* и *S. sonnei* к ампициллину и ампициллину/сульбактаму различался более чем в 3 раза ($p < 0,05$). Разница в резистентности к хлорамфениколу и тетрациклину была менее значительна, но также статистически значима ($p < 0,05$).

Таблица 4. Резистентность к антибиотикам *S. flexneri* и *S. sonnei*, n (%)

Антибиотик	<i>S. flexneri</i> (176)	<i>S. sonnei</i> (278)	p
Ампициллин	169 (96,1)	74 (26,6)	<0,05
Ампициллин/сульбактам	168 (95,5)	70 (25,2)	<0,05
Цефотаксим	0 (-)	0 (-)	-
Налидиксовая кислота	1 (-)	0 (-)	-
Норфлоксацин	0 (-)	0 (-)	-
Ципрофлоксацин	0 (-)	0 (-)	-
Хлорамфеникол	168 (95,5)	119 (42,8)	<0,05
Тетрациклин	173 (98,3)	232 (83,5)	<0,05
Ко-тримоксазол	162 (92,1)	254 (91,4)	НЗ*

* НЗ – не значимо;

Полученные результаты показали, что уровни резистентности ко всем антибиотикам колебались в зависимости от вида шигелл. Если более 95% штаммов *S. flexneri* были резистентны к аминопенициллинам (ампициллин, ампициллин/сульбактам), тетрациклину, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу, то у *S. sonnei* доля резистентных к этим препаратам штаммов оказалась достоверно ниже.

Таким образом, *S. sonnei* были в целом менее резистентны к антимикробным препаратам, за исключением ко-тримоксазола, но резистентность к отдельным препаратам значительно колебалась. Клиническое значение данного факта, однако, не велико, поскольку в клинических условиях обычно требуется назначение эмпирической антибактериальной терапии еще до идентификации возбудителя.

Эпидемические колебания антимикробной резистентности. Чувствительность *S. flexneri* к исследуемым препаратам не изменилась в период эпидемического подъема заболеваемости шигеллезами (табл. 5).

Таблица 5. Колебания резистентности шигелл *S. flexneri* и *S. sonnei*, n (%)

Антибиотик	1998 г.		1999-2000 гг.		p	
	<i>S. flexneri</i> , n=41	<i>S. sonnei</i> , n=30	<i>S. flexneri</i> , n=135	<i>S. sonnei</i> , n=248	<i>S. flexneri</i>	<i>S. sonnei</i>
Ампициллин	39 (95,1)	2 (6,7)	130 (96,3)	72 (29,0)	H3*	<0,01
Ампициллин/ сульбактам	39 (95,1)	0 (-)	129 (95,6)	70 (28,2)	H3	-
Цефотаксим	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-	-
Налидиксовая к-та	0 (-)	0 (-)	1 (-)	0 (-)	-	-
Норфлоксацин	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-	-
Ципрофлоксацин	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-	-
Хлорамфеникол	40 (97,6)	22 (73,3)	128 (94,8)	97 (39,1)	H3	<0,001
Тетрациклин	40 (97,6)	28 (93,3)	133 (98,5)	204 (82,3)	H3	H3
Ко-тримоксазол	40 (97,6)	29 (96,7)	122 (90,4)	225 (90,7)	H3	H3

* H3 – не значимы;

В период роста заболеваемости шигеллезами в 1999-2000 гг., сопровождавшегося повышением роли *S. sonnei*, был установлен значимый прирост резистентности этого вида к аминопенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным. В этот период выявлено также достоверное снижение резистентности *S. sonnei* к хлорамфениколу.

Фенотипы резистентности шигелл. Около половины исследуемых штаммов – 43,8% - характеризовались фенотипом А, AMS, SXT, CHL, TET, причем в 75,4% случаев это были *S. flexneri*. Фенотипы SXT, TET и SXT, CHL, TET были выявлены в значительно меньшем числе случаев – у 20 и 14,3% штаммов. 95,6% штаммов с фенотипом SXT, TET и 98,5% - с фенотипом SXT, CHL, TET относились к *S. sonnei*. Прочие фенотипические разновидности встречались значительно реже, не превышая в структуре 7,3%.

Доминирующим у *S. flexneri* являлся фенотип А, AMS, SXT, CHL, TET (85,2%). Со значительно меньшей частотой встречался фенотип А, AMS, CHL, TET (7,4%) и некоторые другие (рис. 1).

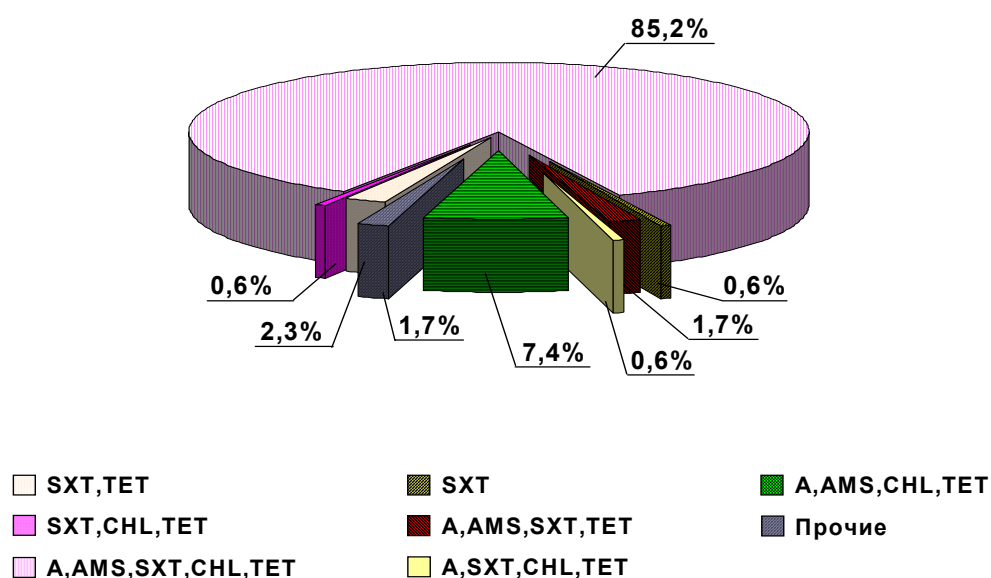


Рис. 1. Фенотипы резистентности *S. flexneri* (n=176)

Для *S. sonnei* было характерно существенно большее разнообразие фенотипических разновидностей по резистентности к антибиотикам (рис. 2). Более чем у 31% штаммов был установлен фенотип SXT, TET; у 23% - фенотип SXT, CHL, TET и лишь у 17,6% - A, AMS, SXT, CHL, TET. Прочие фенотипы выявлялись редко.

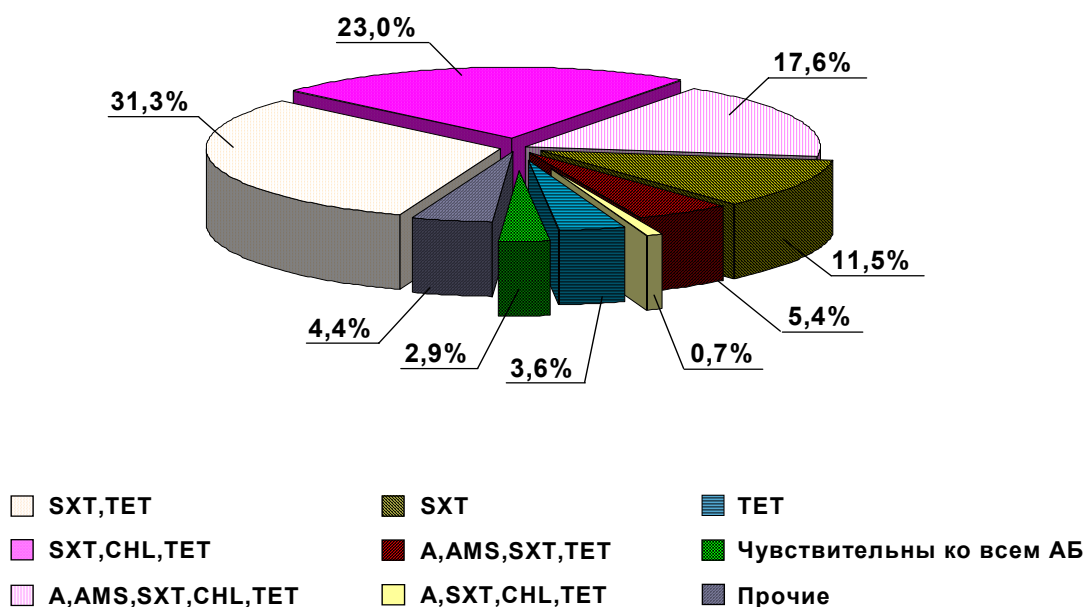


Рис. 2. Фенотипы резистентности *S. sonnei* (n=278)

Некоторые штаммы *S. sonnei* были чувствительны ко всем исследуемым

препаратам (2,9%).

Полирезистентность. Более 96% штаммов *S. flexneri* были одновременно резистентны к четырем и более антибиотикам (полирезистентность) (рис. 3). Напротив, среди *S. sonnei* полирезистентность была менее распространена и отмечалась только у 23,7% штаммов ($p < 0,001$). Следовательно, *S. sonnei* действительно являлись менее резистентным к антибактериальным препаратам видом, в отличие от *S. flexneri*.

Региональные особенности резистентности шигелл. Как следует из таблицы 6, большинство штаммов *S. flexneri*, выделенных в Брянске, было резистентно к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, тетрациклину, ко-тримоксазолу и хлорамфениколу. В то же время, *S. sonnei*, выделенные в этом центре, были высоко резистентны только к тетрациклину (62,5%) и ко-тримоксазолу (75%) (табл. 7).

Все штаммы *S. flexneri*, выделенные в Москве, оказались резистентными к тетрациклину и ко-тримоксазолу и более 93% - к ампициллину, ампициллину/сульбактаму и хлорамфениколу (табл. 6).

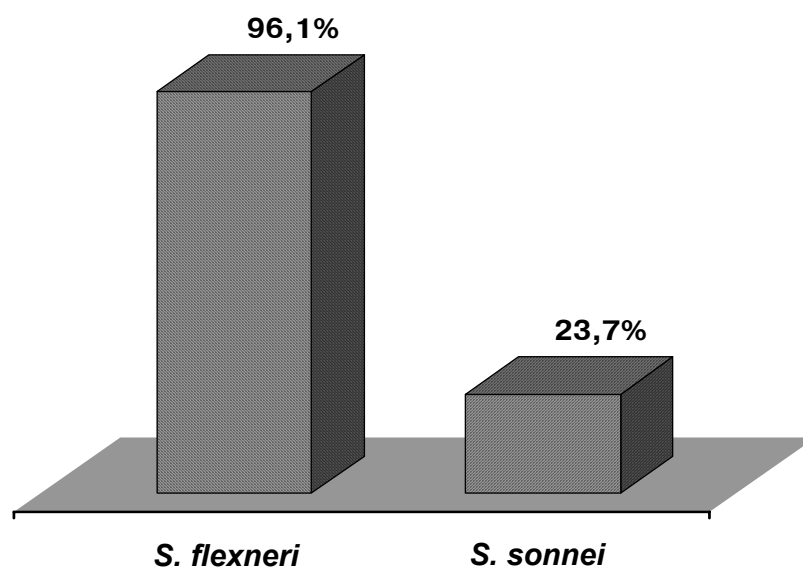


Рис. 3. Полирезистентность среди *Shigella* spp. в западных регионах России, %

Резистентность *S. flexneri* в Санкт-Петербурге к протестированным антибиотикам колебалась от 65,5% для ко-тримоксазола до 100% для аминопенициллинов хлорамфеникола и тетрациклина. Среди *S. sonnei* наивысший уровень резистентности отмечался только к ко-тримоксазолу (95,2%) (табл. 6, 7).

Более 93% штаммов *S. flexneri* из Смоленска были резистентны к ампицил-

лину, ампициллину/сульбактаму, тетрациклину, ко-тримоксазолу и хлорамфениколу. Среди штаммов *S. sonnei*, выделенных в этом центре, лишь треть была резистентна к аминопенициллинам, но практически все были нечувствительны к ко-тримоксазолу (более 96%).

Таблица 6. Сравнительная частота резистентности *S. flexneri* в западных регионах России, n (%)

Антибиотик	Брянск (14)	Москва (44)	С.-Петербург (29)	Смоленск (89)	p
Ампициллин	14 (100,0)	42 (95,5)	28 (96,6)	85 (95,5)	НЗ*
Ампициллин/сульбактам	13 (92,9)	41 (93,2)	29 (100,0)	85 (95,5)	НЗ
Цефотаксим	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Налидиксовая к-та	0 (-)	1 (-)	0 (-)	0 (-)	
Норфлоксацин	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Ципрофлоксацин	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Хлорамфеникол	14 (100,0)	42 (95,5)	29 (100,0)	83 (93,3)	НЗ
Тетрациклин	13 (92,9)	44 (100,0)	29 (100,0)	87 (97,8)	НЗ
Ко-тримоксазол	13 (92,9)	44 (100,0)	19 (65,5)	86 (96,6)	<0,00001

* НЗ – не значимо;

Ни в одном из центров не было выделено *S. sonnei*, устойчивых к цефотаксиму и хинолонам.

Таблица 7. Сравнительная частота резистентности *S. sonnei* в западных регионах России, n (%)

Антибиотик	Брянск (64)	С.-Петербург (21)	Смоленск (192)	p
Ампициллин	7 (10,9)	8 (38,1)	59 (30,7)	0,0021
Ампициллин/сульбактам	6 (9,4)	7 (33,3)	57 (29,7)	0,0016
Цефотаксим	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Налидиксовая к-та	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Норфлоксацин	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Ципрофлоксацин	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-
Хлорамфеникол	17 (26,6)	14 (66,7)	88 (45,8)	0,0018
Тетрациклин	40 (62,5)	14 (66,7)	177 (92,2)	<0,05
Ко-тримоксазол	48 (75,0)	20 (95,2)	185 (96,4)	<0,05

Таким образом, во всех центрах *S. flexneri* характеризовались высоким уровнем резистентности к антибиотикам (исключая цефотаксим и хинолоны), но досто-

верно более низким к ко-тримоксазолу в С.-Петербурге ($p < 0,00001$) (табл. 6).

Различия в резистентности *S. sonnei* к ампициллину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу и тетрациклинам по центрам были статистически значимы ($p < 0,05$) (табл. 7).

От 62% штаммов *S. flexneri* в С.-Петербурге до 93% - в Москве являлись носителями фенотипа резистентности А, АМС, SXT, CHL, TET. Другие фенотипы выявлялись в незначительном числе случаев, за исключением А, АМС, CHL, TET, который встречался почти у 35% штаммов из С.-Петербурга (табл. 8).

У *S. sonnei* из разных центров доминировали различные фенотипы резистентности (табл. 9). Так, если большая часть *S. sonnei*, выделенных в Брянске, характеризовалась фенотипом SXT, CHL, TET (21,9%), то в С.-Петербурге практически одинаково часто обнаруживались фенотипы А, АМС, SXT, CHL, TET (33,3%) и SXT, CHL, TET (28,6%), а в Смоленске доминировали штаммы с фенотипом SXT, TET (39,1%). Лишь единичные штаммы из Брянска и Смоленска были чувствительны ко всем исследуемым препаратам.

Таким образом, *S. flexneri* в большинстве случаев были устойчивы одновременно к пяти препаратам (аминопенициллины, хлорамфеникол, тетрациклины и ко-тримоксазол), тогда как *S. sonnei* отличались разнообразием фенотипических вариантов, каждый из которых встречался значительно менее часто.

Таблица 8. Фенотипы резистентности *S. flexneri* в западных регионах России, n (%)

Фенотип	Брянск (14)	Москва (44)	С.-Петербург (29)	Смоленск (89)
А, АМС, SXT, CHL, TET	13 (92,9)	41 (93,2)	18 (62,1)	78 (87,6)
А, АМС, CHL, TET	-	-	10 (34,5)	3 (3,4)
А, АМС, SXT, TET	-	-	-	3 (3,4)
А, АМС, SXT, CHL	-	-	-	1 (1,1)
А, SXT, CHL, TET	-	1 (2,3)	-	-
АМС, SXT, CHL, TET	-	-	1 (3,4)	-
SXT, CHL, TET	-	-	-	1 (1,1)
SXT, TET	-	2 (4,5)	-	2 (2,3)
А, CHL	1 (7,1)	-	-	-
SXT	-	-	-	1 (1,1)

Самый неблагоприятный с точки зрения резистентности фенотип А, АМС, SXT, CHL, TET встречался у *S. sonnei* в два раза реже, чем у *S. flexneri*. Однако, еще более половины штаммов *S. sonnei* имели фенотипы резистентности SXT,

CHL, TET и SXT. Поэтому, *S. sonnei* характеризовались высоким уровнем резистентности к ко-тримоксазолу (85%).

Таблица 9. Фенотипы резистентности *S. sonnei* в западных регионах России, n (%)

Фенотип	Брянск (64)	С.-Петербург (21)	Смоленск (192)
A, AMS, SXT, CHL, TET	2 (3,1)	7 (33,3)	40 (20,8)
A, AMS, SXT, TET	4 (6,3)	-	11 (5,7)
A, SXT, CHL, TET	-	-	2 (1,1)
A, AMS, TET	-	-	1 (0,5)
A, AMS, SXT	-	-	2 (1,1)
A, SXT, TET	-	-	1 (0,5)
AMS, SXT, TET	-	-	1 (0,5)
SXT, CHL, TET	14 (21,9)	6 (28,5)	44 (22,8)
A, SXT	1 (1,6)	-	-
CHL, TET	-	-	2 (1,1)
SXT, CHL	1 (1,6)	1 (4,8)	-
SXT, TET	10 (15,6)	1 (4,8)	75 (39,1)
A	-	1 (4,8)	-
SXT	16 (25)	5 (23,8)	11 (5,7)
TET	10 (15,6)	-	-
Чувствительны ко всем	6 (9,3)	-	2 (1,1)

Частота выделения полирезистентных штаммов *S. flexneri* была одинаковой по центрам, колеблясь от 92,9% в Брянске до 100% в С.-Петербурге. Полирезистентность *S. sonnei* оказалась более редким явлением (табл. 9). Чаще всего такие штаммы выделялись в С.-Петербурге (33,3%), тогда как в Брянске их было только 9,4% ($p=0,0036$).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали высокую полирезистентность *S. flexneri* во всех регионах, а также значимые различия этого признака у *S. sonnei* в западных регионах России.

Анализ рекомендаций по антибактериальной терапии шигеллезов

В ходе анализа было оценено 29 отечественных и переведенных с иностранных языков источников, содержащих рекомендации по антибактериальной терапии шигеллезов. В 7 (24%) источниках антимикробные препараты для терапии шигеллезов рекомендовались с учетом локальных данных по чувствительности, в

18 (62,1%) - независимо от тяжести заболевания.

Наиболее часто для терапии шигеллезов рекомендовались препараты, к которым в настоящем исследовании была выявлена высокая резистентность шигелл: ампициллин - в 15 (52%), ко-тримоксазол - в 12 (41%), тетрациклин - в 9 (31%) и хлорамфеникол - в 6 (21%) источниках (рис. 4). Только в 9 (31%) рекомендациях фторхинолоны рассматривались как препараты выбора, а еще в 14 (48%) им отводилась роль препаратов резерва или компонента комбинированной терапии.

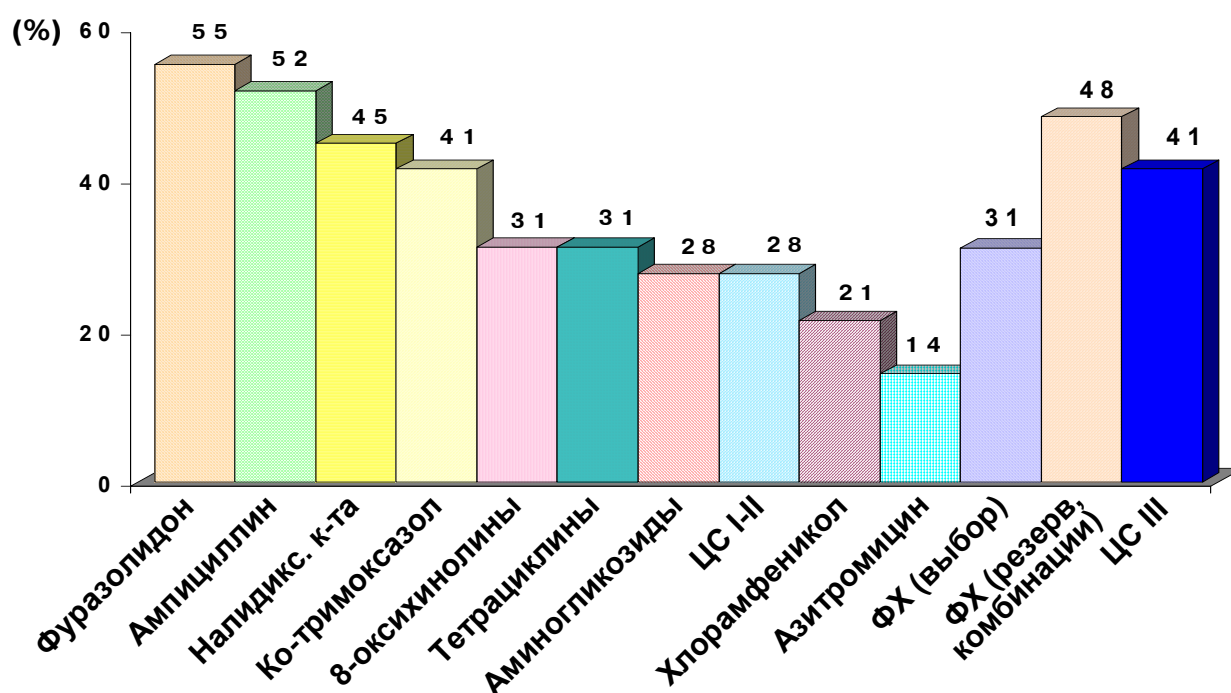


Рис. 4. Антимикробные препараты, рекомендуемые в литературе для терапии шигеллезов, %

В 14 источниках (48%) в качестве препаратов «стартовой» терапии легких и среднетяжелых форм шигеллезов рекомендовались так называемые «кишечные антисептики» (нитрофураны, оксихинолины, интетрикс, полимиксин М) – препараты с недоказанной эффективностью при шигеллезах, низкой биодоступностью и неблагоприятным профилем безопасности. К большинству из этих препаратов невозможно определить чувствительность микрофлоры, ввиду отсутствия соответствующих методик.

В 8 (28%) источниках рекомендовались аминогликозиды. Однако, назначение аминогликозидов при шигеллезах неоправдано, поскольку они малоэффективны при инвазивной диарее, так как не способны предупреждать внутриклеточное распространение возбудителя при любом пути введения. Это относится и к цефа-

лоспоринам I-II поколений, которые упоминались в 8 (28%) источниках. Между тем, их эффективность при шигеллезах не доказана и применение их по данному показанию ошибочно.

Таким образом, доступные практически врачам рекомендации по антибактериальной терапии шигеллезов не соответствуют современному состоянию антибиотикорезистентности в России и нуждаются в существенном пересмотре.

Выводы

1. В западных регионах России ведущим возбудителем шигеллезов является *S. flexneri*, серологический тип 2a, тогда как в периоды эпидемиологического подъема заболеваемости возрастает значение *S. sonnei*.
2. Природная чувствительность к антимикробным препаратам отмечается только у 3% *S. sonnei* и ни у одного из штаммов *S. flexneri*.
3. Наибольшей фармакодинамической активностью в отношении шигелл обладают налидиксовая кислота, фторхинолоны и цефалоспорины III поколения.
4. У *S. flexneri* наиболее распространена резистентность к ампициллину (96%), ко-тримоксазолу (92%), тетрациклинам (98%), хлорамфениколу (95%), а у *S. sonnei* к ко-тримоксазолу (91%), тетрациклину (83%), и хлорамфениколу (43%).
5. Резистентность *S. flexneri* к ко-тримоксазолу (66%) в С.-Петербурге, *S. sonnei* к ампициллину (11%) и хлорамфениколу (27%) в Брянске достоверно ниже, чем в других западных регионах России.
6. В период эпидемического подъема заболеваемости шигеллезом, связанного с *S. sonnei*, происходит нарастание их резистентности к ампициллину.
7. Полирезистентность в значительно большей степени характерна для *S. flexneri* (96%), чем для *S. sonnei* (24%).
8. Более половины опубликованных в литературе рекомендаций не учитывают уровень резистентности шигелл в России.

Практические рекомендации

1. Следует исключить ампициллин, ко-тримоксазол, тетрациклины и хлорамфеникол из рекомендаций по эмпирической терапии шигеллезов, ввиду их низкой фармакодинамической активности.
2. При разработке протоколов эмпирической терапии, составлении лекарственных формуляров следует учитывать региональные данные по резистентности шигелл.

3. Препаратами выбора для терапии шигеллезов у взрослых являются фторхинолоны, у детей - цефалоспорины III поколения, налидиксовая кислота и, в избранных случаях, норфлоксацин.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Антимикробная резистентность шигелл в Смоленской области в 1998–1999 годах // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2000. – Т. 2. - № 2. - С. 65-69. (Соавт. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Суворов М.М.).
2. Influence of antibiotic resistance on the choice of antibacterials for the therapy of shigellosis // The joint meeting of VII World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics IUPHAR – Division of Clinical Pharmacology & 4th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics – EACPT (CPT-2000). Florence (Italy), 2000. – P. 256. (Co-authors: Krechikova O.I., Suvorov M.M., Sukhorukova M.V., Stratchounski L.S.).
3. High Prevalence of Resistance in *Shigellae* in European Part of Russia // 40th Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto (Canada), 2000. – P. 94. (Co-authors: Stratchounski L.S., Kretchikova O.I., Sukhorukova M.V., Dekhnitch A.V.).
4. Мониторинг антибиотикорезистентности шигелл в России // Юбилейная научно-практическая конференция, посв. 80-летию образования кафедры инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова «Инфекционные и паразитарные болезни в современном обществе. Клинико-лабораторное обеспечение инфектологии», тезисы докладов. Москва, 2003. - С. 86. (Соавт. Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Аксенова Г.В., Шахмарданов М.З., Кветная А.С., Страчунский Л.С.).