

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ: ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РОССИИ И В МИРЕ

Святогорова Е.Д.¹, Мусин М.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Мусин Махмуд Асядуллоевич, ассистент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644010, г. Омск, ул. Лазо, 2, infectology_omsk@mail.ru

Резюме

Острые кишечные инфекции (ОКИ) играют большую роль в заболеваемости и смертности населения, особенно среди детей. В терапии бактериальных кишечных инфекций большое значение имеет антибиотикотерапия, однако в настоящее время увеличивается перечень антибиотиков, к которым развивается антибиотикорезистентность возбудителей. В обзоре литературы представлены данные о чувствительности основных бактерий, возбудителей кишечных инфекций к наиболее часто применяемым во врачебной практике антибактериальным препаратам. Выявлено снижение чувствительности наиболее распространенных в России и в мире возбудителей ОКИ к фторхинолонам, ко-тримоксазолу, нитрофуранам и рифампицину.

Ключевые слова: шигеллёз, сальмонеллёз, кампилобактериоз, антибиотикорезистентность, антибиотикотерапия.

По данным исследования глобального бремени болезней за 2017 год, острые кишечные инфекции (ОКИ), или диарейные болезни, занимают пятое место в перечне ведущих причин ранней смерти [34]. Заболеваемость ОКИ в России в 2019 году составила более 780 тысяч человек, причем заболевания с установленной этиологией составили 37,1 % от общего числа. По данным того же года, наиболее распространенными на территории России ОКИ являются норовирусная инфекция (37,91 случаев на 100 тыс. населения), ротавирусная инфекция (70,26 случаев на 100 тыс. населения), сальмонеллёз (24,22 случаев на 100 тыс. населения), шигеллёз (4,59 случаев на 100 тыс. населения) и кампилобактериоз (2,50 случаев на 100 тыс. населения) [12]. В 2017 году летальность в результате ОКИ составляла более 1,57 миллиона человек в мире, ведущими причинами являлись ротавирусная инфекция, шигеллёз и холера [31]. По данным за 2015 год, ОКИ являются второй ведущей причиной смерти у детей в возрасте до 5 лет (после пневмонии): ежегодно в мире 800 тыс. случаев кишечных инфекций у детей приводят к летальному исходу из-за дегидратации, развивающейся как результат диареи и рвоты [13, 15, 32]. Помимо регидратации (патогенетической терапии, направленной на ликвидацию дегидратации), важную роль в терапии ОКИ играет этиотропная терапия, в частности антибиотикотерапия при бактериальных инфекциях, так как она снижает длительность и выраженность диареи, продолжительность бактериовыделения и риск формирования бактерионосительства. В последнее время в результате бесконтрольного приема антибиотиков возросла устойчивость бактерий ко многим из них, что обуславливает необходимость определения чувствительности возбудителей ОКИ к наиболее распространенным антибактериальным препаратам, а также выбор иных средств для этиотропной терапии в случае выявления резистентности этих возбудителей [3, 5, 13].

Применение антибиотиков в случае бактериальных кишечных инфекций оказывает большое влияние на снижение длительности клинических проявлений, уменьшение воспаления и ускорение регенерации слизистой оболочки кишечника. Однако повсеместное беспорядочное назначение антибактериальных препаратов, в том числе в случае кишечных инфекций, опасно, так как способствует появлению и прогрессированию лекарственной устойчивости возбудителей [5, 23, 37]. Она может возникать за счет снижения поступления антибактериального препарата в бактериальную клетку, «отток» препарата из клетки через клеточные «откачивающие насосы», гидролиза антибиотиков и мутации тех структур клетки, на которые направлено действие антибиотика [28]. Кроме того, назначение эмпирической стартовой антибактериальной терапии абсолютно всем пациентам с признаками кишечной инфекции не оправданно, в том числе из-за большой доли вирусов в качестве возбудителей кишечных инфекций [37]. Поэтому согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО), антибактериальная терапия при ОКИ назначается в следующих случаях:

- тяжелые и среднетяжелые формы инвазивных ОКИ (шигеллёз, амёбиаз),
- детям в возрасте до года при инвазивных ОКИ вне зависимости от степени тяжести,
- дизентерия, холера, иерсиниоз, брюшной тиф,
- генерализованные формы ОКИ,
- развитие вторичных бактериальных осложнений,
- гемоколиты,
- ОКИ сочетанной вирусно-бактериальной этиологии,
- иммунодефицитные состояния пациентов.

Помимо этого, назначение антибиотиков показано при отсутствии положительной

динамики в условиях адекватно проводимой регидратационной терапии в сочетании с приемом энтеросорбентов на протяжении 2-3 дней [9, 11, 22].

При ОКИ широко назначаются следующие антибактериальные препараты: макролиды (азитромицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), тетрациклины (доксициклин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефиксим), ко-тримоксазол, аминогликозиды, нитрофураны и рифампицин [5, 9, 22].

В настоящее время чувствительность возбудителей кишечных инфекций к антибактериальным препаратам варьирует в различных регионах, что влияет на схемы лечения. Так, исследования, проведенные в США, выявили, что в настоящий момент препаратом первой линии при диарейных болезнях должен быть азитромицин в связи с возрастанием устойчивости бактерий к фторхинолонам и ко-тримоксазолу [41]. В частности, использование фторхинолонов не рекомендовано в регионах с широким распространением кампилобактерий, так как они выработали к ним наибольшую устойчивость среди всех возбудителей ОКИ. В Европе кампилобактерии выработали устойчивость (до 60 % случаев) к фторхинолонам, а также к рифампицину и ко-тримоксазолу [39, 40]. Это привело к тому, что в качестве препарата первой линии стал использоваться азитромицин; помимо него, кампилобактерии сохраняют свою чувствительность к нитрофуранам, аминогликозидам и хлорамфениколу [30, 41].

Помимо кампилобактерий, резистентность к фторхинолонам и ко-тримоксазолу выработали также сальмонеллы на территории Азии, Африки и Океании. Также широко распространена устойчивость сальмонелл к нитрофуранам, поэтому таким пациентам в качестве этиотропной терапии назначаются цефтриаксон или азитромицин [29, 35, 38]. Об устойчивости сальмонелл к рифампицину, особенно в странах Африки, опубликованы противоречивые данные: не-

которые выделенные штаммы сальмонелл обладали стопроцентной устойчивостью к нему, некоторые же сохраняли свою высокую чувствительность [25, 35]. На территории Азии, а также в некоторых штатах Америки, выявлена резистентность шигелл, в частности *S. sonnei* и *S. flexneri*, к фторхинолонам, ко-тримоксазолу. Таким пациентам назначают цефтриаксон и азитромицин, однако появляются сведения о выделении в Азии и на Среднем Востоке штаммов, устойчивых к перечисленным антибактериальным препаратам, что вызывает озабоченность в вопросах подбора этиотропной терапии шигеллёза [24, 27, 28, 33]. В лабораторных исследованиях шигеллы сохраняют чувствительность к нитрофуранам, однако на практике нитрофураны плохо проникают в слизистую оболочку кишечника, поэтому эффективность их применения при шигеллёзах низкая [36, 43].

Повсеместно, в том числе и на территории Российской Федерации, выявляется высокая устойчивость возбудителей ОКИ (например, шигелл и сальмонелл) к ампициллину, что привело к исключению его из схем лечения кишечных инфекций [8, 10, 20, 21, 29, 43].

На территории РФ также отмечена высокая частотность встречаемости резистентных штаммов кампилобактерий, устойчивых, например, к тетрациклинам, реже – к макролидам (эритромицин) и аминогликозидам. Помимо этого, для нашей страны также являются применимыми сведения о распространении штаммов кампилобактерий, устойчивых к фторхинолонам. Несмотря на это, на данный момент макролиды (азитромицин) в клинической практике имеют наибольшую эффективность в терапии кампилобактериоза. Кроме них возможно применение нитрофуранов и хлорамфеникола, к которым кампилобактерии сохраняют свою чувствительность [4, 16, 17].

Публикуются данные о появлении на территории России штаммов сальмо-

нелл, устойчивых к действию фторхинолонов, а также со сниженной чувствительностью к ко-тримоксазолу [1, 2, 10, 19]. Помимо этого, большинство выделенных штаммов сальмонелл резистентны к нитрофуранам и рифампицину [1, 6, 9, 14, 19, 20]. При этом у них сохраняется чувствительность к цефалоспорином 3-го и 4-го поколения, карбапенемам и аминогликозидам [2, 19].

По данным литературы, в России в настоящее время распространены штаммы шигелл, устойчивые к ко-тримоксазолу; отмечена и низкая эффективность нитрофуранов в терапии шигеллёзов. Также шигеллы обладают природной устойчивостью к рифампицину и макролидам (кроме азитромицина) [3, 5, 7, 8]. Препаратом выбора для лечения шигеллёза являются фторхинолоны, а также цефалоспорины 3-го поколения и аминогликозиды, так как отсутствуют данные о широком распространении резистентности шигелл к данным группам антибиотиков на территории РФ. Детям младше 18 лет показано использование азитромицина в качестве препарата первой линии при шигеллёзе [5, 7, 18].

В 2017 году ВОЗ опубликовала список бактерий, для борьбы с которыми необходимо создание новых антибиотиков в связи со способностью этих бактерий развивать новые способы сопротивления действию ныне существующих антибиотиков. В категорию бактерий с высоким уровнем приоритетности вошли *Camrylobacter* spp. и *Salmonellae* spp., устойчивые к фторхинолонам [26, 42].

По данным изученной литературы, на зарубежных территориях основные возбудители острых кишечных инфекций (сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии) выработали устойчивость к фторхинолонам и ко-тримоксазолу, а также появляются данные о штаммах шигелл, устойчивых к цефтриаксону и азитромицину (хотя эти антибактериальные препараты в настоящее время являются препаратами выбора при лечении ОКИ за рубежом). Устойчивость к нитрофуранам и рифампицину варьирует среди различных возбудителей. В России шигеллы сохраняют высокую чувствительность к фторхинолонам, однако их чувствительность к ко-тримоксазолу снижена, также при лечении шигеллёзов неэффективны нитрофураны, рифампицин и макролиды (кроме азитромицина). В то же время выявлены штаммы сальмонелл, резистентных к фторхинолонам, нитрофуранам и рифампицину и со сниженной чувствительностью к ко-тримоксазолу, а также штаммы кампилобактерий, устойчивых к фторхинолонам и тетрациклинам.

В связи с ростом устойчивости возбудителей ОКИ к основным группам антибактериальных препаратов, применяющихся для их терапии, необходимо обязательно определять их чувствительность к антибиотикам не только для назначения адекватной этиотропной терапии, но и для мониторинга резистентности основных возбудителей кишечных инфекций в каждом регионе [3, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев П. В. и соавт. Антибиотикорезистентность бактерий, выделенных из воды открытых водоемов. Здоровье населения и среда обитания 2015; 5 (266): 24-26.
2. Решетнева И.Т. и соавт. Антибиотикорезистентность сальмонелл, выделенных на территории Красноярского края. Гигиена и санитария 2015; 2: 35-38.
3. Халиуллина С.В. и соавт. Антибиотикорезистентность современных возбудителей внебольничных бактериальных инфекций у детей. Практическая медицина 2010; 1 (40): 85-88.
4. Бехтерева М.К., Ныркова О.И., Сиземов А.Н. Кампилобактериоз. Педиатр 2012; 3(3): 102-109.
5. Грекова А.И., Жаркова Л.П. Выбор антибактериальной терапии острых кишечных инфекций у детей (результаты многоцентрового

- аналитического исследования). Педиатрическая фармакология 2007; 4(3): 16-19.
6. Горбачева Е.В. Анализ эффективности применения антимикробных препаратов при лечении сальмонеллезов у детей в дальневосточном регионе. Детские инфекции 2012; 2: 48-50.
 7. Горбачева Е.В. Региональные аспекты эффективности применения антимикробных препаратов для лечения шигеллёзов у детей. Дальневосточный медицинский журнал 2012; 1: 28-30.
 8. Кулжанова Ш.А., Туребаева Г.О. Антибиотикорезистентность шигелл на современном этапе. Наука и здравоохранение 2019; 21(1): 74-79.
 9. Лобзин Ю.В. Острые кишечные инфекции у детей. Новый взгляд на старую проблему. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2014; 3: 40-47.
 10. Егорова С.А. и соавт. Многообразие механизмов антибиотикорезистентности сальмонелл. Инфекция и иммунитет 2011; 1(4): 303-310.
 11. Руженцова Т.А. и соавт. Особенности применения антибактериальной терапии у детей при острых кишечных инфекциях. Медицинский совет 2016; 1: 98-101.
 12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. с. 299. ISBN 978-5-7508-1742-9
 13. Бехтерева М.К. и соавт. Регидратационная терапия – основа лечения острых кишечных инфекций у детей. Медицинский совет 2017; 4: 11-15.
 14. Халиуллина С.В. и соавт. Результаты многолетнего наблюдения за антибиотикочувствительностью основных возбудителей внебольничных кишечных инфекций у детей. Практическая медицина 2014; 7 (83): 80-84.
 15. Кригер Е.А. и соавт. Способы оценки типа дегидратации у детей, госпитализированных по поводу острой кишечной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика 2015; 11: 20-24.
 16. Стаценко В.В. Механизмы формирования антибиотикорезистентности бактерий рода *Campylobacter*. Антибиотики и химиотерапия 2018; 63(9): 61-68.
 17. Тазалова Е.В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности. Дальневосточный медицинский журнал 2012; 3: 20-123.
 18. Никифоров В.В. Эволюция этиотропного лечения шигеллезов. Медицинский совет 2017; 4: 79-80.
 19. Ramatla T. et al. Confirmation of Antimicrobial Resistance by Using Resistance Genes of Isolated *Salmonella* spp. in Chicken Houses of North West, South Africa. *World's Veterinary Journal* 2019; 9(3):158-165.
 20. Tacconelli E. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases* 2017; 18: 318-327.
 21. Chung T. et al. Dissecting the molecular evolution of fluoroquinolone-resistant *Shigella sonnei*. *Nature Communications* 2019; 10.
 22. Puzari M., Sharma M., P. Chetia Emergence of antibiotic resistant *Shigella* species: A matter of concern. *Journal of Infection and Public Health* 2018; 11(4): 451-454.
 23. Cuypers P. et al. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella*: insights by whole-genome sequencing. *Microbial Genomics* 2018; 4(7).
 24. Ammar A.M. et al. Genotyping and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter Jejuni*: A Review. *Advances in Animal and Veterinary Sciences* 2019; 7(2): 129-136.
 25. Gregory A. Roth et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2018; 392(10159): 1736-1788.
 26. Li Liu et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* 2016; 388(10063): 3027-3035.
 27. Karimi-Yazdi M. et al. High Rates of Antimicrobial Resistance and Virulence Gene Distribution Among *Shigella* spp. Isolated from Pediatric Patients in Tehran, Iran. *Infection and Drug Resistance* 2020; 13: 485-492.
 28. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME, 2018.
 29. Okorie-Kanu O. et al. Occurrence and antimicrobial resistance of pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. in retail raw table eggs sold for human consumption in Enugu state, Nigeria. *Veterinary World* 2016.; 9 (11): 1312-1319.
 30. Alemu A. et al. Prevalence, associated risk factors and antimicrobial susceptibility patterns of *Shigella* infections among diarrheic pediatric population attending at Gondar town healthcare institutions, Northwest Ethiopia. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* 2019; 5 (1).
 31. Black R.E., Laxminarayan R., Temmerman M., Walker N. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities /– 3rd ed.* Washington, DC: World Bank 2016; 2: 98. ISBN 978-1-4648-0368-0.
 32. Capalonga R. et al. *Salmonella* serotypes, resistance patterns, and food vehicles of salmonellosis in southern Brazil between 2007 and 2012. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2014; 8(7): 811-817.
 33. Sproston E.L. Trends in fluoroquinolone resistance in *Campylobacter*. *Genomics* 2018; 4 (8).
 34. Zollner-Schwetz O., Krause P. Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; 21: 744-749.

35. Tribble D.R. Antibiotic Therapy for Acute Watery Diarrhea and Dysentery. *Military Medicine* 2017; 182: 17-25.

36. Asokan M. et al. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Medical Journal* 2019; 34(3): 184-193.

37. Williams P.C.M. Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence. *Paediatrics and International Child Health* 2018; 38: 50-65