

УДК [616.98:579.842.15]-085.281

Резистентность шигелл и современные возможности антибактериальной терапии шигеллезов

В.В. Малеев¹, А.С. Иванов², Л.С. Страчунский²¹ ЦНИИ эпидемиологии МЗСР РФ, Москва, Россия² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Многообразие механизмов резистентности, обнаруживаемых у шигелл, и свободный обмен генами резистентности не только в пределах рода, но и внутри семейства *Enterobacteriaceae* вызывают большие трудности при выборе адекватной антибактериальной терапии шигеллезов. Активность большинства традиционно применявшихся для терапии шигеллезов антибиотиков, таких как ампициллин, ко-тримоксазол и

тетрациклины, в настоящее время значительно снизилась. В обзоре подробно рассматривается возможность применения различных классов антимикробных препаратов для лечения шигеллезов у взрослых и детей на основе доказательных данных по эффективности и безопасности.

Ключевые слова: шигеллез, *Shigella* spp., антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

Resistance in *Shigella* spp. and Modern Approaches to Antimicrobial Therapy of Shigellosis

V.V. Maleev¹, A.S. Ivanov², L.S. Strachounski²¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

A variety of resistance mechanisms and free transfer of resistance genes within a gender as well as among *Enterobacteriaceae* lead to a number of problems in the choice of antibacterial therapy of shigellosis. Many conventional antimicrobials used for treatment of shigellosis such as ampicillin, co-trimoxazole and tetracyclines lost

their activity. The role of the different classes of antimicrobials in the treatment of shigellosis is discussed in this review.

Key words: shigellosis, *Shigella* spp., antimicrobial resistance, antimicrobial therapy.

Введение

Ежегодно в мире регистрируется около 165 млн случаев шигеллезов, причем в 70% из них заболевают дети до 5 лет [1]. Шигеллез является при-

чиной смерти около 1,1 млн пациентов ежегодно, более двух третей из них – дети до 10 лет [1, 2]. Заболевание нередко протекает в тяжелой форме, с высокой летальностью, иногда внутрибольничным распространением, и при этом резистентность шигелл к антибактериальным препаратам возрастает высокими темпами [3–5].

В развитых странах заболеваемость шигеллезом не превышает 10–13 случаев на 100 тыс. населения [5, 6]. В России заболеваемость шигеллезами,

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Иванов

Тел. (0812) 61 13 01

Эл. почта: aleksey@antibiotic.ru

214019, Смоленск, Россия, а/я 5.

несмотря на явную тенденцию к снижению, остается на высоком уровне и в 2004 г. составила 47,61 случаев на 100 тыс. населения [7].

Одной из причин высокой летальности является снижение эффективности антибактериальной терапии ввиду утраты активности некоторых антибиотиков в отношении шигелл. Оценка соотношения риск/польза для препаратов, потенциально предназначенных для терапии шигеллезов, позволяет выбрать наиболее эффективную и обоснованную с точки зрения безопасности тактику ведения пациента.

Распространение резистентности бактерий к антибиотикам неизбежно. Если антимикробные средства применяются широко и бессистемно, то этот процесс невозможно надежно контролировать, а практическое здравоохранение рискует остаться без эффективных средств терапии шигеллезов. Во многих регионах остается фактом доступность для населения антибиотиков, отпускаемых без рецепта, неразумное их использование в стационарах, неконтролируемое применение в животноводстве и сельском хозяйстве [1, 8–10].

Бесконтрольное и необоснованное применение антимикробных средств в последнее время привело к драматическим темпам роста устойчивости шигелл. Свое клиническое значение утратили полусинтетические пенициллины, ко-тримоксазол, тетрациклин и хлорамфеникол, то есть наиболее часто применяемые в последние десятилетия препараты. В этот период резистентность шигелл выросла в 5–6 раз [8, 11], в отдельных регионах приближаясь к 90–100% (к ампициллину, ко-тримоксазолу, тетрациклину), в зависимости от вида шигелл [3, 9, 12, 13].

В России ситуация осложняется недостаточно тщательным и системным контролем за распространением резистентности, а также недостаточными знаниями врачей в области современной антимикробной терапии. Так, по результатам предварительного тестирования слушателей Интернет-центра дистанционного образования на базе НИИ антимикробной химиотерапии достаточный уровень знаний по вопросам применения антимикробных препаратов показали только 7% врачей различных специальностей [14].

Антибактериальная терапия инфекционных диарей, в частности шигеллезов, преследует несколько конкретных целей, в том числе и сокращение периода бактериовыделения [6, 15, 16]. Высокоэффективная терапия, основанная на знании локальной картины резистентности и назначаемая в максимально короткие сроки, позволяет решать такие задачи [16].

Природная чувствительность шигелл к антибиотикам

Природные штаммы шигелл характеризуются высокой исходной чувствительностью к большинству известных антибиотиков.

Бактерии рода *Shigella* обладают природной чувствительностью к тетрациклинам, аминогликозидам, полусинтетическим пенициллинам (амоксциллину, ампициллину, пиперациллину и их комбинациями с ингибиторами β -лактамаз), цефалоспорином, карбапенемам, монобактамам, хинолонам, ко-тримоксазолу и хлорамфениколу. Шигеллы природно устойчивы к бензилпенициллину, оксациллину, макролидам (кроме азитромицина), линкозамидам, гликопептидам, рифампицину и фузидиевой кислоте.

Основные механизмы резистентности шигелл

Исключительное значение в распространении антибиотикорезистентности среди шигелл придается механизму конъюгации. С 1959 г., когда этот механизм был впервые описан во время вспышки дизентерии, вызванной *S. flexneri*, устойчивой к четырем различным классам антибиотиков, получены неопровержимые доказательства возможности беспрепятственной передачи генов в составе R-плазмид чувствительным штаммам как в пределах рода *Shigella*, так и от других представителей семейства *Enterobacteriaceae* [17, 18]. Специфические механизмы защиты, приобретаемые шигеллами в результате свободного обмена плазмидами, позволяют выживать большинству представителей микробной популяции в условиях терапевтических концентраций противомикробных *лекарственных средств* (ЛС) в тканях и средах организма. Накоплено достаточное количество экспериментальных доказательств локализации на плазмидах, обнаруживаемых у шигелл, генов резистентности практически ко всем «антишигеллезным» препаратам [19, 20]. Более того, плазмиды способны встраиваться в бактериальную хромосому или провоцировать мутации в ней, модулируя уровень чувствительности бактерий [21, 22].

Генетические изменения в бактериальной клетке реализуются в фенотипе в основном посредством пяти механизмов резистентности: 1) повреждение мишени, 2) снижение проницаемости бактериальной стенки, 3) инактивация препарата, 4) метаболический шунт и 5) повышение уровня разрушающих препарат ферментов.

Механизмы резистентности к бета-лактамам. У шигелл широкое распространение получи-

ло носительство генов, обеспечивающих продукцию β -лактамаз, разрушающих лактонное кольцо бета-лактамных антибиотиков. К основным разновидностям β -лактамаз шигелл относятся TEM-1, OXA-1 и OXA-3, а также их родственные модификации [2, 18]. β -Лактамазы типа OXA-1 и OXA-3 отличаются невысоким уровнем продукции, и их активность успешно преодолевается ингибиторами β -лактамаз [2, 23]. Анализ клинических штаммов с помощью молекулярно-биологических методов указывает на возрастание роли производных SHV-1, TEM-1 и TEM-2 ферментов класса A, гены которых размещены на плазидах. Эти ферменты представляют собой β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Они обуславливают устойчивость шигелл не только к пенициллинам, но и ко всем цефалоспорином, карбапенемам, монобактамам и даже ингибиторам β -лактамаз [4, 24]. Появление подобных ферментов является следствием как минимум единичной аминокислотной замены в последовательности *bla* гена ферментов широкого спектра действия (TEM-1, OXA-1 или SHV-1) [23, 24]. Например, в результате замены Leu→Gln в 35-м положении аминокислотной последовательности гена *shv-1*, появившаяся у *S. dysenteriae* β -лактамаза SHV-11 гидролизует оксациллин, клоксациллин, оксиминоцефалоспорины (цефотаксим) и снижает чувствительность микроорганизма к клавулановой кислоте [25, 26]. В ряде случаев речь может идти о семействе узкоспецифичных TEM-производных ингибиторорезистентных β -лактамаз (IRT), разрушающих только ингибиторы β -лактамаз, причем чувствительность к самим бета-лактамным антибиотикам может частично сохраняться [4].

Шигеллы как представители семейства *Enterobacteriaceae* могут, вероятно, иметь в составе хромосомы гены, кодирующие β -лактамазы класса C по Ambler (AmpC-цефалоспориноаза) [27]. Экспериментально показано, что гены *ampC* β -лактамаз нередко являются интегрированными компонентами плазмид резистентности и могут распространяться в бактериальной популяции [28]. Экспрессия гена *ampC* не является индуцибельной у «диких» штаммов шигелл и AmpC-цефалоспориноаза синтезируется на постоянно низком уровне. Мутации, затрагивающие нуклеотидную последовательность этого гена, могут приводить к росту резистентности шигелл ко всем цефалоспорином, включая современные, однако частота подобных событий чрезвычайно редка у *Shigella* spp. [27].

Изменение структуры мембранных пенициллин-связывающих белков (ПСБ) – механизм устойчивости к бета-лактамам, характерный для грамположительных микроорганизмов.

Полученные экспериментальные доказательства роли модификаций ПСБ-1 большой молекулярной массы у мутантного лабораторного штамма M19 *S. dysenteriae* [29] позволяют предположить, что такой механизм также имеет место в формировании высокорезистентных клинических штаммов *S. dysenteriae*.

Механизмы резистентности к хинолонам.

Другой механизм лежит в основе устойчивости шигелл к хинолонам. Обычно он связан с мутационными изменениями в генах *gyrA*, реже *gyrB*, кодирующих субъединицы ДНК-гиразы – фермента, осуществляющего уникальную функцию деспирализации молекулы ДНК. Изменения топоизомеразы IV (мутации в генах *parC* и *parE*) как мишени действия хинолонов у шигелл имеют гораздо меньшее клиническое значение [30, 31]. Имеются данные о возникновении таких мутаций в гене *parC* субъединицы топоизомеразы IV энтеробактерий, ведущих к аминокислотным заменам в позициях 80 и 84 белковой цепи фермента [32].

Выявлено несколько локусов в последовательности гена *gyrA* ДНК-гиразы, точечные мутации в которых (и соответственно аминокислотные замены в последовательностях субъединицы фермента) ведут к снижению чувствительности шигелл к хинолонам, даже без вовлечения иных возможных механизмов. Наиболее значимыми в клиническом отношении мутациями ДНК-гиразы, вследствие которых формируются очень высокие уровни устойчивости *S. dysenteriae* и *S. flexneri* к налидиксовой кислоте (МПК >250 мг/л), являются следующие:

- аминокислотная замена Ser→Leu (возникает обычно в первую очередь и наиболее часто) или Ser→Phe в позиции 83 [18, 30];

- аминокислотная замена Asp→Gly в позиции 87 [31, 33]. Мутации гена *gyrB* субъединицы ДНК-гиразы возникают редко и их появление, ведущее к снижению чувствительности к ципрофлоксацину, обнаружено у «диких» штаммов энтеробактерий [32].

Точечная мутация гена *gyrA* рассматривается как начальный этап формирования устойчивости к фторхинолонам, так как существенно возрастает риск повторных мутаций и возможность включения механизма активного эффлюкса фторхинолонов из бактериальной клетки. Активный эффлюкс может функционировать как изолированный механизм резистентности шигелл, при этом на фоне мутаций в гене ДНК-гиразы способствует 20–80-кратному росту резистентности шигелл к фторхинолонам по сравнению с чувствительными штаммами [30, 34].

Теория распространения резистентности к хинолонам среди *Shigella* spp. посредством обмена

плазмидами не получила достаточного экспериментального подтверждения, несмотря на то что наличие этого механизма было обнаружено у некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* [35, 36]. Вместе с тем, некоторые типы конъюгативных плазмид шигелл, например *rYD1*, содержащие гены резистентности к триметоприму, способствуют увеличению частоты мутаций, обуславливающих резистентность к налидиксовой кислоте [21].

Механизмы резистентности к хлорамфениколу. Механизм резистентности шигелл к хлорамфениколу связан, в основном, с продукцией хлорамфеникол-модифицирующих ферментов. Они относятся к классу ацетилтрансфераз, последовательности генов которых (*cat*-гены) размещены в бактериальных хромосомах, но способны легко интегрироваться в нуклеотидную последовательность плазмид и распространяться в микробной популяции [37].

Механизмы резистентности к тетрациклинам. Тетрациклин и доксициклин оказывают бактериостатическое действие, специфически связываясь с 30S субъединицей рибосом и приостанавливая процесс элонгации полипептидной цепи в активном центре рибосом [38].

В настоящее время известно 16 аллелей гена, кодирующего устойчивость к тетрациклинам (*tet*), экспрессия которых реализуется через механизм активного эффлюкса или модификации протеинов субъединицы рибосом [39]. Другие механизмы, такие как модификация молекулы, играют значительно меньшую роль.

Интегрированные в плазмиды гены *tet A, B, C* и *D*, изученные у шигелл, модулируют в комплексе активность энергозависимого механизма трансмембранного эффлюкса тетрациклинов в составе хелатных комплексов [39]. Более чем в 60–80% случаев резистентность шигелл к тетрациклинам детерминруется генами *tetB* или *tetA*, причем в 50% случаев они оказываются сцепленными [18].

Механизмы резистентности к сульфаниламидным препаратам. Антимикробное действие ко-тримоксазола обусловлено главным образом присутствием триметоприма, активность которого в отношении шигелл превышает таковую сульфаниламидов в 20–100 раз [40, 41]. Для большинства микроорганизмов, включая шигеллы, активность триметоприма и ко-тримоксазола не достигает значимой разницы [40].

Приобретенная резистентность шигелл к ко-тримоксазолу возникает при изменениях генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза фолиевой кислоты. Дефекты этих ферментов снижают их сходство к триметоприму и сульфаниламидам.

При этом увеличивается способность к разрушению препаратов, формируются альтернативные пути синтеза метаболитов и повышается продукция естественных метаболитов и антагонистов лекарственных средств [40, 41]. Гены, подвергшиеся случайным мутациям и отбору, у большинства клинических штаммов шигелл интегрированы в плазмиды резистентности и обеспечивают высокий уровень резистентности штаммов-реципиентов к триметоприму и ко-тримоксазолу [17, 40–42]. В то же время природные штаммы, а в части регионов и клинические, лишенные таких плазмид, остаются высокочувствительными к ко-тримоксазолу [43].

Механизмы резистентности к нитрофурам. Антибактериальная активность производных нитрофурана изучена недостаточно, причем до сих пор отсутствуют стандартизированные критерии интерпретации чувствительности к ним [44]. Резистентность бактерий к препаратам данной группы возникает редко, так как является результатом мутационных дефектов редуктаз, анаэробно восстанавливающих эти соединения до активных нитрорадикалов [41].

Таким образом, шигеллы обнаруживают высокую способность адаптации к химиотерапевтическим воздействиям. Клинически значимая резистентность к фторхинолонам и многим бета-лактамам может возникать вследствие одной единственной точечной мутации с заменой одной аминокислоты [23, 24]. Распространение и накопление таких мутаций в популяции шигелл происходит достаточно быстро, особенно при нерациональной антибактериальной терапии шигеллезов. Следовательно, контроль текущего состояния резистентности шигелл служит основанием для принятия своевременных мер по коррекции антимикробной терапии.

Проблемы антибиотикорезистентности шигелл

Выделяемые в настоящее время клинические штаммы, находясь под селективным давлением назначаемых антибактериальных средств, быстро приобретают эффективные механизмы резистентности. В связи с этим возможности выбора антимикробных препаратов для этиотропной и эмпирической терапии шигеллезов теперь существенно ограничены.

Уже с 40-х годов XX века у шигелл была обнаружена устойчивость к сульфаниламидам, затем – к тетрациклину и хлорамфениколу, в 70-х годах – к ампициллину и в 80-х – к ко-тримоксазолу. С 50-х годов описывается явление полирезистентности [8]. Для последнего десятилетия характерным стало повсеместное снижение чувствительности

шигелл даже к фторхинолонам и цефалоспорином III поколения [12, 45–47].

Исключительно высокая распространенность приобретенной резистентности у шигелл в большинстве регионов мира является фактором, серьезно ограничивающим возможности антибактериальной терапии шигеллезов [3–5, 10, 18]. Полирезистентными, с практической точки зрения, обычно считают штаммы, устойчивые к 3 и более классам антибиотиков [8, 45]. Структура фенотипов резистентности шигелл подвержена значительной вариабельности в разных регионах, поскольку они легко обмениваются генетическим материалом между собой и другими представителями семейства *Enterobacteriaceae* [16, 17]. Полирезистентность наиболее характерна для *S. flexneri* и *S. dysenteriae* [2, 3, 5, 10]. Для *S. sonnei* в основном свойственна резистентность к ко-тримоксазолу [3, 5, 8, 18].

Повсеместно выделяются шигеллы, резистентные одновременно к аминопеницилинам, ко-тримоксазолу, тетрациклином и хлорамфениколу и иногда к аминогликозидам [2, 9, 13]. Вместе с тем, доля подобных изолятов в регионах может варьировать в широких пределах, что вероятно обусловлено и сложившейся за многие годы практикой антимикробной химиотерапии. В странах Северной Америки, например, распространенность ампициллинорезистентных шигелл превышает 87%, а в Европе составляет только 35%. В Европейских странах доминируют штаммы, устойчивые к тетрациклином и ко-тримоксазолу (72 и 80% соответственно), но и в Северной Америке такие штаммы встречаются более чем в 50% случаев [48].

Поражают высокие темпы роста резистентности в последнее десятилетие: в отдельных регионах за короткое время отмечено по меньшей мере 2–3-кратное увеличение доли резистентных штаммов [4, 11, 12]. Уровень экономического развития государства не является, вопреки ожиданиям, фактором, способным существенно повлиять на этот процесс. В Нидерландах наблюдалось увеличение количества устойчивых к ко-тримоксазолу шигелл с 8 и 16% до 25 и 46% среди *S. flexneri* и *S. sonnei* соответственно за 5-летний период (с 1984 по 1985 гг.) [49]; в Англии и Уэльсе количество устойчивых штаммов увеличилось более чем в 10 раз (с 6 до 64%) (рис. 1) [8].

Ко-тримоксазол часто упоминается в руководствах по антимикробной химиотерапии как препарат выбора для

терапии шигеллезов, особенно у детей [16]. Между тем, чувствительность к ко-тримоксазолу шигелл является очень низкой в последние годы практически повсеместно (рис. 2).

МПК₉₀ ко-тримоксазола для клинических штаммов, как правило, значительно превышает 64 мг/л, причем лидерство остается за *S. sonnei* [42, 48]. Иногда различия между видами не существенны, поскольку практически все выделяемые изоляты устойчивы [5, 9, 10, 18].

Резистентность к ампицилину, тетрациклину и хлорамфениколу распространялась не менее высокими темпами (рис. 3–5). В настоящее время доля ампициллинорезистентных шигелл в разных регионах мира колеблется от 30% до 65–80% [2, 3, 8, 12, 13], а в некоторых странах приближается к 100% [9–11, 48]. Обычно такие штаммы доминируют среди *S. flexneri* (см. рис. 3) и *S. dysenteriae* [13, 50].

Теоретические основы фармакодинамики позволяют предположить, что комбинация ампицилина с ингибиторами β-лактамаз позволяет улучшать или восстанавливать активность ампицилина в отношении микроорганизмов, обладающих приобретенной устойчивостью, обусловленной продукцией β-лактамаз [13, 42, 51]. Так, введение сульбактама повышает активность ампицилина, однако часто его МПК для таких штаммов все-таки достаточно высоки, причем штаммы со сниженной чувствительностью к ингибиторозащищенным пенициллинам выделяются все чаще.

Перспективными препаратами для эмпирической терапии шигеллезов у детей являются *цефалоспорины III поколения (ЦС III)*. *Цефалоспорины I и II поколения (ЦС I–II)* обладают природной

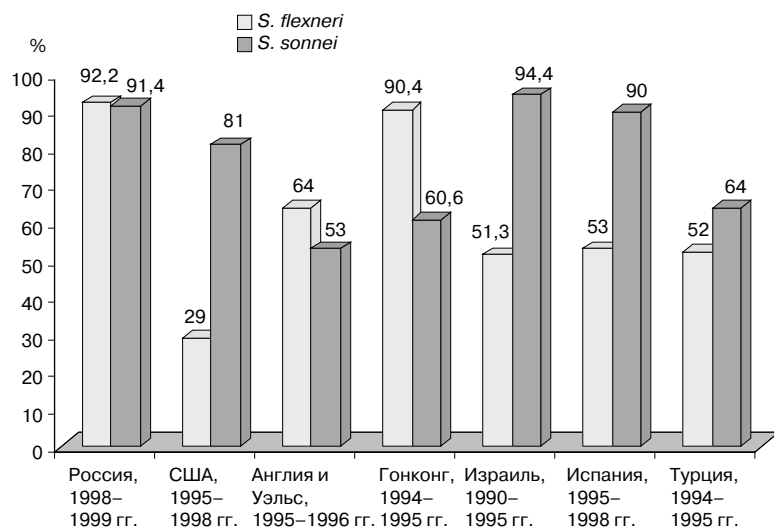


Рис. 1. Темпы роста (в %) резистентности шигелл к ко-тримоксазолу [8].

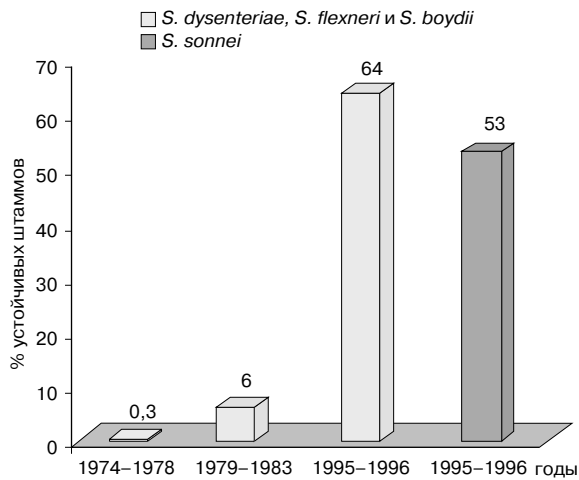


Рис. 2. Уровни резистентности шигелл к ко-тримоксазолу [3–5, 8, 13, 45].

активностью в отношении большинства «диких» штаммов шигелл [43], однако в настоящее время обычным явлением стала продукция клиническими штаммами β-лактамаз широкого спектра, способных разрушать ЦС I–II. Преимущество ЦС III связано с их устойчивостью к действию большинства β-лактамаз. БЛРС, также описанные у шигелл, выявляются достаточно редко [23–25], в связи с чем резистентность к ЦС III пока является редким явлением и описывается в отдельных регионах не более чем у 2–3,5% штаммов, преимущественно у *S. flexneri* [5, 12, 46].

Резистентность шигелл к тетрациклинам превышает 50% в различных регионах мира (см. рис. 4) [3, 13, 48]. Уровень резистентности шигелл к тетрациклинам не зависит от степени социально-экономического развития регионов, причем в некоторых из них приближается к 100%

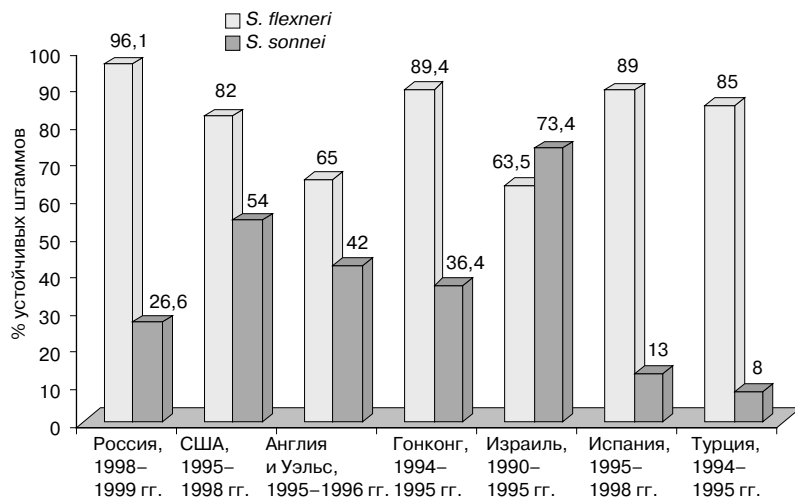


Рис. 3. Уровни резистентности шигелл к ампициллину [3–5, 8, 13, 45].

[5, 18, 45]. В составе практически любых фенотипов резистентности шигелл присутствуют маркеры устойчивости к тетрациклинам [3, 10, 18, 31]. Иначе говоря, гены, кодирующие системы эффлюкса тетрациклинов из бактериальной клетки, обычно сцеплены и передаются (в составе плазмид или транспозонов) вместе с генами резистентности к другим антибиотикам, что наиболее распространено у *S. dysenteriae* и *S. flexneri* [38, 39].

Резистентность шигелл к хлорамфениколу значительно различается между регионами и коррелирует, вероятно, с той ролью, которая традиционно отводилась этому препарату в программах антибактериальной терапии ИД [11, 12]. Резистентность у *S. flexneri* и *S. dysenteriae* к хлорамфениколу обычно выше, чем у *S. sonnei*. Ввиду этого уровень резистентности определяется также и видом шигелл, доминирующих на данной территории: от высокого до практически нулевого, т. е. полной чувствительности выделяемых изолятов (см. рис. 5) [18, 50]. Обычно доля резистентных штаммов колеблется от 40 до 70% [4]. На отдельных территориях до 80–100% штаммов могут утрачивать чувствительность к хлорамфениколу. Напротив, в некоторых странах Азиатского региона подавляющее большинство *S. sonnei* сохраняет чувствительность к хлорамфениколу [13].

Налидиксовая кислота сохраняет достаточно высокую активность в отношении шигелл, за исключением *S. dysenteriae* [9, 13]. Если доминирующим возбудителем шигеллеза в регионе (например, в странах Африки или Юго-Восточной Азии) является *S. dysenteriae* тип 1 (реже *S. flexneri*), а основным используемым препаратом – налидиксовая кислота, то уровень резистентности к ней может колебаться от 60 до 100% [45, 52].

Активность фторхинолонов (ФХ) в отношении шигелл, включая полирезистентные штаммы, очень высока [3, 5, 13, 42, 53]. Вместе с тем, расширение показаний к назначению ФХ при различных инфекциях стало причиной появления микроорганизмов со сниженной чувствительностью или резистентных к ФХ [8, 10, 12, 30, 34].

Резистентность к аминогликозидам у шигелл может варьировать в широких пределах. Стрептомицин является наименее активным среди всех аминогликозидов [13, 9, 45]. Там, где предпринимаются попытки применения аминогликозидов (главным образом гентамицина или неомици-

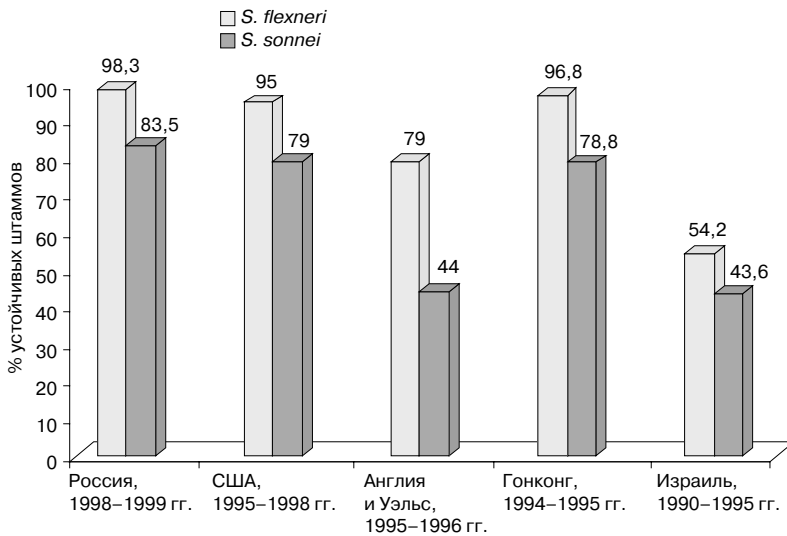


Рис. 4. Уровни резистентности шигелл к тетрациклам [3–5, 8, 13, 45].

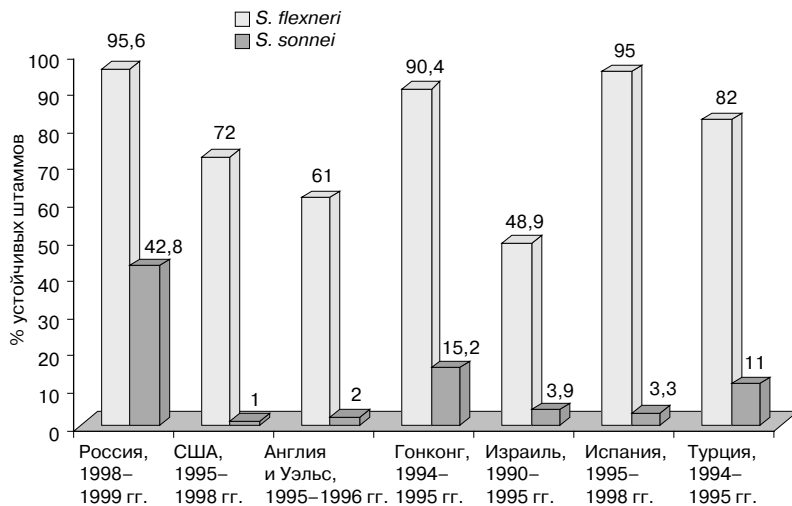


Рис. 5. Уровни резистентности шигелл к хлорамфениколу [3–5, 8, 13, 45].

на) для терапии шигеллезов, быстро появляется приобретенная резистентность к ним у шигелл [53, 54]. Невысокие концентрации этих антибиотиков в очаге инфекции способствуют селекции устойчивых штаммов. Более того, аминогликозиды обладают исключительно низкой эффективностью *in vivo* при шигеллезах и не относятся к препаратам, используемым для терапии этих инфекций [44, 55, 56].

Таким образом, резистентность шигелл к ко-тримоксазолу, ампициллину, тетрациклам и хлорамфениколу, сформировавшаяся в большинстве регионов мира, включая Россию, делает несостоятельными рекомендации по эмпирической терапии шигеллезов, отдающие предпочтение этим препаратам [16]. Практически отсутствуют

регионы, где бы шигеллы были в достаточной мере чувствительны к этим антибиотикам. В современных условиях клиническое значение сохраняют ФХ и ЦС III [16], налидиксовая кислота, если отсутствует возможность применения ФХ [1], и азитромицин [57–60].

Современная антибактериальная терапия шигеллезов

Основными критериями отбора антимикробных препаратов для терапии шигеллезов являются: активность *in vitro*, фармакокинетика, безопасность, наличие пероральных лекарственных форм [1, 61, 62]. Большинство из перечисленных критериев может быть учтено опосредованно при проведении сравнительных исследований, основной задачей которых является определение антибактериальной активности и клинической эффективности, а также безопасности проводимой терапии в группах сравнения.

Аминопенициллины. Значение антибиотиков из группы аминопенициллинов для терапии шигеллезов в настоящее время пересмотрено. Относящиеся к этой группе ампициллин, амоксициллин и комбинации их с ингибиторами β -лактамаз (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) утратили свое значение для терапии шигеллезов.

Ампициллин на определенном этапе был «золотым стандартом» терапии шигеллезов. Между тем, несмотря на высокие концентрации в просвете кишечника, биодоступность препарата после приема внутрь невысока, в результате чего создаются относительно низкие концентрации в крови [62, 63]. Ампициллин по антибактериальной активности и клинической эффективности при приеме внутрь достоверно уступает ципрофлоксацину в отношении пенициллиночувствительных и тем более ампициллиноустойчивых штаммов шигелл [64].

Амоксициллин – аминопенициллин с улучшенной (по сравнению с ампициллином) фармакокинетикой при приеме внутрь – практически не отличается от ампициллина по спектру антимикробной активности, однако для получения срав-

нимого эффекта *in vivo* в отношении шигелл требуются примерно вдвое большие концентрации в крови [63]. Более того, препарат не абсорбируется и практически не накапливается в тканях толстой кишки [65]. Таким образом, отсутствуют фармакокинетические и фармакодинамические предпосылки клинической эффективности амоксициллина при шигеллезах.

Хотя на первый взгляд это кажется и парадоксальным, но амоксициллин, достигая в крови в три раза больших концентраций, чем ампициллин, значительно уступает последнему по бактериологической и клинической эффективности, а течение шигеллезов у пациентов, получающих амоксициллин, мало отличается от такового при использовании плацебо [63]. В связи с этим ни амоксициллин, ни его комбинация с ингибиторами β -лактамаз не применяются при кишечных инфекциях, даже при наличии данных о чувствительности выделенной микрофлоры к амоксициллину.

Применение ампициллина в комбинации с сульбактамом при фиксированной дозировке компонентов зачастую не позволяет сформировать в очаге воспалительного процесса необходимый уровень сульбактама [66]. По этой причине и с учетом относительно низкой биодоступности ампициллина при приеме внутрь [62] ампициллин/сульбактам в стандартном соотношении компонентов уступает по своей клинической эффективности прочим антибиотикам в эмпирической терапии шигеллезов. В ходе контролируемого клинического исследования показано, что эта комбинация менее эффективна при шигеллезах, чем пероральные ЦС III [67].

Цефалоспорины. Несмотря на активность *in vitro* в отношении шигелл, цефалоспорины I и II поколения рассматриваются как малоэффективные при шигеллезах [44]. Клиническое значение для терапии шигеллезов имеют только ЦС III. Следует помнить, что преимущества цефалоспоринов наиболее ярко проявляются при лечении шигеллезов у детей. Наличие в этой группе не только парентеральных, но и пероральных форм препаратов значительно расширяет возможности их применения у детей разного возраста и с разной степенью тяжести заболевания [67–71].

В клинических исследованиях высокая эффективность цефиксима и цефтибутена была доказана при лечении шигеллеза у детей. При этом у пациентов, получающих цефиксим, выздоровление наступает в среднем к 5 дню лечения [67]. Цефиксим обладает явными преимуществами перед ко-тримоксазолом, если заболевание вызвано резистентными к этому препарату шигеллами [68]. Клиническая эффективность (выздоровление на 5-е

сутки) лечения цефиксимом и ко-тримоксазолом составляет 90 и 25% соответственно при неэффективности терапии в 3 и 31% случаев соответственно. Ввиду высокой клинической эффективности цефиксима предпринимались попытки продемонстрировать возможность сокращения продолжительности курса лечения с 5 до 3 суток в суточной дозе 8 мг/кг [69]. Несмотря на одинаковую клиническую эффективность режимов и частоту рецидивов, короткий курс сопровождается достоверно более высокой частотой бактериологической неэффективности (табл. 1).

Не установлено достоверных различий в эффективности и переносимости пероральных цефтибутена и норфлоксацина при лечении острой кишечной инфекции у детей, вызванной сальмонеллами и шигеллами (см. табл. 1) [70]. Цефтибутен подобно цефиксиму значительно превосходит по клинической эффективности ко-тримоксазол [71].

У взрослых пероральные ЦС III менее эффективны при лечении шигеллезов. Почти в половине случаев не достигается выздоровления на 5-е сутки лечения и в 60% случаев не происходит эрадикация шигелл в течение 3 суток лечения цефиксимом в рекомендуемых дозах (табл. 2) [72].

Клиническая эффективность цефиксима и азитромицина в стандартных суточных дозах через 72 ч терапии шигеллеза у детей в целом одинакова (см. табл. 1) [73]. Однако эрадикация возбудителя на третьи сутки отмечается у 93% пациентов, получающих азитромицин, и только в 59% случаев при лечении цефиксимом ($p < 0,01$). Вместе с тем, имеются доказательства того, что трехдневные курсы цефиксима уступают по эффективности пятидневным [69], в отличие от цефтриаксона [15, 74, 75].

Результаты оценки эффективности пероральных ЦС III при лечении шигеллезов могут быть заниженными, если среди возбудителей преобладают более патогенные виды шигелл. В данном случае на результаты оценки эффективности цефиксима вероятно оказал влияние тот факт, что у 87% пациентов выделялись штаммы *S. flexneri*, более 80% из которых были устойчивы к ампициллину и ко-тримоксазолу [73]. В другом сравнительном исследовании, по результатам которого цефиксим достоверно превышал по клинической и бактериологической эффективности ко-тримоксазол (соответственно 89 и 73%), 81% детей были инфицированы *S. sonnei* [68]. Инфекция, вызванная *S. sonnei*, протекает обычно менее тяжело и в целом нередко имеет тенденцию к саморазрешению [16].

Парентеральные цефалоспорины могут рассматриваться как препараты выбора при тяжелых формах шигеллезов у детей [16, 76]. Однако они

Таблица 1. Клиническая и бактериологическая эффективность антибиотиков при терапии шигеллеза у детей

Препараты сравнения	Режим лечения	Число пациентов	Курс	Клиническая эффективность, % (число пациентов)	Бактериологическая эффективность, % (число пациентов)	Ссылка	Год	Комментарии
Цефтриаксон	50 мг/кг в сутки, в/м	40	2 дня 5 дней	Курсы эквивалентны по клинической эффективности	Данные не приведены	[74]	1993	
Ципрофлоксацин (суспензия)	20 мг/кг в сутки в 2 приема (макс. 0,5 г/сут), внутрь	60	5 дней	80% (48/60) Боль в суставах: 18% (13/71)	100% (60/60)	[85]	1998	Дети от 2 до 15 лет. Симптомы артрита отсутствовали во всех случаях
Пивмециллинам*	15–20 мг/кг каждые 8 ч (макс. 300 мг/сут), внутрь	60		65% (39/60), $p=0,10$ Боль в суставах: 22% (16/72), $p>0,2$	90% (54/60), $p=0,03$			
Цефиксим	8 мг/кг в сутки в 1 прием, внутрь	40	5 дней	Меньшая продолжительность лихорадки ($p<0,01$), присутствия примесей крови в стуле ($p<0,01$), диареи ($p<0,01$) и периода госпитализации и периода госпитализации ($p<0,01$) при лечении цефтибутеном	Данные не приведены	[67]	1998	
Ампициллин / сульбактам	100 мг/кг в сутки в 3 приема, внутрь	40						
Цефтибутен	9 мг/кг в сутки, в один прием внутрь	22	5 дней	Эквивалентны, если шигеллы чувствительны к ко-тримоксазолу. Если изоляты резистентны: частота стула ($p<0,00006$) и диареи ($p<0,005$) на 5-й день были выше, чем при лечении цефтибутеном	Данные не приведены	[71]	1992	Отсутствовали рецидивы и нежелательные лекарственные реакции (НЛР)
Ко-тримоксазол	10/50 мг/кг в сутки, в 2 приема внутрь							
Цефиксим	8 мг/кг в сутки, в 1 прием внутрь	38	5 дней	На 5-й день: 97%	На 3-й день: 78%	[68]	1993	Пациенты, получавшие ко-тримоксазол, выделяли резистентные шигеллы
Ко-тримоксазол	10–50 мг/кг в сутки, в 2 приема внутрь	39		69%, $p<0,001$	23%, $p<0,001$			
Цефтриаксон	50 мг/кг в сутки, в/в, затем в/м	20	5 дней	Длительность диареи: 2,5 +/- 1,0 день	На 5-й день: 100%; рецидивы отсутствовали; бактериовыделение (дни): 1,85 (+/- 0,6)	[75]	1991	Дети 4,5 (+/- 3,2) лет с тяжелой дизентерией. Все шигеллы чувствительны к цефтриаксону; 28% резистентны к ампициллину
Ампициллин	100 мг/кг в сутки, в/в, затем внутрь	20		6,8 (+/- 6,3), $p<0,005$	60% (12/20), $p<0,001$; рецидивы: 40%, $p<0,001$; бактериовыделение (дни): 11,75 (+/- 9,4), $p<0,001$			

Лекарство	Дозировка	30	5 дней	На 3-и сутки: 93% (28/30)	На 3-и сутки: 93% (28/30)	[73]	2003
Цефиксим	8 мг/кг в сутки (макс. 400 мг/сут) внутрь	30	5 дней	93% (28/30)	93% (28/30)	[73]	2003
Азитромицин	12 мг/кг – 1-й день (макс. 500 мг/сут), затем 6 мг/кг (макс. 250 мг/сут) – 2–5-й день, внутрь	32		78% (25/32), p=0,1	59% (19/32), p<0,01		
Цефиксим	8 мг/кг в сутки, в один прием, 2 дня (затем плацебо 3 дня), внутрь	21	2 дня	Рецидивы: 24% (5/21)	Неэффективность (на 7-й день): 55% (11/20)	[69]	2000
То же	8 мг/кг в сутки, в один прием, внутрь	15	5 дней	20% (3/15), различия не значимы	14% (2/14), p<0,02		
Налидиксовая кислота	55 мг/кг в сутки, в 4 приема, внутрь	36	5 дней	75% (27/36)	Ср. длительность бактериовыделения (диапазон), дни: 1 (1–9)	[102]	2000
Офлоксацин	15 мг/кг в сутки, в 2 приема, внутрь	30		90% (27/30), p=0,1	1 (1–2), p=0,001		
Гентамицин	30 мг/кг в сутки, в 4 приема внутрь	33	5 дней	Неэффективность: 42% (14/33)	Неэффективность: 58% (19/33)	[56]	
Налидиксовая кислота	60 мг/кг в день, в 4 приема внутрь	46		0%, p=0,0002	0%, p<0,001		
Норфлоксацин	8 мг/кг, каждые 12 ч внутрь	59	-	Длительность диареи и гемоколита достоверно короче при лечении норфлоксацином	Данные не приведены	[84]	1997
Налидиксовая кислота	55 мг/кг/день, в 4 приема внутрь						
Ципрофлоксацин суспензия	15 мг/кг, каждые 12 ч 3 дня внутрь, затем плацебо	128	3 дня	На 6-й день: 65%	На 6-й день: эрадикация у всех пациентов; рецидивы отсутствовали	[82]	2002
Ципрофлоксацин	15 мг/кг каждые 12 ч	125	5 дней	69%			
Цефтибутен	9 мг/кг в сутки, в один прием внутрь	88	5 дней	Ср. длительность диареи (дн.): 2,3	Данные не приведены	[70]	1999
Норфлоксацин	8 мг/кг, каждые 12 ч внутрь	82		2,0 (p>0,05)			

	34	5 дней	85,3% (29/34)	Данные не приведены	[95]	1995	Дети с острой инвазивной диареей
Фуразолидон	7,5 мг/кг в сутки, в 4 приема внутрь	34	85,3% (29/34)	Данные не приведены	[95]	1995	Дети с острой инвазивной диареей
Налидиксовая кислота	55 мг/кг в сутки, в 4 приема внутрь	29	100% (29/29), p=0,039				
Фуразолидон	7,5 мг/кг в сутки, в 4 приема, внутрь	49	Общая (клиническая и бактериологическая): 63% (31/49); выздоровление на 3-й день: 87,8% (43/49)	На 6-й день: 58,8% (20/34)	[95]	1989	Дети с острой ИД, преимущественно шигеллезной. Бактериологическая эффективность (среди пациентов с положительной культурой) – 61,5%
Ко-тримоксазол	8/40 мг/кг в сутки, в 2 приема внутрь	52	69% (36/52); 82,7% (43/52)				
Контроль (без антибиотиков)		24	23% (5/22); 45,5% (10/22)				
Ципрофлоксацин (суспензия)	10 мг/кг 2 раза в сутки + плацебо в/м	95	100% НЛР (легкие и транзиторные без вовлечения суставов) – 8% 99% НЛР – 4,7%	На 5-й день: эрадикация шигелл в 99% случаев (различия между режимами отсутствовали)	[76]	2001	Дети 6 мес – 10 лет с ОИД**. Возбудитель выделен у 121 (60%) пациента, в 57% (73) – шигеллы.
Цефтриаксон	50 мг/кг в сутки, в/м 1 раз в день + плацебо (суспензия)	106					
Налидиксовая кислота	60 мг/кг в сутки, внутрь	37	Неэффективность: 29,7% (11/37), из них 7,7% (2/26) – среди пациентов, выделявших чувствительные штаммы	Неэффективность: 27% (10/37)	[103]	1994	Дети 1–8 лет, выделявшие <i>Shigella</i> spp.
Пивмециллин* [*]	50 мг/кг в сутки, внутрь	34	0% (0/34)				

Примечание: * здесь и в табл. 2 – препараты, не зарегистрированные к применению в России;

** – острая инфекционная диарея.

не всегда столь же эффективны, как пероральные цефалоспорины. Это касается цефотаксима, применение которого, в отличие от цефтриаксона, в ряде случаев сопровождается клинической и бактериологической неэффективностью [77]. Механизмы снижения эффективности остаются малопонятными. Самым поверхностным объяснением может быть низкая билиарная экскреция препарата, что обуславливает неполную эрадикацию возбудителя из ЖКТ. Концентрация активного метаболита цефотаксима в собственной пластинке слизистой оболочки кишки оказывается ниже, чем у других ЦС III [77], несмотря на то, что концентрация в крови находится на достаточном уровне.

Клиническая эффективность цефтриаксона более стабильна. Показано его преимущество перед ампициллином при лечении шигеллезов [75]. Препарат существенно сокращает продолжительность диареи и приводит к эрадикации возбудителя из стула у всех пациентов на 5-е сутки лечения (см. табл. 1). Бактериологический рецидив был зарегистрирован у 40% пациентов, получавших ампициллин, несмотря на то, что только 28% изолированных у этих пациентов культур были резистентны к ампициллину. Различия в эффективности были статистически значимыми [75].

Между тем, цефтриаксон не уступает перорально назначаемому ципрофлоксацину при эмпирической терапии ИД у детей. Эрадикация шигелл без рецидивов в отдаленном периоде достигается в 96% случаев к 5 дню лечения ципрофлоксацином и цефтриаксоном, а клиническое выздоровление наблюдается у всех пациентов (см. табл. 1) [76].

Таблица 2. Клиническая и бактериологическая эффективность антибиотиков при терапии шигеллеза у взрослых

Препараты сравнения	Режим лечения	Число пациентов	Курс	Клиническая эффективность, % (число больных)	Бактериологическая эффективность, % (число больных)	Ссылка	Год	Комментарии
Азитромицин	0,5 г – 1-й день, 0,25 г – 2–5-й день, в один прием, внутрь	34	5 дней	82% (28)	94% (32)	[59]	1997	
Ципрофлоксацин	0,5 г каждые 12 ч, внутрь	36		89% (32) (-7% [95% ДИ: -23% +10%]) (-6% [ДИ: -14% +2%])	100% (36)			
Цефиксим	0,4 г каждые 24 ч, внутрь	15	5 дней	53%	40%	[72]	1995	
Пивамдиноциллин*	0,4 г каждые 6 ч, внутрь	15		100%, p=0,006;	87%, p=0,009			
Норфлоксацин	0,4 г каждые 12 ч, внутрь	511	5 дней	63% Ср. длительность заболевания: 3 дня	Данные не приведены	[100]	1992	Пациенты старше 12 лет
Плацебо	Каждые 12 ч, внутрь			51%, p=0,003; Ср. длительность заболевания: 4 дня (p=0,02)	100% (60/60)	[64]	1990	
Ципрофлоксацин	0,5 г каждые 12 ч, внутрь	60	5 дней	95% (57/60)	88% (23/26, ампицилин-чувствительные штаммы шигелл);			
Ампициллин	0,5 г каждые 6 ч, внутрь	61		43% (15/35, ампицилин-резистентные штаммы шигелл) (p<0,01)	86% (30/35, ампицилин-резистентные штаммы шигелл) (p<0,025)			
Ципрофлоксацин	1 г, внутрь	40	Одно-кратно	Неэффективность (среди пациентов, инфицированных <i>S. dysenteriae</i> тип 1): 40% (4/10)	Данные не приведены	[88]	1992	Клиническая эффективность наблюдалась у 78 пациентов, выделявших шигеллы других видов, кроме <i>S. dysenteriae</i> тип 1
Ципрофлоксацин	1 г каждые 24 ч, внутрь	43	2 дня	13% (2/15) (p=0,15, одна доза vs. две дозы)				
Ципрофлоксацин,	0,5 г каждые 12 ч, внутрь	35	5 дней	0% (0/15) (p=0,017, одна доза vs. 10 доз) (p>0,2 две дозы vs. 10 доз)				

Окончание табл. 2.

Пивмециллин*	0,4 г каждые 6 ч, внутрь	22	5 дней	Ср. длительность диареи: 3,3 дня	Период бактериовыделения (средний): 1,2 дня	[101]	1984	Шигеллы чувствительны к обоим препаратам
Ампициллин	0,5 г каждые 6 ч, внутрь	22		4,5 дня (p<0,05)	1,4 дня			
Ко-тримоксазол	0,96 г каждые 12 ч, внутрь	26	5 дней	Длительность заболевания (дни): 2,5 (+/- 0,65). Частота стула: 9,7 (+/- 2,37)	95,8% (23/24)	[83]	1989	15% изолятов резистентны к ко-тримоксазолу; все чувствительны к норфлоксацину
Норфлоксацин	0,8 г, внутрь	29	Однократно	Длительность заболевания (дни): 2,0 (+/- 0,47), p=0,2. Частота стула: 7,6 (+/- 3,19), p=0,312	100% (25/25)			

Установлено также, что двухдневный курс цефтриаксона не отличается по эффективности от пятидневного при лечении шигеллезов у детей [74].

Для лечения шигеллезов у взрослых парентеральные цефалоспорины теоретически применимы, но ввиду явных преимуществ пероральных ФХ они остаются альтернативными препаратами.

Хлорамфеникол. Это устаревший высокотоксичный антибиотик, занимавший ранее одно из ведущих мест в программах антибактериальной терапии ряда инфекций, в том числе кишечных. В последнее десятилетие показания для его использования, включая шигеллезы, существенно сократились. Это произошло прежде всего в результате наличия токсических эффектов, которые нивелируют его полезные свойства, и в связи с появлением новых высокоэффективных и более безопасных препаратов.

Хинолоны. Ведущими качествами, определяющими преимущества хинолонов перед другими препаратами, являются высокая активность в отношении шигелл, способность накапливаться не только в просвете кишечника, но и хорошо проникать в стенку кишки, внутрь клеток, лимфоидные структуры и создавать в них высокие концентрации, многократно превышающие МПК в отношении этиологически значимых микроорганизмов [78, 79].

Хинолоны первого поколения, к которым относится налидиксовая кислота, уступают по своей активности ФХ, и их использование увеличивает риск появления резистентных штаммов. Поэтому применение их у взрослых неоправдано. Оксолиниевая и пипемидовая кислоты перестали применяться ввиду отсутствия каких-либо преимуществ перед налидиксовой кислотой, которая является наиболее активной.

Налидиксовая кислота может быть востребована лишь тогда, когда отсутствует возможность назначения ФХ или у пациентов до 12 лет, в том числе и для терапии шигеллезов у детей [1]. В настоящее время этот препарат практически полностью вытеснен из употребления современными ФХ, которые обладают рядом преимуществ: широким спектром активности, улучшенной фармакокинетикой и благоприятным профилем безопасности [78–81].

ФХ являются сейчас основным классом антимикробных препаратов для лечения шигеллезов у взрослых в большинстве регионов мира [55]. Назначаемые в разных режимах (от однократной дозы до пятидневных курсов) ФХ значительно сокращают длительность и тяжесть течения заболевания, быстро saniруют кишечник от возбудителя, сокращая продолжительность бактериовыделения и снижая риск развития рецидивов и осложнений [15, 6, 82].

Ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин значительно превосходят по клинической и бактериологической эффективности при шигеллезах аминопенициллин, налидиксовую кислоту и ко-тримоксазол. Норфлоксацин в одной дозе более эффективен, чем ко-тримоксазол, назначаемый в течение 5 дней [83]. Препарат имеет преимущества перед налидиксовой кислотой по эффективности при лечении шигеллезов у детей [84] и не уступает цефтибутену по влиянию на длительность ИД [70].

Ципрофлоксацин характеризуется лучшей клинической эффективностью, чем аминопенициллины [64, 85], и сравним по эффективности и безопасности с цефтриаксоном, назначаемым внутривенно для эмпирической терапии пациентов с ИД, демонстрируя одинаковую с ним бактериологическую эффективность при лечении шигеллезов [76].

У детей до 18 лет ФХ традиционно остаются противопоказанными в связи с риском хондротоксического действия. Их назначают только в тех случаях, когда отсутствуют иные возможности эффективной антибактериальной терапии, и в частности при шигеллезах, если имеются достоверные данные о высоком уровне резистентности шигелл к другим антимикробным препаратам, когда польза от их применения существенно превышает возможный риск токсичности [52, 78, 81, 86, 87].

Имеются убедительные доказательства, что короткие курсы ФХ в средних терапевтических дозах хорошо переносятся детьми и высокоэффективны при шигеллезах, вызываемых полирезистентными штаммами [1, 70, 84, 85]. Учитывая высокую антимикробную активность ФХ, были предприняты попытки обосновать возможность сокращения длительности курса лечения до трех дней, при этом ущерб для клинической и микробиологической эффективности лечения не был подтвержден [82, 88]. Такой подход позволяет еще больше снизить риск возникновения нежелательных реакций, в том числе со стороны *опорно-двигательного аппарата* (ОДА) у детей [78, 80, 86].

Суммарная частота нежелательных реакций при назначении фторхинолонов у детей составляет 3,7%, превышая таковую при лечении другими антибиотиками [78]. Вместе с тем, практически не отмечается серьезных нежелательных реакций со стороны печени, почек и ОДА, а частота артралгий, по разным источникам, не превышает 1,5% [78, 87]. Артралгии и асептическое воспаление синовиальной оболочки суставов наиболее часто отмечаются при длительных курсах терапии ФХ (более 60 дней) или при назначении пефлоксацина, причем являются транзиторными и протекают без структурных

изменений в костной ткани [78, 86]. Длительные наблюдения с применением инструментальных методов, включая ядерно-магнитную резонансную томографию, ультрасонографию и гистопатологический мониторинг, не выявили каких-либо хинолон-индуцированных эффектов и отрицательного влияния на динамику роста детей, получавших терапию ФХ [81, 85]. Когортное наблюдательное исследование, включавшее более 6 000 детей разных возрастов, получавших ФХ, показало, что частота верифицированных поражений сухожилий и суставов составила 0,82% [86]. Не было установлено значимых различий в частоте нежелательных реакций со стороны ОДА у детей (около 20 000 включенных в анализ), получавших ФХ или азитромицин (для последнего не известны специфические эффекты в отношении ОДА). Частота поражений ОДА у детей, получавших азитромицин, вероятно отражает базовую частоту такого вида патологии в детской популяции, и следовательно поражения ОДА, имеющие причинно-следственную связь с приемом ФХ, действительно представляют собой редкое явление [86]. Частота возникновения наиболее серьезных осложнений при лечении ФХ, таких как разрывы ахиллова сухожилия, оценивается в 1 случай на 175 тыс. пациентов или на 800 тыс. DDD (*Defined Daily Dose – установленная суточная доза*) применяемых ФХ [80].

Следовательно, при соблюдении режимов дозирования отсутствуют веские основания для отказа от применения ФХ по соображениям безопасности в качестве альтернативных препаратов в педиатрии в ситуациях, когда потенциальная польза существенно превышает возможный прогнозируемый риск возникновения нежелательных реакций [15, 78, 85]. Принимая во внимание критерий безопасности, ципрофлоксацин и норфлоксацин являются наилучшим выбором в таких клинических ситуациях [70, 84].

У взрослых суммарная частота нежелательных реакций при лечении норфлоксацином, ципрофлоксацином, офлоксацином и левофлоксацином составляет в среднем 3,6–6,5%, 7,3, 11 и 6,2% соответственно, причем в их структуре доминируют расстройства желудочно-кишечного тракта, тогда как реакции со стороны ОДА встречаются с частотой менее 1% [79, 87].

Макролиды. Единственным препаратом из этой группы, активным против шигелл, является азитромицин [43, 89].

МПК азитромицина для 90% клинических штаммов шигелл составляет 1 мг/л, при этом диапазон пограничных концентраций составляет от ≤ 2 до ≥ 8 мг/л [43, 44]. Полученные в эксперименте

значения МПК азитромицина для клинических изолятов в 8 раз ниже МПК эритромицина – наиболее применяемого в клинической практике макролида [90].

Азитромицин сокращает выживаемость внутриклеточно локализованных бактерий в значительно большей степени, чем ЦС III [60].

Указанные преимущества, даже принимая во внимание минимальное превышение МПК для шигелл создаваемыми в крови концентрациями, обеспечивают возможность применения азитромицина для лечения кишечных инфекций и обуславливают клиническую эффективность при шигеллезах, сравнимую с таковой ципрофлоксацина [58, 59]. Различия в клинической и бактериологической эффективности между этими препаратами не достоверны [59].

Таким образом, азитромицин, благодаря своим фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам, внутриклеточной активности, переносимости и способу дозирования, является перспективным альтернативным препаратом для лечения шигеллезов в первую очередь у детей, а также шигеллезов у взрослых, вызванных полирезистентными штаммами шигелл, если отсутствует возможность назначения фторхинолонов [1, 59, 89].

Производные нитрофурана. Данная группа представлена фуразолидоном и нифуроксазидом (эрсефурил). Благодаря способности накапливаться в высоких концентрациях в просвете кишечника они нередко предлагаются в качестве препаратов выбора для лечения шигеллезов, в том числе и у детей [91, 92]. Между тем, результаты изучения фармакокинетики этих препаратов неоднозначны, их клиническая эффективность плохо прогнозируема, а профиль безопасности неудовлетворителен [58, 93, 94].

Результаты контролируемых исследований клинической эффективности нитрофуранов противоречивы. Единственным обоснованным показанием к назначению фуразолидона является в настоящее время первичный лямблиоз, тогда как при иных формах ИД его клиническая эффективность весьма сомнительна [16]. При острой ИД фуразолидон показывает умеренную клиническую и бактериологическую эффективность, однако она даже ниже, чем у ко-тримоксазола [95]. Влияние нифуроксазида на длительность острой диареи мало отличается от плацебо [96]. Фуразолидон определенно уступает по клинической эффективности и налидиксовой кислоте при лечении шигеллезов у детей [97]. Более того, применение фуразолидона может способствовать увеличению продолжительности симптомов заболевания и времени пребывания больных в стационаре.

При всей неопределенности клинической эффективности производных нитрофурана при шигеллезах не следует забывать об их токсичности. Обнаруженные в эксперименте на животных мутагенные свойства нитрофуранов [93, 98], регистрируемые случаи острой гепатотоксичности, даже при использовании коротких курсов, и отсутствие клинических преимуществ перед другими препаратами явились основными причинами ограничения или запрещения применения этих препаратов в Японии, Ирландии, Корее и ряде других стран [58].

Аминогликозиды. Терапевтическая ценность аминогликозидов при шигеллезах не подтвердилась. Их активность *in vitro*, за исключением стрептомицина [13, 19], в отношении «диких» и клинических штаммов шигелл [12, 43, 45] не обеспечивает клиническую эффективность при шигеллезах [56, 61]. Ни парентеральное введение, ни прием внутрь не позволяют создать достаточные концентрации аминогликозидов в тканях [56, 99].

Шигеллы, находящиеся в собственной пластинке слизистой оболочки кишки и внутриклеточно, остаются недоступными для действия аминогликозидов ввиду низкой степени их абсорбции из кишечника, не достигающей 1% от принятой внутрь дозы [99]. Поэтому рекомендации по применению аминогликозидов внутрь при шигеллезах, до сих пор распространенные в отечественной литературе, являются малообоснованными и с точки зрения фармакокинетики [91, 92].

Вопреки *in vitro* чувствительности шигелл к гентамицину показана крайне высокая частота его клинической неэффективности при приеме внутрь в сравнении с налидиксовой кислотой при лечении шигеллезов у детей, когда более чем в половине случаев не достигается элиминация возбудителя из фекалий [56].

Назначение аминогликозидов внутрь при ИД не рекомендуется, поскольку они способны увеличивать длительность заболевания, вызывая затяжную бактериальную диарею, состояние бактерионосительства или даже псевдомембранозный колит [61].

В мировой медицинской практике вопрос о клиническом применении аминогликозидов при шигеллезах трактуется однозначно: шигеллы с клинической точки зрения следует рассматривать как резистентные к аминогликозидам, так как, несмотря на высокую активность аминогликозидов *in vitro*, они характеризуются клинической неэффективностью при шигеллезах [44].

Препараты разных классов. Карбапенемы (имипенем, меропенем) высокоактивны как в отношении «диких» штаммов шигелл, так и

β -лактамазопродуцирующих клинических штаммов вследствие высокой устойчивости к действию β -лактамаз [43]. Спектр активности монобактамного антибиотика азтреонама включает аэробные грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, но антибиотик разрушается β -лактамазами. Карбапенемы и монобактамы относятся к резервным антибиотикам, предназначенным для терапии тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекций, и выпускаются в лекарственных формах только для парентерального введения. Поэтому эффективность этих препаратов при шигеллезах не изучается в сравнительных исследованиях, и шигеллез отсутствует среди показаний к назначению этих препаратов.

Полимиксины редко используются по причине высокой токсичности (при парентеральном введении), кроме того, в настоящее время отсутствует какая-либо специфическая клиническая инфекция, при которой рассматривалась бы возможность их назначения внутрь. Полимиксин В не абсорбиру-

ется в желудочно-кишечном тракте и как всякий неабсорбирующийся при приеме внутрь препарат не в состоянии оказать значимого воздействия на инфекционный процесс при шигеллезах [61].

Заключение

Перечень антибиотиков, эффективных при шигеллезах и относительно безопасных у различных категорий пациентов, достаточно ограничен в настоящее время. Опираясь на опубликованные данные по этой проблеме, следует обратить внимание, что важнейшей фармакодинамической предпосылкой клинической эффективности препаратов при шигеллезах является чувствительность возбудителя. Именно поэтому надзор за резистентностью шигелл к антибиотикам позволяет формировать наиболее обоснованную политику в отношении рационального выбора препаратов для терапии, а возможно и профилактики шигеллезов и тем самым способствовать сохранению их эффективности в будущем.

Литература

1. Kotloff K.L., Winickoff J.P., Ivanoff B., et al. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull WHO 1999; 77:651-66.
2. Navia M.M., Capitano L., Ruiz J., Vargas M., et al. Typing and characterization of mechanisms of resistance of *Shigella* spp. Isolated from feces of children under 5 years of age from Ifakara, Tanzania. J Clin Microbiol 1996; 37:3113-7.
3. Mates A., Eyny D., Philo S. Antimicrobial resistance trends in *Shigella* serogroups isolated in Israel, 1990-1995. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19:108-11.
4. Prats G., Mirelis B., Llovet T., et al. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1140-5.
5. Replogle M.L., Fleming D.W., Cieslak P.R. Emergence of antimicrobial-resistant shigellosis in Oregon. Clin Infect Dis 2000; 30:515-9.
6. Thielman N. M., Guerrant R. L. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004; 350:38-47.
7. Федеральный центр Госсанэпиднадзора МЗ РФ. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2003-2004 гг. Справка о состоянии инфекционной заболеваемости за 12 месяцев 2004 года. 07 февраля 2005 г. Доступно с URL: <http://www.fcqsen.ru>.
8. Cheasty T., Skinner J.A., Rowe B., Threlfall E.J. Increasing incidence of antibiotic resistance in *Shigella*s from humans in England and Wales: recommendations for therapy. Microb Drug Resist 1998; 4:57-60.
9. Khalil K., Khan S.R., Mazhar K., Kaijser B., Lindblom G.B. Occurrence and susceptibility to antibiotics of *Shigella* species in stools of hospitalized children with bloody diarrhea in Pakistan. Am J Trop Med Hyg 1998; 58:800-3.
10. Kim S., Kim J., Jang H., Kang Y., Lee B. Review of antimicrobial resistance of *Shigella flexneri* isolated in Korea during 1998 to 2002. Proceedings of the 1st FEMS Congress; Ljubljana, Slovenia; 2003. Poster P6-7.
11. Suarez M. E., Carvajal L., Culasso C., Paredes M. Antimicrobial resistance of *Shigella* spp. in Cordoba, Argentina, during the period 1990-1997. Rev Panam Salud Publica 2000; 7:113-7.
12. Ashkenazi S., Levy I., Kazaronovski V., Samra Z. Growing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates. J Antimicrob Chemother 2003; 51:427-9.
13. Aysev A.D., Guriz H. Drug resistance of *Shigella* strains isolated in Ankara, Turkey, 1993-1996. Scand J Infect Dis 1998; 30:351-3.
14. Рафальский В.В., Андреева И.В., Веселов А.В. Характеристика потенциальных слушателей курсов дистанционного образования по антимикробной терапии. V Международная конференция МАКМАХ: Тезисы докладов; М.; 2002. С. 36-37.
15. Phavichitr N., Catto-Smith A.G. Acute gastroenteritis in children. What role for antibacterials? Pediatr Drugs 2003; 5:279-90.
16. Gomez H.F., Cleary T.G. *Shigella* species. In: Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 836-9.
17. Bratoeva M.P., John J.F. Jr. *In vivo* R-plasmid transfer in a patient with a mixed infection of *Shigella dysenteriae*. Epidemiol Infect 1994; 112:247-52.

18. Oh J.Y., Yu H.S., Kim S.K., Seol S. Y., Cho D. T., Lee J. C. Changes in patterns of antimicrobial susceptibility and integron carriage among *Shigella sonnei* isolates from Southwestern Korea during epidemic periods. *J Clin Microbiol* 2003; 41:421-3.
19. Козлова Н. С. Плазмиды антибиотикорезистентных штаммов шигелл, выделенных в Ленинграде и Ленинградской области. *Антибиот химиотер* 1993; 38(4-5):9-13.
20. O'Hara K., Haruta S., Sawai T., Tsunoda M., Iyobe S. Novel metallo- β -lactamase mediated by a *Shigella flexneri* plasmid. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 162:201-6.
21. Ambler J. E., Drabu Y. J., Blakemore P. H., Pinney R. J. Mutator plasmid in a nalidixic acid-resistant strain of *Shigella dysenteriae* type 1. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:831-9.
22. Rajakumar K., Bulach D., Davies J., Ambrose L., Sasakawa C., Adler B. Identification of a chromosomal *Shigella flexneri* multi-antibiotic resistance locus which shares sequence and organizational similarity with the resistance region of the plasmid NR1. *Plasmid* 1997; 37:159-68.
23. Siu L.K., Lo J.Y.C., Yuen K.Y., Chau P.Y., Ng M.H., Ho P.L. β -Lactamases in *Shigella flexneri* isolates from Hong Kong and Shanghai and novel OXA-1-like β -lactamase, OXA-30. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2034-8.
24. Fortineau N., Naas T., et al. SHV-type extended-spectrum β -lactamase in a *Shigella flexneri* clinical isolate. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:685-8.
25. Ahamed J., Kundu M. Molecular characterization of the SHV-11 β -lactamase of *Shigella dysenteriae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2081-3.
26. Nuesch-Inderbinen M. T., Kayser F. H., Hachler H. Survey and molecular genetics of SHV β -lactamases in *Enterobacteriaceae* in Switzerland: two novel enzymes, SHV-11 and SHV-12. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:943-9.
27. Lindberg F., Normark S. Contribution of chromosomal beta-lactamases to beta-lactam resistance in enterobacteria. *Rev Infect Dis* 1986; 8(Suppl 3):S292-304.
28. Odeh R., Kelkar S., Hujer A. M., Bonomo R. A., Schreckenberger P. C., Quinn J. P. Broad resistance due to plasmid-mediated AmpC β -lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2002; 35:140-5.
29. Ghosh A.S., Kar A.K., Kundu M. Alterations in high molecular mass penicillin-binding protein 1 associated with beta-lactam resistance in *Shigella dysenteriae*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248:669-72.
30. Ahamed J., Gangopadhyay J., Kundu M., Sinha A. K. Mechanisms of quinolone resistance in clinical isolates of *Shigella dysenteriae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2333-4.
31. Chu Y.-W., Houang E.T.S., Cheng A.F.B. Novel combination of mutations in the DNA gyrase and topoisomerase IV genes in laboratory-grown fluoroquinolone-resistant *Shigella flexneri* mutants. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:3051-2.
32. Everett M.J., Jin Y.F., Ricci V., Piddock L.J.V. Contributions of individual mechanisms to fluoroquinolone resistance in 36 *Escherichia coli* strains isolated from humans and animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2380-6.
33. Rahman M., Mauff G., Levy J., Couturier M., Pulverer G., Glasdorff N., Butzler J. P. Detection of 4-quinolone resistance mutation in *gyrA* gene of *Shigella dysenteriae* type 1 by PCR. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2488-91.
34. Ghosh A.S., Ahamed J., Chauhan K.K., Kundu M. Involvement of an efflux system in high-level fluoroquinolone resistance of *Shigella dysenteriae*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242:54-6.
35. Martinez-Martinez L., Pascual A., Jacoby G. A. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351:797-9.
36. Courvalin P. Plasmid-mediated 4-quinolone resistance: a real or apparent absence? *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:681-4.
37. Farfan M., Flores O., Navarro N., Prado V., Mora G., Toro C. Molecular characterization of resistance mechanisms to chloramphenicol in *Shigella flexneri* strains isolated from Chilean children with acute diarrhea. *Rev Med Chil* 2002; 130:275-80.
38. Bryskier A. Nouvelles tetracyclines. In: Bryskier A., ed. *Antibiotiques Agents Antibacteriens et Antifongiques*. Paris: Ellipses Edition Marketing S.A., 1999. p. 669-82.
39. Roberts M. C. Epidemiology of tetracycline-resistance determinants. *Trends Microb* 1994; 2:353-7.
40. Veyssier P. Inhibiteurs de la dihydrofolate reductase, nitroheterocycles (furanes) et 8-hydroxyquinoleines. In: Bryskier A., ed. *Antibiotiques Agents Antibacteriens et Antifongiques*. Paris: Ellipses Edition Marketing S.A., 1999. p. 995-1029.
41. Mandell G.L., Sande M.A. Antimicrobial agents: sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections. In: Goodman R., Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8-th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 1047-64.
42. Yuce A., Gulay Z., Mehr M. A., Amyes S. G., Cakir N., Yulug N. Transferable trimethoprim resistance in *Shigella* strains. *J Chemother* 1998; 10:221-4.
43. Stock I., Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*, *Shigella*, *E.colneris*, and *E.hermannii* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33:187-99.
44. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: eleventh informational supplement. Approved Standard. NCCLS Document M100-S11 2001; 21(1).
45. Chu Y.-W., Houang E. T. S., Lyon D. J., Ling J. M., Ng T. K., Cheng A. F. B. Antimicrobial resistance in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* in Hong Kong, 1986 to 1995. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:440-3.
46. Radice M., Gonzalez C., Power P., del Carmen Vidal M., Gutkind G. Third-generation cephalosporin resistance in *Shigella sonnei*, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:442-3.
47. Threlfall E.J., Graham A., Cheasty T., Ward L.R., Rowe

- B. Resistance to ciprofloxacin in pathogenic *Enterobacteriaceae* in England and Wales in 1996. *J Clin Pathol* 1997; 50:1027-8.
48. Biedenbach D., Stephen J., Jones R.N. Occurrence and susceptibility profiles of pathogens causing gastroenteritis in North America and Europe: report from SENTRY antimicrobial surveillance program. Proceedings of the 42th ICAAC; San Diego, USA; 2002. Abstract C2-308.
49. Voogd C.E., Schot C.S., van Leeuwen W.J., van Klingeren B. Monitoring of antibiotic resistance in shigellae isolated in The Netherlands 1984-1989. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:164-7.
50. Yurdakok K., Sahin N., Ozmert E., Berkman E. *Shigella* gastroenteritis: clinical and epidemiological aspects, and antibiotic susceptibility. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:681-4.
51. Jones R.N., Dudley M.N. Microbiologic and pharmacodynamic principals applied to the antimicrobial susceptibility testing of ampicillin/sulbactam: analysis of the correlations between *in vitro* test results and clinical response. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28:5-18.
52. Mandell L.A., Peterson L.R., Wise R., et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis* 2002; 35:721-7.
53. Semenov V.M., Dmitrachenco T.I., Azarionok M.K., Zhyitsou I.V. Susceptibility of *Shigellas* found on the territory of Belarus to antibiotics. Proceedings of the 21th ICC; Birmingham, UK; 1999. Abstract P239.
54. Лучшев В.И., Шахмарданов М.З., Пирцхалаишвили Г.Г. Антибактериальная терапия шигеллеза Флекснера. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М., 2001. С. 234.
55. Guerrant R.L., Gilder T.V., Steiner T.S., et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50.
56. Islam M.R., Alam A.N., Hossain M.S., Mahalanabis D., Hye H.K. Double-blind comparison of oral gentamicin and nalidixic acid in the treatment of acute shigellosis in children. *J Trop Pediatr* 1994; 40:320-5.
57. Бенниш М. Бактериальные диареи у детей: синдромная или этиотропная терапия? *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2000; 2:57-60.
58. Bennish M.L., Khan W.A., Seas C., Salam M.A., Dhar U. Azithromycin in the treatment of shigellosis. A collection of key scientific posters. Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides & Oxazolidinones; Seville, Spain; 2000. Abstract 05.16.
59. Khan W.A., Seas C., Dhar U., Salam M.A., Bennish M.L. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:697-703.
60. Rakita R.M., Jacques-Palaz K., Murray B.E. Intracellular activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1915-21.
61. Haltalin K.C., Nelson J.D., Hinton L.V., Kusmiesz H.T., Sladoje M. Comparison of orally absorbable and nonabsorbable antibiotics in shigellosis. *J Pediatr* 1968; 72:708-20.
62. Haltalin K.C., Nelson J.D., Kusmiesz H.T., Hinton L.V. Comparison of intramuscular and oral ampicillin therapy for shigellosis. *J Pediatr* 1968; 73:617-22.
63. Nelson J.D., Haltalin K.C. Amoxicillin less effective than ampicillin against *Shigella* *in vitro* and *in vivo*: relationship of efficacy to activity in serum. *J Infect Dis* 1974; 129(Suppl):S222-S7.
64. Bennish M. L., Salam M. A., Haider R., Barza M. Therapy for shigellosis: II. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin. *J Infect Dis* 1990; 162:711-6.
65. Barr W.H., Zola E.M., Candler E.L., et al. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:279-85.
66. Lister P.D., Prevan A.M., Sanders C.C. Importance of beta-lactamase inhibitor pharmacokinetics in the pharmacodynamics of inhibitor-drug combinations: studies with piperacillin-tazobactam and piperacillin-sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:721-7.
67. Helvacı M., Bektaşlar D., Özkaya B., et al. Comparative efficacy of cefixime and ampicillin-sulbactam in shigellosis in children. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40:131-4.
68. Ashkenazi S., Amir J., Waisman Y., et al. A randomized, double-blind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis. *J Pediatr* 1993; 123:817-21.
69. Martin J. M., Pitetti R., Maffei F., et al. Treatment of shigellosis with cefixime: two days vs. five days. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:522-6.
70. Moolasart P., Eampokalap B., Ratanasrithong M. Comparison of the efficacy of ceftibuten and norfloxacin in the treatment of acute gastrointestinal infection in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30:764-9.
71. Prado D., Lopez E., Liu H., et al. Ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:644-7.
72. Salam M.A., Seas C., Khan W.A., Bennish M.L. Treatment of shigellosis: IV. Cefixime is ineffective in shigellosis in adults. *Ann Intern Med* 1995; 123:505-8.
73. Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *Ped Inf Dis J* 2003; 22:374-77.
74. Eidlitz-Marcus T., Cohen Y. H., Nussinovitch M., Elian I., Varsano I. Comparative efficacy of two- and five-day courses of ceftriaxone for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr* 1993; 123:822-4.
75. Varsano I., Eidlitz-Marcus T., Nussinovitch M., Elian I. Comparative efficacy of ceftriaxone and ampicillin for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr* 1991; 118(4 Pt 1):627-32.
76. Leibovitz E., Janco J., Piglansky L., et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1060-7.

77. Hoffman J.A., Kim K.S. Failure of cefotaxime therapy in a child with shigellosis [letter]. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:175-6.
78. Chalumeau M., Tonnelier S., Treluyer J. M., et al. Fluoroquinolones safety in pediatric patients: a prospective multicentric controlled cohort study in France. Proceedings of the 42th ICAAC; San-Diego, USA; 2002. Abstract G-441.
79. Fish D.N. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy* 2001; 21(Suppl 10): 253s-72s.
80. Ball P., Mandell L., Niki Y., Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf* 1999; 21:407-21.
81. Danisovicova A., Brezina M., Belan S., et al. Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. A multicenter survey. *Chemother* 1994; 40:209-14.
82. ZIMBASA dysentery study group. Multicenter, randomized, double blind clinical trial of short course versus standard course oral ciprofloxacin for *Shigella dysenteriae* type 1 dysentery in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:1136-41.
83. Gotuzzo E., Oberhelman R. A., Maguina C., et al. Comparison of single-dose treatment with norfloxacin and standard 5-day treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute shigellosis in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1101-4.
84. Bhattacharya K., Bhattacharya M. K., Dutta D., et al. Double-blind, randomized clinical trial for safety and efficacy of norfloxacin for shigellosis in children. *Acta Paediatr* 1997; 86:319-20.
85. Salam M. A., Dhar U., Khan W. A., Bennish M. L. Randomised comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet* 1998; 352:522-7.
86. Yee C.L., Duffy C., Gerbino P.G., Stryker S., Noel G.J. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:525-9.
87. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:130-4.
88. Bennish M.L., Salam M. A., Khan W.A., Khan A.M. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy. A randomized, blinded trial. *Ann Intern Med* 1992; 117:727-34.
89. Casellas (Jr) J.M., Casellas (Sr) J.M., Espinola C., et al. Azithromycin activity against 100 *Shigella* spp. Strains isolated from paediatric patients in Argentina and Paraguay as compared to that of other antibacterial agents. A collection of key scientific posters. Proceedings of the 5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides & Oxazolidinones; Seville, Spain; 2000. Abstract 01.22.
90. Retsema J.A., Girard A.E., Girard D., Milisen W.B. Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy *in vivo*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl A):83-9.
91. Новокшионов А. А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н. В. Патогенетическое обоснование оптимальной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции* 2002; (1):32-7.
92. Шувалова Е. П., Беляева Т. В., Осипова Г. И. Клиническая диагностика и терапия дизентерии. *Рос журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1997; (5):60-6.
93. Ito K., Ishida K., Takeuchi A., Nii A., Okamiya H., Doi K. Nitrofurazone induces non-regenerative hepatocyte proliferation in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2002; 53:421-6.
94. Клинические наблюдения. Фуразолидон: нарушение функции печени у ребенка двух месяцев. *Медицинская газета* 2002 16 янв.
95. Rodriguez R. S., Chavez A. Z., Galindo E. A randomized, controlled, single-blind study comparing furazolidone with trimethoprim-sulfamethoxazole in the empirical treatment of acute invasive diarrhea. *Scand J Gastroenterol* 1989; 169(Suppl):47-53.
96. Nifuroxazide in acute diarrhoea: OTC preparation. *Irrational. Prescribe Int* 1999; 8:170-2.
97. Dutta P., Sett A., Sarkar A., et al. Comparative efficacy of furazolidone and nalidixic acid in the empirical treatment of acute invasive diarrhea: randomized clinical trial. *Indian Pediatr* 1995; 32:13-9.
98. Quillardet P., Michel V., Arrault X., Hofnung M., Touati E. Mutagenic properties of a nitrofurantoin, 7-methoxy-2-nitronaphtho[2,1-b]furan (R7000), in lacI transgenic mice. *Mutat Res* 2000; 470:177-88.
99. Sande M.A., Mandell G.L. Antimicrobial agents: the aminoglycosides. In: Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8-th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 1098-116.
100. Wistrom J., Jertborn M., Ekwall E., et al. Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. Swedish Study Group. *Ann Intern Med* 1992; 117:202-8.
101. Kabir I., Rahaman M.M., Ahmed S.M., et al. Comparative efficacies of pivmecillinam and ampicillin in acute shigellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25:643-5.
102. Vinh H., Wain J., Chinh M.T., Tam C.T., et al. Treatment of bacillary dysentery in Vietnamese children: two doses of ofloxacin versus 5-days nalidixic acid. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:323-6.
103. Alam A.N., Islam M.R., Hossain M.S., Mahalanabis D., Hye H. K. Comparison of pivmecillinam and nalidixic acid in the treatment of acute shigellosis in children. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:313-7.