

В. Г. Акимкин, З. Г. Тагирова

# СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ИЗУЧЕНИЯ ШИГЕЛЛЁЗОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, ТЕРАПИЯ (на примере Республики Дагестан)

---



ФБУН Центральный НИИ  
Эпидемиологии  
Роспотребнадзора

НАУКА НА СЛУЖБЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека  
ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

**В.Г. Акимкин, З.Г. Тагирова**

**СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ИЗУЧЕНИЯ  
ШИГЕЛЛЁЗОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ,  
ТЕРАПИЯ  
(на примере Республики Дагестан)**

Монография

Москва  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора  
2023

УДК 616.995.132.2(470.67)  
ББК 55.141  
А39

**Рецензенты:**

*Виктор Васильевич Малеев*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии и премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, советник директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

*Роман Сергеевич Козлов*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета

**Акимкин В.Г., Тагирова З.Г.**

А39 Современный этап изучения шигеллёзов: эпидемиология, этиология, клиническое течение, терапия (на примере Республики Дагестан): Монография. — Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии; 2023. 164 с.

ISBN 978-5-6048873-3-2

В монографии в свете современных научных данных изучены эпидемиологические, этиологические, клинические и другие аспекты заболеваемости шигеллёзами. Исследования авторов основаны главным образом на материале Республики Дагестан, что связано с высоким уровнем заболеваемости в этом регионе.

Показано, что установление сроков, частоты и структуры постинфекционной гастроэнтерологической патологии в исходе шигеллёзов обосновывает комплекс мероприятий, направленных на раннее выявление и реабилитацию больных.

Материал, содержащийся в монографии, может быть использован для повышения квалификации врачей общей практики, инфекционистов, медицинских работников различного профиля, а также в учебном процессе старших курсов медицинских вузов.

**УДК 616.995.132.2(470.67)**  
**ББК 55.141**



DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6048873-3-2>

EDN: WVRSGN

ISBN 978-5-6048873-3-2

© Акимкин В.Г., Тагирова З.Г., 2023  
© ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023

Federal Service for Surveillance  
on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing  
Central Research Institute for Epidemiology

**Vasily G. Akimkin, Zarema G. Tagirova**

**THE CURRENT STAGE OF THE STUDY  
OF SHIGELLOSIS: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY,  
CLINICAL COURSE, THERAPY  
(on the example of the Republic  
of Dagestan)**

Monograph

Moscow  
Central Research Institute for Epidemiology  
2023

**Reviewers:**

*Victor V. Maleev*, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor, laureate of the State Prize and the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, advisor to the director of the Central Research Institute for Epidemiology for science

*Roman S. Kozlov*, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Professor, rector of Smolensk State Medical University

**Akimkin V.G., Tagirova Z.G.**

The current stage of the study of shigellosis: epidemiology, etiology, clinical course, therapy (on the example of the Republic of Dagestan): Monograph. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology; 2023. 164 p.

ISBN 978-5-6048873-3-2

In the monograph, in the light of modern scientific data, epidemiological, etiological, clinical and other aspects of the incidence of shigellosis are studied. The study of the authors is based mainly on the material of the Republic of Dagestan, which is associated with a high level of morbidity in this region.

It is shown that the establishment of the timing, frequency and structure of post-infectious gastroenterological pathology in the outcome of shigellosis substantiates a set of measures, aimed at early detection and rehabilitation of patients.

The material contained in the monograph can be used to improve the skills of general practitioners, infectious disease specialists, medical workers of various profiles, as well as in the educational process of senior courses of medical universities.



DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6048873-3-2>

EDN: WVRSGN

ISBN 978-5-6048873-3-2

© Akimkin V.G., Tagirova Z.G., 2023  
© Central Research Institute for Epidemiology, 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Список сокращений</b> .....	6
<b>Введение</b> .....	7
<b>Глава 1.</b> Эпидемиологическая ситуация по острым кишечным инфекциям и шигеллёзам в Республике Дагестан .....	11
<b>1.1.</b> Особенности структуры и динамики заболеваемости острыми кишечными инфекциями .....	12
<b>1.2.</b> Региональные эпидемиологические особенности шигеллёзов .....	20
<b>1.3.</b> Особенности вспышечной заболеваемости .....	34
<b>Глава 2.</b> Клиническое течение и исходы шигеллёзов .....	50
<b>2.1.</b> Шигеллёз Флекснера .....	50
<b>2.2.</b> Шигеллёз Зонне .....	66
<b>2.3.</b> Особенности клинического течения шигеллёзов в зависимости от этиологии и преморбидного фона .....	75
<b>2.4.</b> Исходы шигеллёзов в современных условиях .....	82
<b>Глава 3.</b> Состояние иммунной системы больных шигеллёзом Флекснера .....	91
<b>3.1.</b> Динамика уровня некоторых цитокинов .....	93
<b>3.2.</b> Состояние клеточного иммунитета .....	100
<b>3.3.</b> Состояние фагоцитарного звена .....	104
<b>3.4.</b> Состояние антиоксидантной системы .....	109
<b>Глава 4.</b> Оценка эффективности препаратов, применяемых в комплексном лечении больных шигеллёзами .....	115
<b>Глава 5.</b> Оптимизация эпидемиологического надзора и контроля за шигеллёзами на неблагополучных территориях .....	136
<b>Заключение</b> .....	145
<b>Литература</b> .....	148

## Список сокращений

АД	— артериальное давление
АОС	— антиоксидантная система
АТ	— антитела
БАС	— бактерицидная активность сыворотки
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГБУ РД РЦИБ	— Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан « Республиканский центр инфекционных болезней»
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИЛ	— интерлейкин
ИЛЦ	— испытательный лабораторный центр
ИФА	— иммуноферментный анализ
ЛПС	— липополисахарид
НСТ	— тест восстановления нитросинего тетразолия
ОКИ	— острые кишечные инфекции
ПИ	— постинфекционный
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПТИ	— пищевые токсикоинфекции
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
САР	— снижение абсолютного риска
СИБР	— синдром избыточного бактериального роста
СОР	— снижение относительного риска
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СРК	— синдром раздражённого кишечника
ТДК	— тиолдисульфидный коэффициент
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФАЛ	— фагоцитарная активность лейкоцитов
ФНО	— фактор некроза опухоли
ФЧ	— фагоцитарное число
ЧИК	— частота постинфекционных осложнений в контрольной группе
ЧИЛ	— частота постинфекционных осложнений в группе лечения
PFGE	— пульс-электрофорез

## Введение

---

Острые кишечные инфекции (ОКИ) остаются актуальной проблемой здравоохранения во всём мире, в том числе в России. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОКИ занимают 4-е место в рейтинге болезней и входят в десятку основных причин смертности населения в мире. В России к 2016 г. они находились на третьей позиции в структуре социально-экономического ущерба, уступая только инфекциям верхних дыхательных путей и впервые выявленному туберкулёзу [27].

По данным статистики, в России заболеваемость шигеллёзом за последние 13 лет снизилась более чем в 9 раз, достигнув своих минимальных значений за весь период наблюдения. Вместе с тем имеются территории, на которых регистрируются высокие уровни заболеваемости шигеллёзом — более 60 случаев на 100 тыс. населения, к числу которых относится Республика Дагестан.

В этих условиях особую значимость приобретает повышение качества клинической, лабораторной и эпидемиологической диагностики ОКИ, позволяющей объективно оценить структуру и динамику заболеваемости.

По данным отдельных исследований, ведущее место в структуре ОКИ, регистрируемых на территории Республики Дагестан, занимают инфекции неустановленной этиологии, удельный вес которых составляет около 70% [2]. Использование дополнительно к традиционным (бактериологический, серологический методы) современных (иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР)) методов лабораторной диагностики позволяет значительно увеличить процент этиологической расшифровки ОКИ [52].

Важным аспектом современного этапа изучения шигеллёзов является научное обоснование основных направлений эпидемиологического надзора [89], к числу которых относится проведение предэпидемической диагностики, направленной на раннее выявление предпосылок и предвестников возможного осложнения эпидемиологической ситуации [85]. В качестве ведущих социальных предпосылок для развития шигеллёзов рассматриваются уровень коммунального благоустройства, гигиенические навыки населения, бытовые и поведенческие факторы риска. Предпосылкой осложнения эпидемиологической ситуации также является изменение биологических свойств шигелл, которое в рутинном надзоре определяется



путём выявления видовой и сероваровой принадлежности возбудителя. Внедрение современных методов фено- и генотипирования позволяет проводить эпидемиологическое маркирование возбудителя, установить клональную структуру шигелл и определить их эпидемиологические связи в ходе эпидемиологического расследования вспышек [18].

Предвестниками осложнения эпидемиологической ситуации являются смена доминирующего варианта возбудителя, нарастание его фено- и генотипического разнообразия, в том числе за счет ранее не циркулирующих на определённых территориях вариантов [105].

Изменение свойств шигелл отражается не только на течении эпидемического процесса, но и на клинических проявлениях инфекции. Современной особенностью течения шигеллёза является значительная частота атипичных вариантов, трудных в диагностике, склонных к затяжному течению [102]. Наблюдаемый патоморфоз шигеллёзов связан с рядом факторов, к которым относятся изменение ферментативных свойств, а также чувствительности возбудителей к широко применяемым этиотропным средствам [55, 248]. Используемые в терапии шигеллёзов антибиотики цефалоспоринового ряда способны вызвать осложнения и аллергические реакции, при этом к ряду ранее эффективных препаратов развивается резистентность возбудителя [111].

Известно, что течение и исход инфекционных заболеваний, в том числе и шигеллёза, определяются состоянием иммунологической реактивности организма [75, 111]. При этом общепризнано, что их распространённость растёт в популяции лиц со сниженной иммунореактивностью.

До 50–70% людей имеют признаки нарушений иммунитета, следствием этого являются повышение частоты заболеваний, хронические воспалительные процессы, аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания [36]. У иммунокомпromетированных пациентов при шигеллёзе может отсутствовать выраженная лихорадка, а поражение толстой кишки, как правило, носит тотальный характер, заболевание протекает длительно, чаще развиваются осложнения [41]. Любой инфекционный процесс сопровождается активацией синтеза интерлейкина (ИЛ) 1, а затем и других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) и ИЛ-8 [130]. Изменения в цитокиновом профиле рассматриваются и как маркер хронического или осложнённого течения заболевания [88]. Иммуносупрессия может привести к тяжёлому и атипичному течению бактериальных инфекций, их генерализации, резистентности к терапии [14]. Иммунологические нарушения могут выражаться в снижении продукции ИЛ, в том числе ИЛ-1, ИЛ-2, изменении реакции клеток-мишеней на них, снижении активности Т-хелперов, естественных киллеров, способности к стимулированной продукции интерферона, дисбалансе цитокинов [30]. В этих случаях представляется целесообразным не только подавление роста возбудителей, но и стимуляция иммунного ответа организма [43].

Продолжительность периода реконвалесценции при тяжёлом и среднетяжёлом шигеллёзе может достигать 3 мес. У больных отмечаются дисфункции кишечника, дисбиотические изменения в составе микрофлоры толстой кишки, которые оказы-

вают существенное влияние на скорость репарации слизистой и восстановление функциональной активности кишечника [41]. Среди неблагоприятных исходов ОКИ в периоде поздней реконвалесценции можно отметить различные виды мальабсорбции, а также постинфекционного (ПИ) синдрома раздражённого кишечника (СРК), которые связаны с нарушениями микробно-тканевого комплекса [6, 141]. Профилактика ПИ-осложнений в периоде реконвалесценции ОКИ должна рассматриваться как важная проблема, решение которой требует комплексного этапного подхода.

Таким образом, характер современной эпидемиологической ситуации диктует необходимость изучения региональных особенностей шигеллёзов с выявлением причин и условий, способствующих поддержанию активности эпидемиологического процесса, научного обоснования дальнейшего совершенствования эпидемиологического надзора, а также разработки комплекса профилактических и противоэпидемиологических мероприятий.

Снижение эффективности стандартных схем терапии, затяжное и рецидивирующее течение шигеллёзов, формирование в значительном числе случаев гастроэнтерологической патологии как исхода инфекционного процесса, отсутствие критериев выбора дифференцированных схем терапии с учётом иммунологического статуса требуют проведения научных исследований, направленных на разработку и внедрение в клиническую практику комплексного подхода, обеспечивающего повышение эффективности лечения шигеллёзов.

Проблема шигеллёзов до настоящего времени привлекает к себе внимание ведущих отечественных и зарубежных учёных, несмотря на то что в проведённых ранее исследованиях достаточно полно описаны их клинико-эпидемиологические особенности [19, 85, 91, 111, 126, 129, 169].

На модели данных инфекций сформулирована теория этиологической избирательности главных (основных) путей передачи возбудителя, известная как теория соответствия [91]. Между тем накопленные данные свидетельствуют об изменении выявленных ранее эпидемиологических закономерностей, что требует дальнейшего изучения. В последние годы появляется всё больше исследований, подтверждающих реальную опасность водной передачи *Shigella sonnei* и пищевой — на фоне изменения вирулентности *S. flexneri* [98].

Одной из современных тенденций в эволюции эпидемиологического процесса инфекционных болезней является его развитие на фоне сочетанной патологии [110]. Это явление подтверждается увеличением частоты полиэтиологичных вспышек, в том числе вспышек шигеллёзов, описание которых практически не представлено в специальной литературе.

Доказан факт изменения ферментативных свойств и чувствительности шигелл к широко применяемым этиотропным средствам [23, 55, 102], а также механизм формирования лекарственной устойчивости шигелл [56]. Вместе с тем динамика данных свойств возбудителя на территориях с высокими уровнями заболеваемости шигеллёзом не изучалась.

Ещё одним фактором, определяющим течение и исход шигеллёзов, как и любого инфекционного процесса, является иммунологическая реактивность организма [76, 111]. По мнению ряда авторов, вирус-индуцированная иммуносупрессия может

привести к тяжёлому и атипичному течению бактериальных инфекций, их генерализации, резистентности к терапии [14, 76], что представляет интерес при изучении клинического течения шигеллёзов в условиях полиэтиологичных вспышек.

В последние годы активно развивается междисциплинарное направление, посвящённое изучению ПИ-расстройств кишечника, патогенез которых связан с нарушениями его микробно-тканевого комплекса и характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки кишечника [6, 143, 247]. Внимание учёных всё больше привлекает класс веществ — цитокинов, обладающих уникальными биологическими функциями. Они рассматриваются не только как инициаторы реакций воспаления, но и как маркеры осложнённого течения заболеваний, хронизации процесса [88, 130]. Представляет интерес комплексное исследование клинико-иммунологических особенностей шигеллёзов с выявлением существующих взаимосвязей между клиническими проявлениями заболевания и особенностями клеточного иммунитета, факторов неспецифической резистентности иммунитета, которые позволили бы прогнозировать течение и исходы заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день представляются недостаточно изученными современные особенности течения эпидемического процесса шигеллёзов на территориях с высокой активностью первичных и вторичных путей и факторов передачи возбудителей, методы эффективной терапии шигеллёзов, профилактики и лечения ПИ-гастроинтестинальных нарушений, а также способы совершенствования надзорных и контрольных мероприятий по предупреждению возникновения вспышек шигеллёзов, что получило отражение в ходе настоящего исследования на примере Республики Дагестан.

Методологической основой исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области эпидемиологии и инфекционных болезней, основные положения теорий эпидемического процесса. При разработке дизайна исследования использованы общенаучные подходы и специальные методы исследований, включающие ретроспективные и проспективные эпидемиологические, лабораторные (бактериологические, иммунологические, серологические и молекулярно-генетические), а также статистические методы исследований.

Клиническая часть представлена описанием изученных особенностей течения шигеллёзов у пациентов в условиях спорадической и вспышечной заболеваемости, а также у пациентов с различным преморбидным фоном. Исходы шигеллёзов у больных изучены в катамнезе.

# Глава 1

## Эпидемиологическая ситуация по острым кишечным инфекциям и шигеллёзам в Республике Дагестан

---

Исследование выполнено на базе кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУ РД «Республиканский Центр инфекционных болезней» г. Махачкала, а также ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора в 2005–2016 гг.

ОКИ, которые широко распространены во всех климатогеографических регионах мира, являются одной из важнейших проблем здравоохранения не только для стран с низким уровнем доходов населения, но и для экономически развитых государств [52, 111, 195]. Число смертельных исходов ОКИ в мире превышает 1 млн в год, во многих развивающихся странах дети в возрасте до 5 лет умирают в основном от ОКИ [122]. ОКИ, в том числе шигеллёзы, относятся к категории болезней, управляемых санитарно-гигиеническими мероприятиями. Фекально-оральный механизм передачи возбудителей во многом детерминирован социальными, биологическими и природными условиями, что делает их главным объектом в организации и проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий [10, 112].

Согласно рейтинговой оценке экономического ущерба, в России ОКИ устойчиво занимают 2–3-е места среди инфекционных и паразитарных заболеваний [26, 27]. Ежегодно на территории России регистрируют около 1 млн случаев кишечных инфекций, при этом считается, что статистика заболеваемости и смертности для данных нозологий не является полной и достоверной [112].

Несмотря на то что этиология острых диарей устанавливается лишь в 30–50% случаев, в настоящее время не подлежит сомнению наличие факта доминирования заболеваний вирусной этиологии, вызванных преимущественно ротавирусами, а также норо-, адено- и астровирусами, во все сезоны года, включая летние месяцы [52, 102, 174].

Для определения достоверности результатов, полученных при эпидемиологических и клинико-лабораторных исследованиях, использовались *статистические*

*методы исследования:* расчёт основных числовых статистических характеристик (средней арифметической дисперсии, среднего квадратического отклонения), выявление взаимосвязи для качественных данных (определение отношения шансов, коэффициентов ранговой корреляции Спирмена). Статистическую значимость различий качественных признаков в сравниваемых группах оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Достоверность различий между средними величинами определяли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента. Сравнение рядов данных проводили с использованием коэффициента корреляции (*r*). Различия между группами и коэффициенты корреляции считали статистически значимыми и достоверными при  $p < 0,05$ .

Различия показателей микрофлоры до и после лечения для зависимых выборок оценивали с помощью парного Т-теста Вилкоксона. Достоверность различий количественных значений для независимых выборок оценивали с применением критерия Крускала–Уоллиса с валидацией достоверности результатов и U-критерия Манна–Уитни с попарным сравнением выборок.

Для расчёта показателей использовали таблицу сопряжённости возможных клинических исходов заболеваний. При этом для оценки клинического эффекта вычисляли следующие показатели (мы исходили из гипотезы, что исследуемое вмешательство снижает вероятность развития ПИ-осложнений):

– снижение относительного риска (СОР) — относительное уменьшение частоты ПИ-осложнений в группе лечения (ЧИЛ) по сравнению с контрольной группой (ЧИК), рассчитываемое как  $(\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК})/\text{ЧИК}$ ;

– снижение абсолютного риска (САР) — абсолютная арифметическая разница в частоте ПИ-осложнений между группами лечения и контроля, рассчитываемая как  $(\text{ЧИЛ} - \text{ЧИК})$ ;

– число больных, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить развитие ПИ-осложнений у 1 больного, рассчитывается как  $1/\text{САР}$ .

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического модуля программы «Microsoft Excel 2010» на персональном компьютере.

## **1.1. Особенности структуры и динамики заболеваемости острыми кишечными инфекциями**

Республика Дагестан относится к числу неблагополучных регионов Российской Федерации по бактериальной дизентерии. По данным республиканского Роспотребнадзора, заболеваемость ОКИ в 2014 г., в сравнении с 2013 г., выросла на 15%. Ведущее место в структуре заболеваемости занимают ОКИ неустановленной этиологии, удельный вес которых достигает 70% [2].

Несмотря на то что ведущим этиологическим фактором ОКИ являются энтеротропные вирусы, сохраняют свою эпидемиологическую и клиническую значимость бактериальные инфекции, среди которых одна из лидирующих позиций принадлежит шигеллёзам [111, 174]. При этом истинное число случаев почти в 10 раз превышает регистрируемую заболеваемость даже в экономически развитых странах [201].

ОКИ являются одной из актуальных проблем не только в масштабах Российской Федерации, но и на региональном уровне, особенно на территориях Северного Кавказа. Так, в настоящее время в структуре инфекционной патологии, регистрируемой среди населения Республики Дагестан, ОКИ занимают 2-ю позицию после респираторных инфекций дыхательных путей (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Динамика инфекционной заболеваемости по Республике Дагестан в 2005–2016 гг. (I — показатель на 100 тыс. населения, удельный вес, %)

Нозологии	Годы											
	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес
Грипп и ОРВИ	7638	82,8	5857	79,5	5344	78,4	5299	79,9	7019	83,6	4520	78,1
ОКИ	401,7	4,4	392,3	5,3	435,4	6,4	427,2	6,4	472,8	5,6	595,7	10,3
Глистные и паразитарные инвазии	774,4	8,4	708,7	9,6	608,3	8,9	573,5	8,6	601,1	7,2	492,3	8,5
Воздушно-капельные и управляемые инфекции	110,7	1,2	134,4	1,8	172,2	2,5	100,9	1,5	163,4	1,9	74,1	1,3
Вирусные гепатиты и вирусоносительство	287,9	3,1	266,4	3,6	250,3	3,7	229,3	3,5	131,4	1,6	101,7	1,8
Зооантропонозные и природноочаговые инфекции	10,1	0,1	6,9	0,1	4,7	0,1	5,5	0,1	7	0,1	6,5	0,1
<b>Всего</b>	9222		7365		6814		5299		7019		5790	
	2011		2012		2013		2014		2015		2016	
	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес	I	уд. вес
Грипп и ОРВИ	5492	82,5	4078	79,9	3944	81,5	6074	87,2	5160	85,7	4728	78,1
ОКИ	457,6	6,9	444,3	8,7	433,1	8,9	452,4	6,5	454,9	7,6	599,3	10,3
Глистные и паразитарные инвазии	431,9	6,5	363,8	7,1	277,4	5,7	271,3	3,9	266,3	4,4	256	8,5
Воздушно-капельные и управляемые инфекции	178,2	2,7	110,6	2,2	105,2	2,2	118,9	1,7	89	1,5	99	1,3
Вирусные гепатиты и вирусоносительство	91,55	1,4	101,5	2,0	75,59	1,6	43,31	0,6	44,71	0,7	29,98	1,8
Зооантропонозные и природноочаговые инфекции	8,3	0,1	5,9	0,1	3,5	0,1	3,4	0,05	3,8	0,1	2,6	0,1
<b>Всего</b>	6659		5104		4839		6963		6019		5715	

Доля ОКИ сопоставима с удельным весом паразитарной патологии и, по среднемноголетним данным, составляет 7,3% (рис. 1.1).

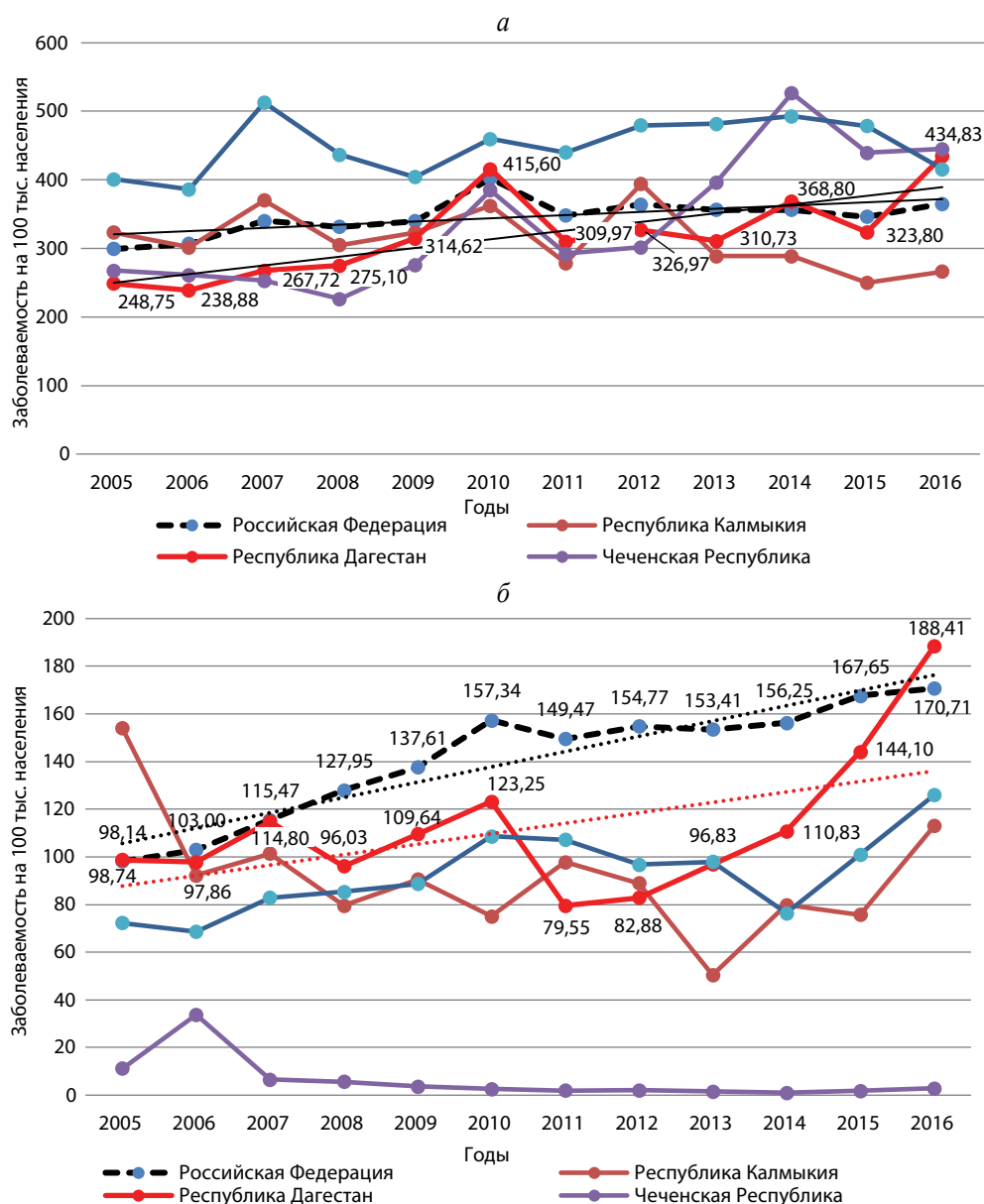
Сравнительный эпидемиологический анализ показал, что в последние годы на фоне увеличения числа регистрируемых случаев ОКИ среди населения Российской Федерации в целом на территории Республики Дагестан наблюдается стабильная тенденция к росту заболеваемости. Данная тенденция особенно характерна для ОКИ с установленной этиологией (рис. 1.2).

За весь период наблюдения среднемноголетние уровни заболеваемости ОКИ установленной и неустановленной этиологии в Республике Дагестан не превышали показатели по Российской Федерации. В то же время заболеваемость ОКИ установленной этиологии в Республике Дагестан была выше, чем на территориях прилегающих к ней субъектов, и составляла 111,9 случая на 100 тыс. населения ( $p < 0,001$ ). Безусловно, данная ситуация зависит от качества диагностики ОКИ. В 2009–2016 гг. по уровню этиологической расшифровки ОКИ Республика Дагестан приближалась к показателям по Российской Федерации, значительно опережая другие территории региона. По среднемноголетним данным, доля ОКИ установленной этиологии в России составляла 36%, в Республике Дагестан — 33%, в то время как в Республике Калмыкия и в Ставропольском крае — 24%, в Республике Ингушетия — 5%, а в Чеченской Республике — не более 1%. За последние годы показатель верификации ОКИ в Республике Дагестан заметно вырос: в 2011 г. доля расшифрованных случаев составляла всего 18,3%.

О нарастании эпидемиологической значимости ОКИ в Республике Дагестан свидетельствует динамика структуры инфекционной и паразитарной заболеваемости. В последние годы доля ОКИ колебалась от 4,4% в 2005 г. до 10,5% в 2016 г. (рис. 1.3).



Рис. 1.1. Современная структура инфекционной и паразитарной заболеваемости в Республике Дагестан (среднемноголетние данные за 2005–2016 гг.).



**Рис. 1.2.** Динамика заболеваемости ОКИ неустановленной (а) и установленной (б) этиологии в Российской Федерации, а также на отдельных территориях Северного Кавказа в 2005–2016 гг.

Значимость изучаемой патологии подтверждает этиологическая структура ОКИ. Ранжирование ОКИ позволило выявить особенности структуры заболеваемости и выделить приоритетные для каждой территории нозологии. Установлено, что в этиологической структуре ОКИ, регистрируемых на территории Российской Федерации, ведущее место занимала ротавирусная инфекция, а шигеллёзы — лишь





Рис. 1.3. Динамика структуры заболеваемости в Республике Дагестан по основным классам инфекционных и паразитарных болезней в 2005–2016 гг.

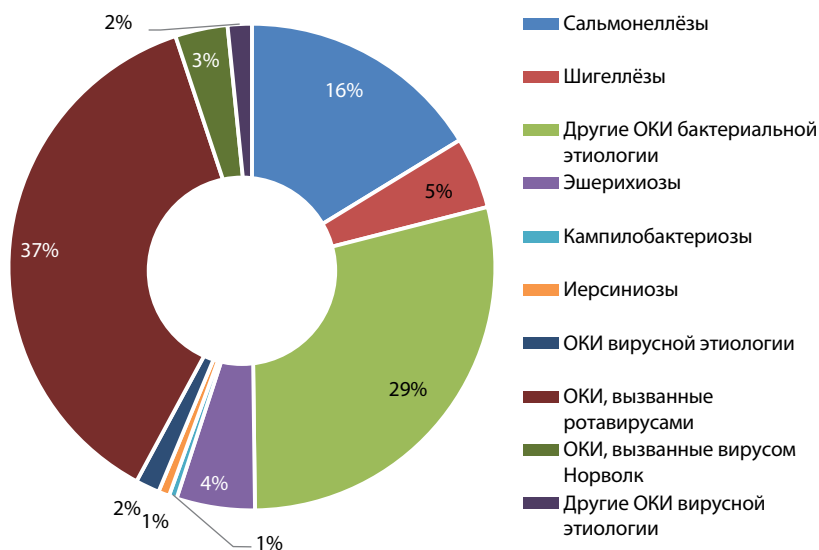


Рис. 1.4. Этиологическая структура ОКИ в Российской Федерации в 2005–2016 гг.

5-ю позицию (5%) после ОКИ, обусловленных условно-патогенной микрофлорой, сальмонеллезом и эшерихиозом (рис. 1.4).

В этиологической структуре ОКИ в Ставропольском крае шигеллёзы занимали 4-ю позицию (9%) (рис. 1.5).

В Республике Дагестан шигеллёзы являлись самой распространённой нозологией после эшерихиозов, их доля в среднем составляла 27% (рис. 1.6).

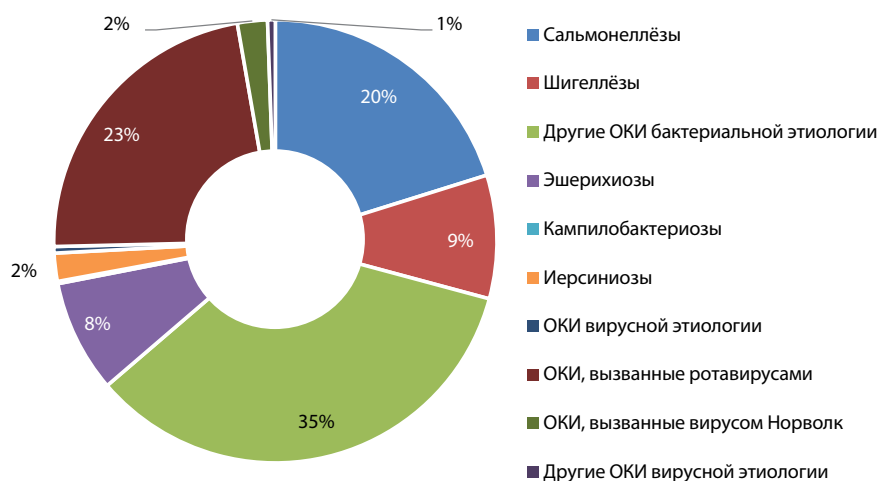


Рис. 1.5. Этиологическая структура ОКИ в Ставропольском крае в 2005–2016 гг.

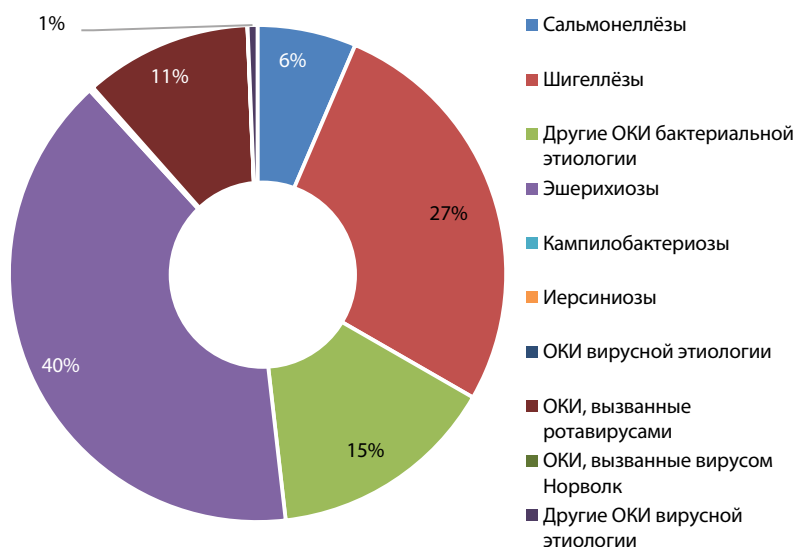


Рис. 1.6. Этиологическая структура ОКИ в Республике Дагестан в 2005–2016 гг.

Следует отметить, что на фоне повсеместно наблюдаемой тенденции к снижению доли инфекций бактериальной этиологии, в том числе шигеллёзов, и росту удельного веса вирусных ОКИ (рис. 1.7), в Республике Дагестан данная эпидемиологическая закономерность не выражена (рис. 1.8).

Только в последние годы в Республике Дагестан наблюдается относительный регистрационный рост заболеваемости ротавирусной инфекцией. В 2013 г. соотношение ОКИ бактериальной и вирусной этиологии составило 40 : 1, в 2014 г. — 13 : 1, в 2015 г. — 3,7 : 1 и в 2016 г. — 2,3 : 1 (для сравнения в Российской Федера-

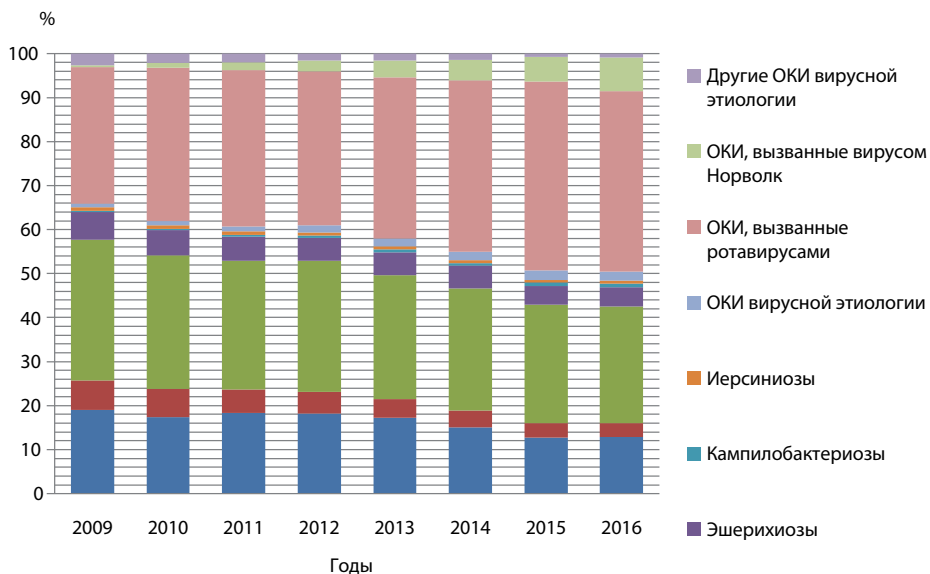


Рис. 1.7. Динамика этиологической структуры ОКИ в Российской Федерации в 2009–2016 гг.

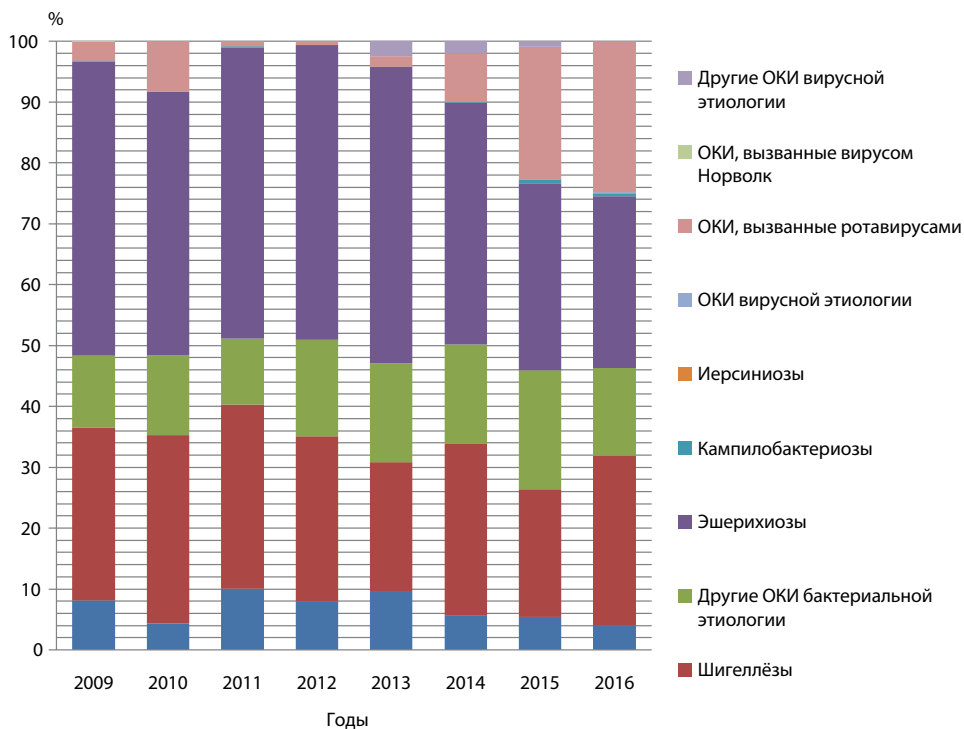


Рис. 1.8. Динамика этиологической структуры ОКИ в Республике Дагестан в 2009–2016 гг.

ции аналогичный показатель в 2016 г. составил 1,1 : 1). При этом доля шигеллёзов в структуре заболеваемости ОКИ установленной этиологии на территории Республики Дагестан остается практически неизменной (рис. 1.8).

В возрастной структуре регистрируемой заболеваемости ОКИ преобладают случаи заболеваний среди детей. Так, удельный вес детей в возрасте до 2 лет в 2014, 2015 и 2016 гг. составил 47,2, 46,2 и 46,8%, а доля заболевших детей в возрасте до 17 лет — 77,7, 72,8 и 74,1% соответственно. Такая ситуация предположительно связана с недостаточной санитарно-просветительской работой по профилактике ОКИ среди матерей, имеющих детей до 2 лет.

Наблюдающийся в Республике Дагестан с 2013 г. рост заболеваемости ОКИ коснулся всех возрастных групп населения (рис. 1.9), а также отдельных территорий. Достоверный рост заболеваемости ОКИ выявлен на 17 территориях республики.

По результатам ретроспективного эпидемиологического анализа выявлены административно-территориальные образования, в которых заболеваемость ОКИ к 2015 г. превышала республиканскую в 1,5 раза и более. К ним отнесены Кумторкалинский, Левашинский, Каякентский, Ногайский, Сергокалинский районы. Самая высокая заболеваемость за весь период наблюдения отмечалась в 2015 г. в пос. Кочубей Тарумовского района — 2622,2 случая на 100 тыс. населения. В этом же году выросла заболеваемость не только среди сельского, но и среди городского населения, чего не наблюдалось ранее. Так, в Махачкале заболеваемость ОКИ превысила республиканский уровень практически на 60%, в Кизилюрте — на 20%.

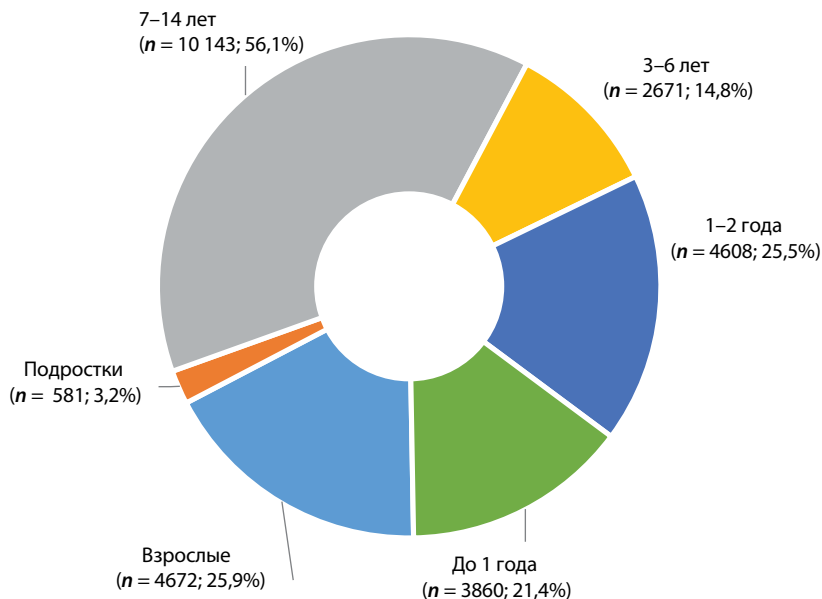


Рис. 1.9. Возрастная структура заболеваемости ОКИ в Республике Дагестан в 2016 г.

Проведённые нами исследования показали рост заболеваемости ОКИ в последние годы, который отмечался в Кировском районе г. Махачкалы с прилегающими поселками (Шамхал, Шамхал-Термен, Красноармейск, Семендер, Ленинкент), что связано с перебоями в работе водопроводной и канализационной сетей, а также аварийным сбросом паводковых вод в открытые водоёмы.

Таким образом, ретроспективный эпидемиологический анализ ситуации в Республике Дагестан показал сохраняющуюся актуальность ОКИ, а также позволил выявить некоторые региональные особенности, одной из которых является выраженное эпидемическое неблагополучие по шигеллёзам.

## **1.2. Региональные эпидемиологические особенности шигеллёзов**

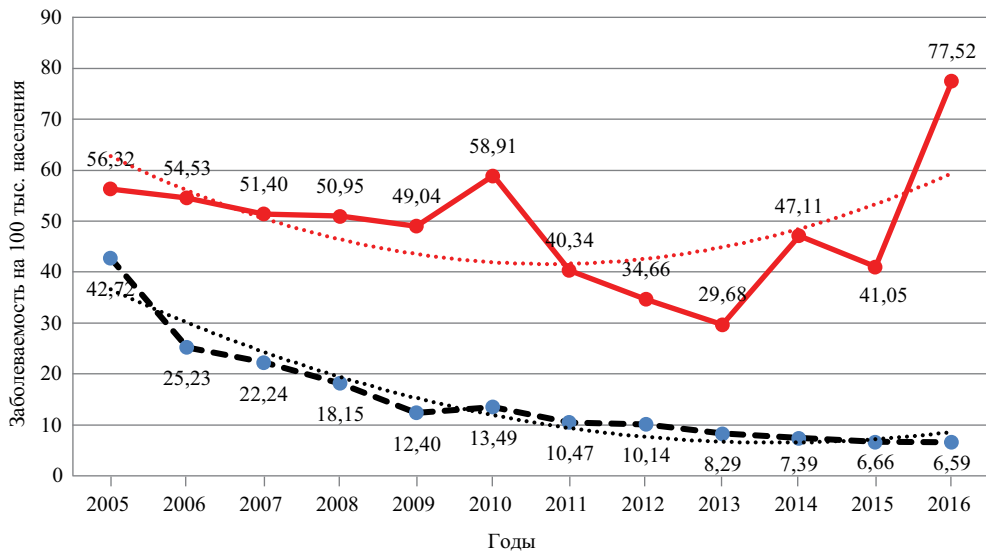
В течение всего XX в. эпидемиологические особенности шигеллёзов волнообразно менялись от почти полной ликвидации болезни до эпидемических вспышек, и тем не менее они сохранили свою актуальность [153]. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований относительно такой, казалось бы, изученной проблемы, как шигеллёзы.

Анализ этиологической структуры шигелл в динамике позволяет также выявить предвестники осложнения ситуации, к которым относятся смена доминирующего возбудителя или приобретение им новых свойств, например, полирезистентности к антибиотикам, нарастание фено- и генотипического разнообразия возбудителей, в том числе за счёт ранее не циркулирующих на определённых территориях вариантов. Важной информацией для выявления предвестников осложнения эпидемиологической ситуации являются данные клинического мониторинга шигеллёзов. Нарастание числа тяжёлых клинических форм инфекции, склонных к затяжному течению и формированию длительного бактерионосительства, свидетельствует о начавшейся активизации эпидемического процесса.

Шигеллёзы — группа антропонозных бактериальных инфекционных болезней с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, вызываемых граммотрицательными патогенными бактериями — шигеллами [246]. По данным исследователей, удельный вес шигеллёза среди ОКИ установленной этиологии в Республике Дагестан составляет 16,4% [108]. В течение последних десятилетий преобладающей этиологической формой шигеллёзов, занимающей в структуре 80–96%, является дизентерия Флекснера [3, 9].

Приведённые данные свидетельствуют о сохранении медицинской и социальной значимости шигеллёзов на отдельных территориях страны, к числу которых относится Республика Дагестан, а также о необходимости дальнейшего изучения современных эпидемиологических особенностей данной инфекции.

По данным официальной статистики, в России заболеваемость шигеллёзом за последние 13 лет снизилась более чем в 9 раз, достигнув своих минимальных значений за весь период наблюдения. Удельный вес шигеллёзов в структуре ОКИ также снизился с 8,6 до 0,8% и в настоящее время составляет не более 2,2% от числа этиологически расшифрованных случаев [104].



**Рис. 1.10.** Динамика заболеваемости шигеллёзами в Республике Дагестан и в Российской Федерации в 2005–2016 гг.

Однако в некоторых регионах, к которым относятся республики, края и области Северо-Кавказского и Южного федеральных округов, в силу ряда климато-географических и социально-экономических факторов сохраняется ведущая роль бактериальных возбудителей и, в частности, шигелл [39, 98]. По данным ряда авторов, в структуре установленных возбудителей на долю шигелл в Республике Дагестан приходится более 16% [108]. Для сравнения, удельный вес шигеллёзов в структуре ОКИ в России снизился с 8,6 до 0,8% и в настоящее время составляет не более 2,2% от числа этиологически расшифрованных случаев [104].

По среднемноголетним данным, уровень регистрируемой заболеваемости шигеллёзами в Республике Дагестан превышал показатели по Российской Федерации более чем в 3 раза ( $p < 0,001$ ; **рис. 1.10**).

Кроме этого, эпидемический процесс шигеллёзов развивается циклично, и заболеваемости свойственна многолетняя периодичность [38]. Сохраняются 8–12-летние циклические колебания, внутри которых выявляют малые циклы продолжительностью 1–2 года, при этом в последние годы имеется тенденция к сглаживанию циклических подъёмов [73].

Многолетняя динамика заболеваемости характеризуется отсутствием тенденции к её снижению с периодическими спадами и подъёмами, в том числе обусловленными вспышками. Выявленный подъём заболеваемости шигеллёзами, как и остальными ОКИ, наблюдался с 2013 г. К 2015 г. рост заболеваемости отмечался почти на трети территорий (19 районов и городов) Республики Дагестан.

Территориальное распределение заболеваемости шигеллёзами в Дагестане крайне неравномерное. Случаи шигеллёза регистрировались на всех администра-

тивных территориях республики, причем, в отличие от заболеваемости ОКИ, были выше среди городского населения. При этом особым эпидемиологическим неблагополучием отличалась столица республики Махачкала. Заболеваемость в столице стабильно превышала средний показатель по республике в 2 раза и более. Удельный вес больных шигеллёзом, зарегистрированных здесь, составлял 53,7–73,0% от общего числа случаев, учтённых в республике. В 2015 г. заболеваемость шигеллёзами населения Махачкалы по сравнению с 2014 г. выросла на 21,5%.

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация связана с неудовлетворительным состоянием систем водоснабжения, зависимостью активности эпидемического процесса от санитарно-коммунального благоустройства населённых мест, употребления пищевой продукции, хранящейся, транспортирующей и реализовывающейся в торговой сети с нарушением санитарно-гигиенических требований.

Эпидемический процесс может реализоваться водным, пищевым и контактно-бытовым путями, имеются описания случаев заражения шигеллёзом при гомосексуальных контактах [117].

Внутригодовая динамика заболеваемости шигеллёзами характеризовалась регистрацией случаев в течение всего года, сезонный рост заболеваемости наблюдался в летне-осенний период и был связан с активностью основных путей передачи возбудителей — водного и пищевого. Основными социальными факторами риска осложнения эпидемиологической ситуации по шигеллёзам являются особенности среды обитания населения, способные активизировать ведущие пути передачи возбудителей. Наибольшим потенциальным риском для шигеллёзов обладает водный путь, активность которого определяется степенью коммунального благоустройства населённых мест, в том числе безопасностью водоснабжения, а также пищевой путь передачи возбудителя. В этой связи особую значимость приобретает динамическая оценка обеспеченности населения доброкачественной водой и пищей.

Для межсезонного периода характерна «хроническая» передача возбудителя, связанная с циркуляцией *S. flexneri*, и преимущественно водным путем. Контактно-бытовой путь передачи возбудителей активен круглогодично.

С целью изучения биологических свойств возбудителя, явившегося причиной вспышки, проведено генотипирование штаммов *S. sonnei* методом рестрикционно-го анализа с разделением продуктов рестрикции в пульсирующем электрическом поле (PFGE).

PFGE-анализ проводили согласно международному стандартизированному протоколу молекулярно-генетического субтипирования штаммов *Escherichia coli* O157:H7, *E. coli* non-O157, серотипов *Salmonella*, *S. sonnei*, *S. flexneri* PulseNet International<sup>1</sup> с использованием набора ферментов рестрикции *XbaI* и *BlnI*. Анализ пульс-типов *S. sonnei* и их последующее сопоставление проводили с использованием программного комплекса «Bionumerics v. 6.6» («AppliedMath»), который включал базу данных и различные инструменты для проведения анализа.

Присвоение названия вновь полученному пульс-электрофотетипу по *XbaI*- и *BlnI*-рестриктазам исследуемых изолятов проводилось путём сравнения вновь

---

<sup>1</sup> URL: [http://www.pulsenetinternational.org/assets/PulseNet/uploads/pfge/PNL05\\_Ec-Sal-ShigPFGEprotocol.pdf](http://www.pulsenetinternational.org/assets/PulseNet/uploads/pfge/PNL05_Ec-Sal-ShigPFGEprotocol.pdf)

полученного паттерна по каждой из рестриктаз с уже существующими профилями в базе данных при кластеризации всех существующих профилей и последующей визуальной оценке степени совпадения фрагментов рестрикции ранее полученных профилей с новыми. Наименование получаемых пульс-типов проводили в соответствии с международными рекомендациями.

Кластеризацию PFGE-профилей проводили с использованием расчёта схожести по коэффициенту Дайса, при оптимизации позиции бэндов (1,5%) и толерантности (1,5%). Чтобы исключить погрешности, из-за вариабельности низкомолекулярных бэндов проводили анализ в диапазоне от 0 до 70%. Для нормализации длин пробега исследуемых профилей между и внутри постановки гелей использовали стандартный штамм *Salmonella Branderup* H9812 из коллекции ATCC, рестрицированный *Xba*I.

Под PFGE-генотипом, пульс-типом, паттерном или генотипом подразумевается сочетание номенклатур PFGE-профилей *Xba*I–*Bln*I (например, J16X01.0014–J16A26.0012).

Для характеристики клональной популяционной структуры патогена было построено минимальное остовное дерево (Minimum Spaining Tree) с использованием встроенного модуля в ПО «Bionumerics v. 6.6».

Для генетической характеристики изолятов, вызвавших вспышку шигеллёза в Махачкале в 2016 г., проведено их сравнение с выборкой изолятов *S. sonnei*, выделенных в 2011–2016 гг. из различных регионов Российской Федерации (рис. 1.11), с использованием базы данных PFGE-профилей Российского референс-центра по мониторингу за возбудителями кишечных инфекций, функционирующего на базе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

В исследовании установлено, что на территории Республики Дагестан доминирующей этиологической формой является шигеллёз Флекснера, удельный вес

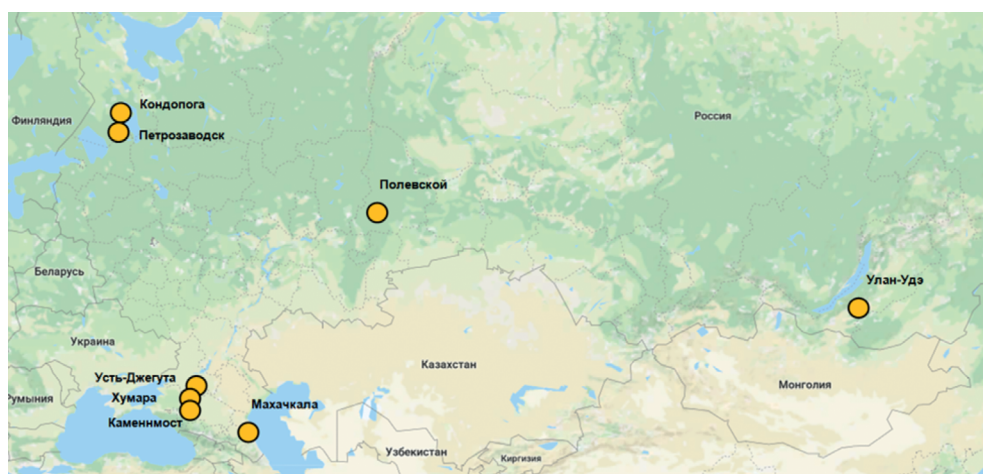


Рис. 1.11. Территориальное распределение штаммов *S. sonnei*, выделенных в Российской Федерации в 2011–2016 гг.



которого в структуре заболеваемости в разные годы составлял 35–70%, а в структуре бактериологически подтверждённых случаев достигал 50–90% (рис. 1.12). В этиологической структуре шигеллёзов на территории Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, преобладает *S. flexneri* [45, 198]. По данным статистической отчетности, в России в 2005–2017 гг. среди лабораторно подтверждённых случаев шигеллёза 53% приходилось на *S. flexneri*, 44% — на *S. sonnei* и 3% — на прочие редко встречаемые возбудители [104]. По данным других авторов, на разных территориях наблюдается различная этиологическая структура дизентерии [146, 159, 225].

Следует отметить, что частота бактериологического подтверждения шигеллёзов в республике за последние 10 лет увеличилась с 68,4% до 90,4% (рис. 1.13), в то время как аналогичный показатель по Российской Федерации был достоверно ниже — 58,2–77,9% ( $p < 0,001$ ).

Регистрируемые уровни и характер динамики заболеваемости шигеллёзами в Республике Дагестан определяются заболеваемостью дизентерией Флекснера (рис. 1.14). В структуре штаммов, выделенных в республике в последние 30 лет, преобладала шигелла Флекснера 2а, удельный вес которой варьировал в разные годы от 71,4 до 89,5% ( $p < 0,001$ ). Среднеголетний показатель заболеваемости дизентерией Флекснера составлял около 30 случаев на 100 тыс. населения, что в 5 раз превышает уровень регистрируемой заболеваемости в целом по Российской Федерации и почти в 7 раз — по Ставропольскому краю (рис. 1.15).

Возбудители шигеллёза относятся к группе микроорганизмов рода *Shigella*. Они представляют собой неподвижные грамтрицательные палочки длиной

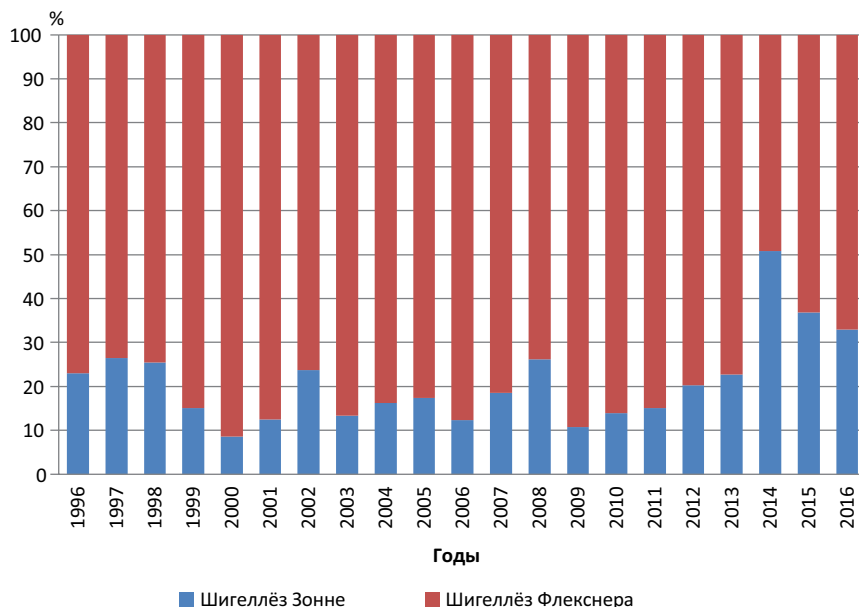


Рис. 1.12. Этиологическая структура шигеллёзов на территории Республики Дагестан в 1996–2016 гг.

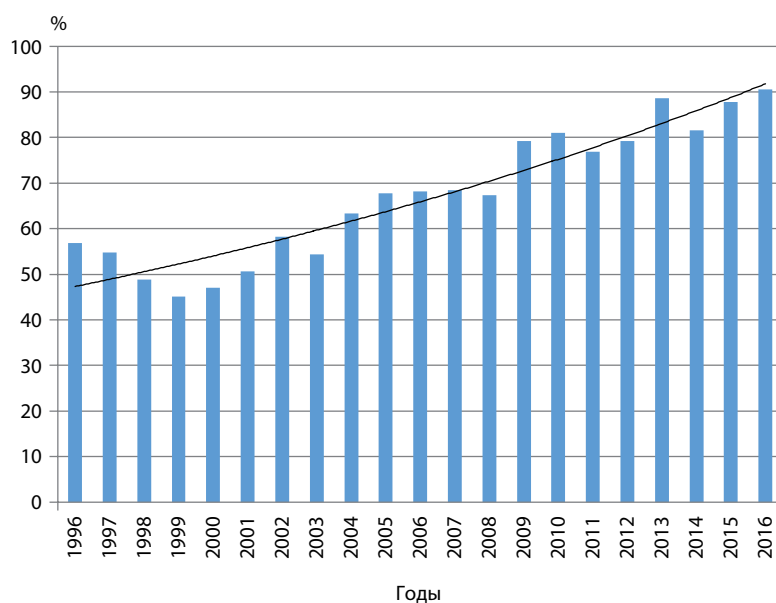


Рис. 1.13. Частота этиологической расшифровки шигеллёзов в Республике Дагестан в 1996–2016 гг.

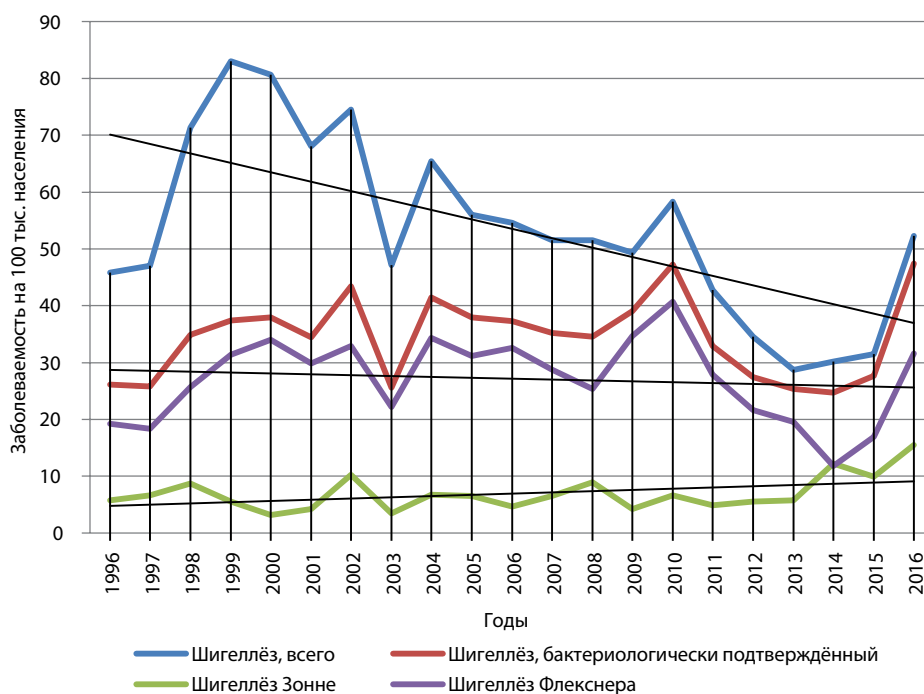


Рис. 1.14. Динамика заболеваемости шигеллёзами в Республике Дагестан в 1996–2016 гг.

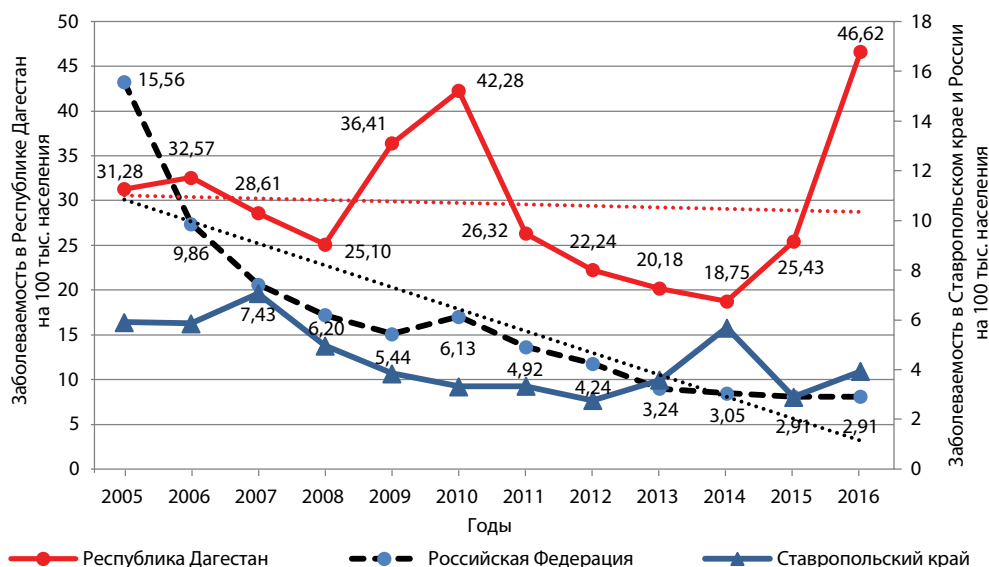


Рис. 1.15. Динамика заболеваемости шигеллёзом Флекснера в Российской Федерации, Республике Дагестан и Ставропольском крае в 2005–2016 гг.

2–3 мкм и шириной 0,5–0,7 мкм, не образующие спор; хорошо развиваются на обычных питательных средах; факультативные аэробы [111].

Согласно общепринятой в мире классификации 1968 г. различают 4 подгруппы рода шигелл:

А — *S. dysenteriae* включает 12 сероваров (Григорьева–Шиги, Штуцера–Шмитца, Ларджа–Сакса);

В — *S. flexneri* включает 6 сероваров, 10 подтипов и варианты X, У и вид Ньюкасл;

С — *S. boydii* включает 18 серотипов;

Д — включает шигеллы Зонне.

Они различаются по ферментативной и колициногенной характеристике, хотя и имеют совпадающую антигенную структуру [112].

С 2013 г., по данным государственного статистического наблюдения и РЦИБ, в Республике Дагестан отмечается тенденция к росту заболеваемости шигеллёзом Зонне. В 2014–2016 гг. частота случаев шигеллёза Зонне нарастала, в том числе за счёт вспышечной заболеваемости, и составляла 35,3–57,0% (рис. 1.16).

Условия, определяющие особенности эпидемиологической ситуации по шигеллёзам, можно проследить в динамике по данным лабораторного и клинического мониторинга. Одним из направлений эпидемиологического надзора за шигеллёзами является мониторинг свойств возбудителей.

Известно, что под воздействием различных социальных факторов, и прежде всего активных лечебно-профилактических мероприятий, особенно антибиотикотерапии, возбудители приобретают новые, ранее не присущие им свойства. К их числу относятся устойчивость к лекарственным средствам, дезинфектантам и т.д.

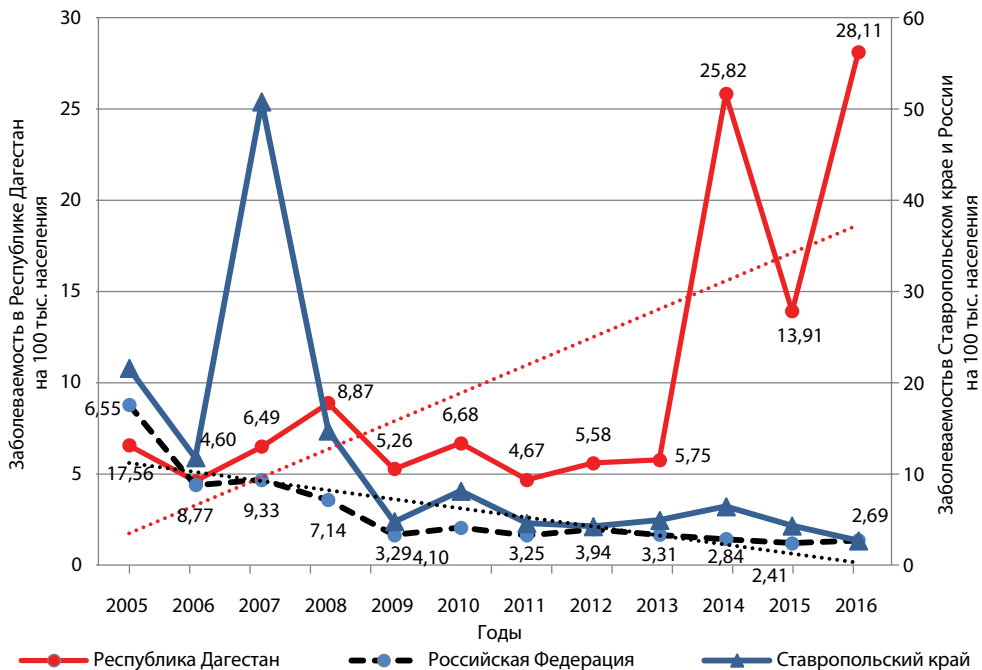


Рис. 1.16. Динамика заболеваемости шигеллёзом Зонне в Российской Федерации, Республике Дагестан и Ставропольском крае в 2005–2016 гг.

Патоморфоз шигеллёзной инфекции связан с изменением ферментативных свойств и чувствительности шигелл к широко применяемым ранее этиотропным средствам [23, 55]. Используемые в терапии шигеллёзов антибиотики цефалоспоринового ряда, фторхинолоны способны вызвать осложнения и аллергические реакции, при этом к ряду ранее эффективных препаратов развивается резистентность. В последнее время появились данные о том, что резистентность шигелл возросла. Показано, что в канализационных водах возбудители могут сохранять свою жизнеспособность до 25–30 сут, в почве, независимо от времени года, — до нескольких месяцев. Длительное время эти микроорганизмы могут сохраняться на предметах домашнего обихода — мебели, постельных принадлежностях, игрушках, посуде, дверных ручках [111]. Имеющая место смена возбудителя объясняется рядом причин. Так, более полная госпитализация больных дизентерией Григорьева–Шиги в связи с тяжёлым клиническим течением болезни привела к резкому снижению заболеваемости этой формой, в то время как характерное для дизентерии Зонне более лёгкое течение (стёртые и атипичные формы) приводят к увеличению формируемого ею резервуара инфекции. В местах, где водный путь передачи инфекции сохранил свое значение, преобладает дизентерия, вызванная шигеллами Флекснера и Ньюкасла. Там, где ведущим способом передачи инфекции является пищевой (включая молочный), наиболее распространена дизентерия, вызванная шигеллами Зонне [110].

Тем не менее после нескольких десятилетий относительно более лёгкого течения шигеллёзов в настоящее время наблюдается обратная тенденция. Более тяжёлое течение шигеллёзов обусловлено не только патоморфозом заболевания, связанным со сменой возбудителя, но и увеличением прослойки населения, имеющей иммунодефицит [241].

Причины патоморфоза шигеллёзов, по-видимому, связаны и с новыми социальными и экономическими условиями, сложившимися в последние несколько лет, в том числе с увеличением контингента асоциальных групп населения [216]. Сложность борьбы с дизентерией в настоящее время заключается и в преобладании штаммов шигелл Флекснера 2а с высокой полирезистентностью к антибиотикам [35, 69, 145]. Клинически чрезвычайно значимым свойством шигелл является их способность быстро приобретать резистентность к различным антибактериальным препаратам в зависимости от частоты их применения в том или ином регионе, а также при нерациональном и бесконтрольном применении антибактериальных препаратов. Лекарственная устойчивость шигеллам передаётся от микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) генами трансмиссивных плазмид резистентности [53, 107].

Для выявления изменений в биологических свойствах циркулирующих возбудителей в динамике был проведён анализ чувствительности к антибиотикам 3901 штамма *S. flexneri*, выделенного от больных в бактериологической лаборатории РЦИБ. Из протестированных штаммов 3338 относились серовару *S. flexneri* 2а (85,6%) и 563 (14,4%) — к *S. flexneri* 6.

Чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам определяли методами дискодиффузии в агар (среда АГВ) и серийных разведений в жидкой среде (питательный бульон). Принцип метода основан на способности антибактериального препарата диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов, посеянных на поверхности агара. Исследования проводили в соответствии с «Методическими указаниями по применению унифицированных методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам» (М., 1980), «Методическими рекомендациями по лабораторным методам контроля эффективности антибактериальной терапии» (М., 1986), а также с использованием информационного материала М.М. Меджидова «Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам ДДМ». В работе применяли диски с антибиотиками производства НИЦФ (Санкт-Петербург). Полученные результаты интерпретировали в соответствии со стандартами NCCLS. Минимальную подавляющую концентрацию определяли путём посева из пробирок с отсутствием видимого роста на среду эндомерных объёмов жидкой питательной среды, содержащей инокулят и антибиотик. За минимальную подавляющую концентрацию принимали концентрацию антибиотика в пробирке, вызывающую гибель более 99,9% микроорганизмов инокулята.

Результат оценки антибиотикочувствительности и его интерпретация заключались в отнесении исследуемого микроорганизма к одной из трех категорий: чувствительный, промежуточный, устойчивый — резистентный.

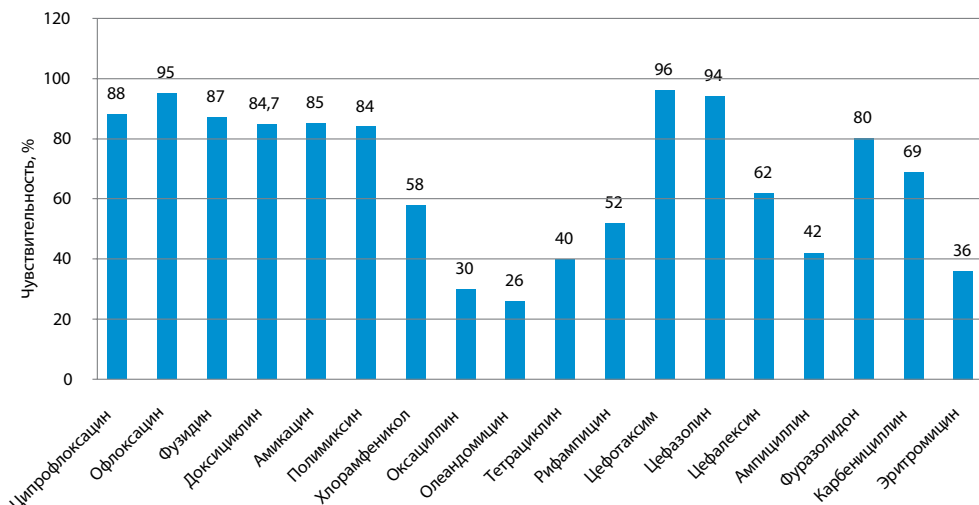
Антибиотикорезистентность выделенных возбудителей определяли по отношению к следующим 19 антибиотикам:

- в 2005–2010 гг. — доксициклин (48,7%), рифампицин (52%), эритромицин (36%), левомицетин (58%), тетрациклин (40%), олеандомицин (26%), фуразолидон (80%), полимиксин (84%), ампициллин (42%), оксациллин (30%), карбенициллин (69%), цефазолин (94%), цефотаксим (96%), цефалексин (62%), амикацин (85%), ципрофлоксацин (88%), офлоксацин (95%), фузидин (87%);
- в 2010–2015 гг. — ципрофлоксацин (64%), офлоксацин (56%), меропенем (62%), рифампицин (40%), амикацин (86%), цефазолин (52%), цефотаксим (62%), цефалексин (32%), цефтриаксон (46%), карбенициллин (32%), фуразолидон (40%), норфлоксацин (52%), фузидин (12%), тетрациклин (16%), левомицетин (32%), эритромицин (20%), имипенем (42%), ампициллин (2%), оксациллин (1,5%).

В связи с широкой циркуляцией на территории Республики Дагестан варианта *S. flexneri* 2a особый интерес представляло динамическое изучение антибиотикорезистентности выделенных возбудителей, поскольку наличие у отдельных штаммов лекарственной, в том числе множественной, устойчивости усиливает способность этих микроорганизмов вызывать массовую заболеваемость в виде крупных эпидемий с большим количеством тяжёлых клинических форм, что подтверждено проведёнными ранее исследованиями [56, 66].

Изучение свойств возбудителя в динамике за 2005–2015 гг. показало достоверное нарастание резистентности изолятов *S. flexneri* к цефазолину, ампициллину, фуразолидону, офлоксацину, карбенициллину и цефотаксиму ( $p < 0,005$ ; **рис. 1.17, 1.18**).

Доля полирезистентных изолятов составила 65%, при этом сохранялась высокая чувствительность к амикацину (86%). Лабораторные исследования чувстви-



**Рис. 1.17.** Чувствительность *S. flexneri* к антибиотикам в 2005–2010 гг.

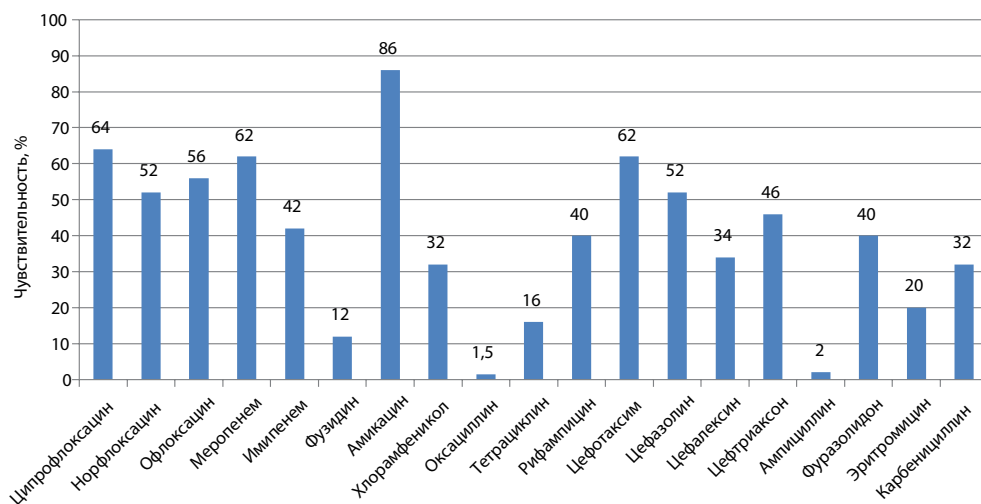


Рис. 1.18. Чувствительность *S. flexneri* 2А и *S. flexneri* 6 к антибиотикам в 2010–2015 гг.

тельности циркулирующих штаммов шигелл свидетельствуют о перспективности использования фторхинолоновых производных при лечении больных шигеллёзами.

Результаты клинического мониторинга основаны на эпидемиологически значимых показателях деятельности стационаров. В табл. 1.2 приведены основные показатели работы ГБУ РД РЦИБ г. Махачкалы в 2012–2016 гг.

Среди приведённых данных обращает на себя внимание поздняя госпитализация заболевших, которая в период начавшегося роста заболеваемости с 2013 по 2015 г. составляла в среднем 44,3% и способствовала дальнейшему развитию эпидемического процесса. Около 50% госпитализированных с ОКИ имели неблагоприятный преморбидный фон. Среди госпитализированных больных с ОКИ преобладали городские жители (рис. 1.19).

Одним из предвестников осложнения эпидемиологической ситуации по шигеллёзам является изменение структуры клинических форм в сторону увеличения среднетяжёлых и тяжёлых шигеллёзов, что и наблюдалось в 2013–2016 гг. (рис. 1.20). Их доля выросла с 60 до 80% ( $p < 0,05$ ).

Менялась и структура подтверждённых диагнозов. На фоне роста этиологической расшифровки случаев ОКИ доля диагнозов «шигеллёз», установленных только на основе клинических данных, к 2015 г. сократилась до 10% (рис. 1.21). В период, предшествующий росту заболеваемости шигеллёзами, каждый 4-й госпитализированный выписывался на фоне клинического улучшения, следовательно, только по данным одного стационара, количество потенциальных источников возбудителя инфекции из числа реконвалесцентов-носителей за год составило 172 человека. При этом в разделе «Бактерионосители дизентерии» формы № 2 за 2012 г. не учтено ни одного случая.

Клиническая форма и тяжесть шигеллёзов в значительной мере определяются его этиологией, а также другими факторами, включая возраст, преморбидный фон пациента, сопутствующие инфекции и инвазии.

Таблица 1.2. Показатели деятельности ГБУ РД РЦИБ в 2012–2016 гг.

Показатель	Год				
	2012	2013	2014	2015	2016
Поздние сроки поступления больных с ОКИ, %	32	42	37	54	25
Неблагоприятный преморбидный фон, %	43	52	43	56	47
Городские жители, абс.	540	380	505	496	943
Сельские жители, абс.	147	116	127	132	145
Расшифровка диагноза, %	37	42	55	58	65
Из них с патогенной флорой, %	17	12	21	18	13,1
Шигеллёз:					
– лёгкая форма, абс.	338	197	197	186	235
– средняя форма, абс.	348	287	414	427	853
– тяжёлая форма, абс.	1	12	21	15	–
Общее количество выписанных больных с ОКИ, абс.	2290	1999	2184	2318	2767
В том числе с шигеллёзом, абс.:	687	496	632	628	1088
– с шигеллёзом (подтверждённым клинически)	145	75	68	52	125
– с шигеллёзом Флекснера (подтверждённым бактериологически)	338	198	334	381	487
– с шигеллёзом Зонне (подтверждённым бактериологически)	26	58	85	72	367
– с шигеллёзом (подтверждённым серологически), всего в том числе:	178	165	145	123	109
– с шигеллёзом Флекснера	145	103	123	95	84
– с шигеллёзом Зонне	33	62	22	280	25
Выписаны с улучшением, %	25	15	22	18	13
Выписаны с выздоровлением, %	75	85	78	82	87

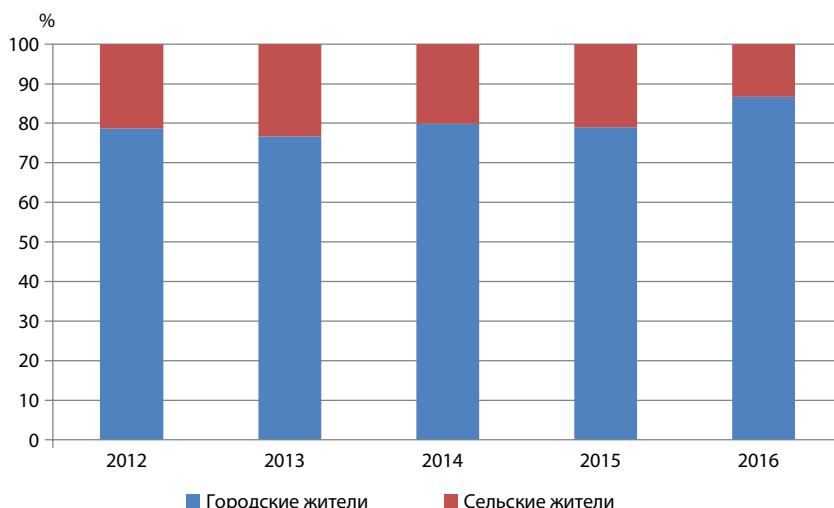


Рис. 1.19. Социальная структура заболеваемости шигеллёзами в Республике Дагестан в 2012–2016 гг. (по данным госпитализации).



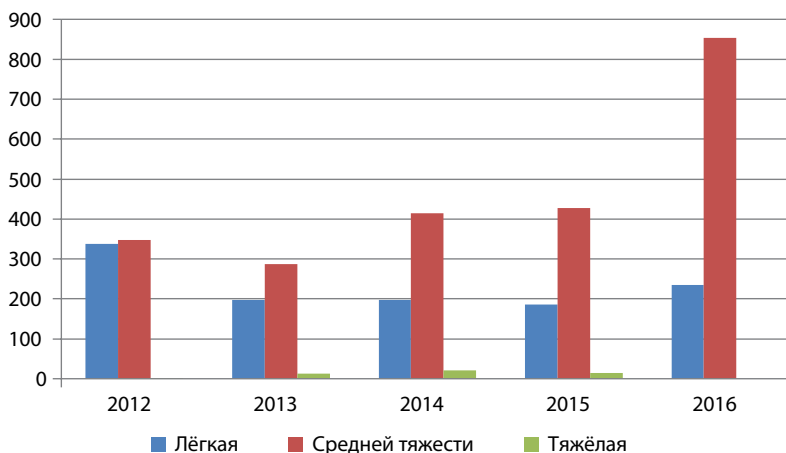


Рис. 1.20. Динамика структуры клинических форм шигеллёза по данным клинического мониторинга.

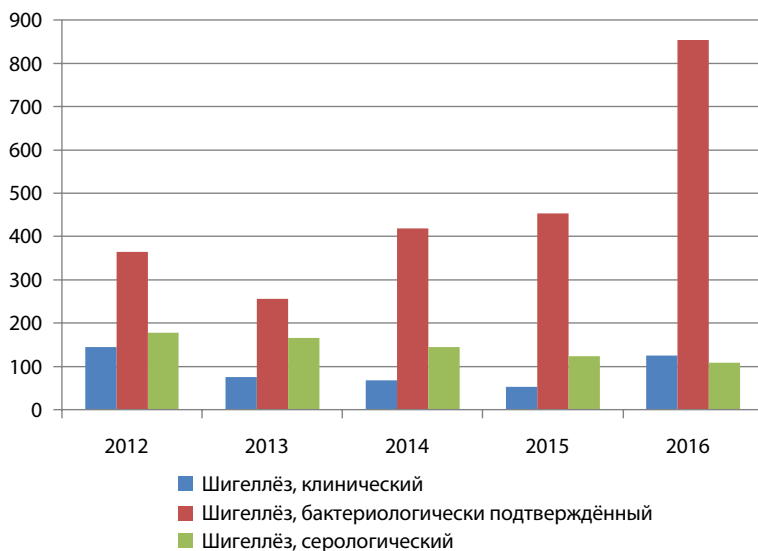


Рис. 1.21. Структура окончательных диагнозов «шигеллёз» по данным клинического мониторинга.

Несмотря на отмечаемую по данным официальной статистики тенденцию к снижению заболеваемости гельминтозами, по уровню поражённости населения Республика Дагестан занимает лидирующую позицию (рис. 1.22–1.24).

Особое неблагополучие по данным официальной статистики отмечается по эхинококкозу (рис. 1.25).

Таким образом, результаты изучения ситуации по шигеллёзам на территории Республики Дагестан продемонстрировали наличие рисков, способствующих поддержанию эпидемиологического неблагополучия.

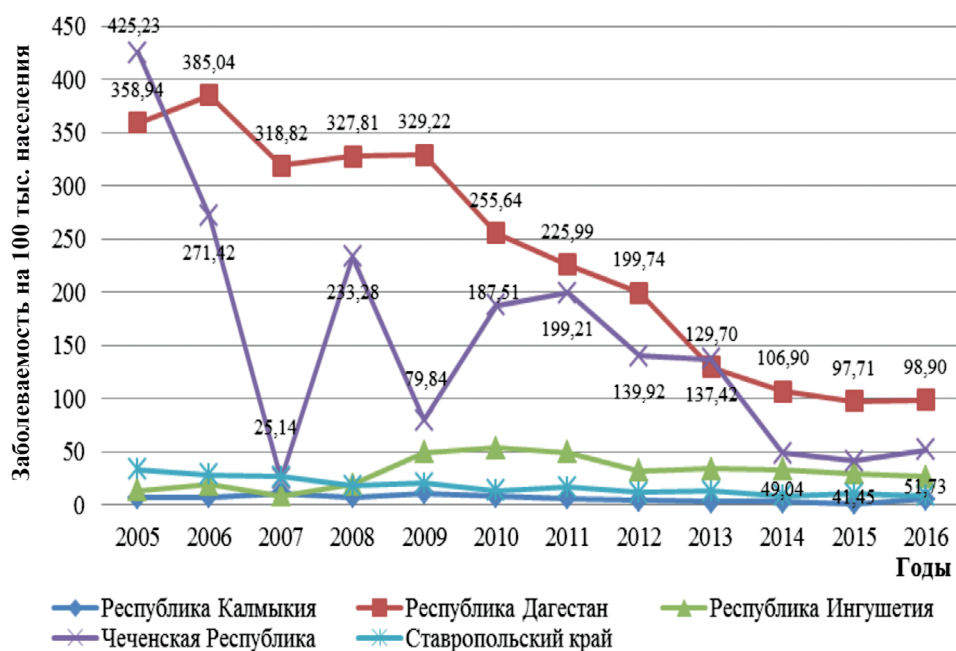


Рис. 1.22. Динамика заболеваемости аскаридозом на территориях Северного Кавказа в 2005–2016 гг.

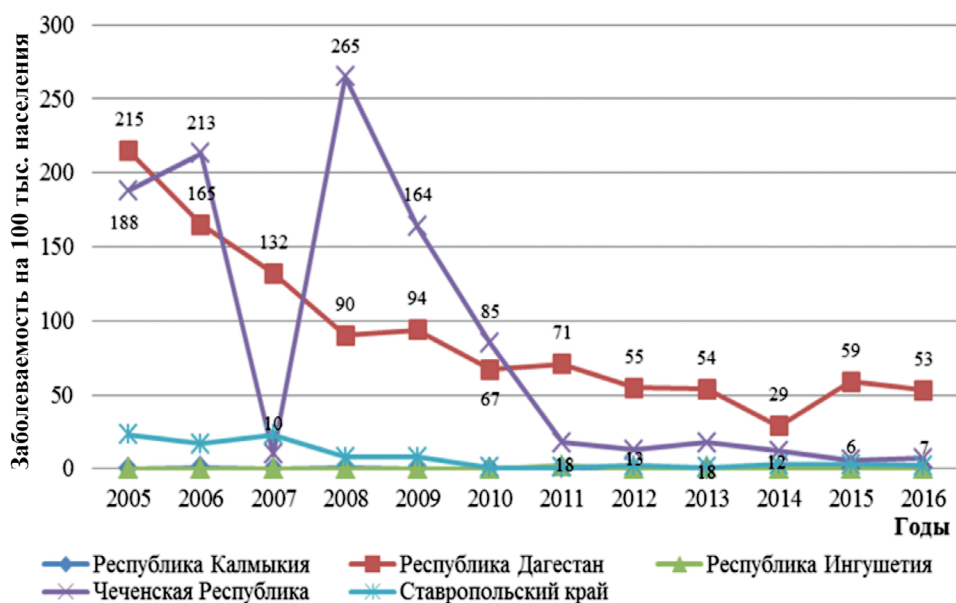


Рис. 1.23. Динамика заболеваемости гименолепидозом на территориях Северного Кавказа в 2005–2016 гг.

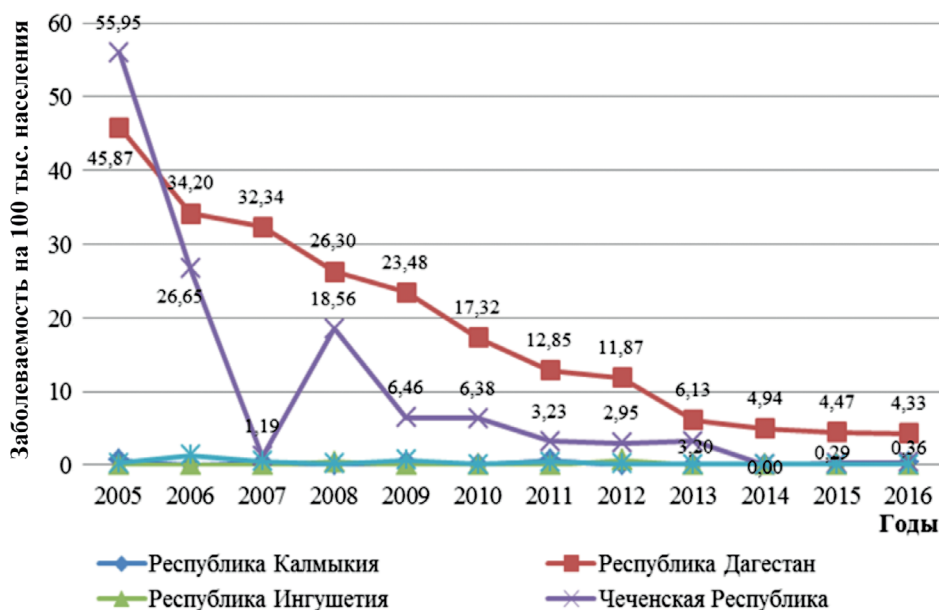


Рис. 1.24. Динамика заболеваемости трихоцефалёзом на территориях Северного Кавказа в 2005–2016 гг.

### 1.3. Особенности вспышечной заболеваемости

Недооценка широты распространённости источников инфекции, а также действующих в современных условиях факторов риска приводит к возникновению вспышек шигеллёзов. Такая эпидемиологическая ситуация характерна и для отдельных регионов России, к которым относятся республики Северного Кавказа, в том числе Республика Дагестан, где в силу наличия ряда климатогеографических и социально-экономических факторов сохраняется ведущая роль бактериальных возбудителей, прежде всего сальмонелл и шигелл [39].

Мониторинг биологических свойств шигелл в рутинном надзоре должен проводиться не только путём определения их видовой и сероваровой принадлежности, но и путём выявления фено- и генотипического разнообразия возбудителей, эпидемиологического маркирования возбудителей, которое способствует выявлению клональной структуры шигелл и определению эпидемиологических связей в ходе эпидемиологического расследования вспышек [18]. Зарегистрированные в России вспышки шигеллёза связаны в основном с пищевым путем передачи возбудителя. Наиболее крупные из них наблюдались в Санкт-Петербурге, Амурской, Курской, Свердловской областях и были связаны с употреблением инфицированных молочных продуктов. Вместе с тем в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа водных вспышек, этиологическим фактором которых выступает *S. sonnei* [48].

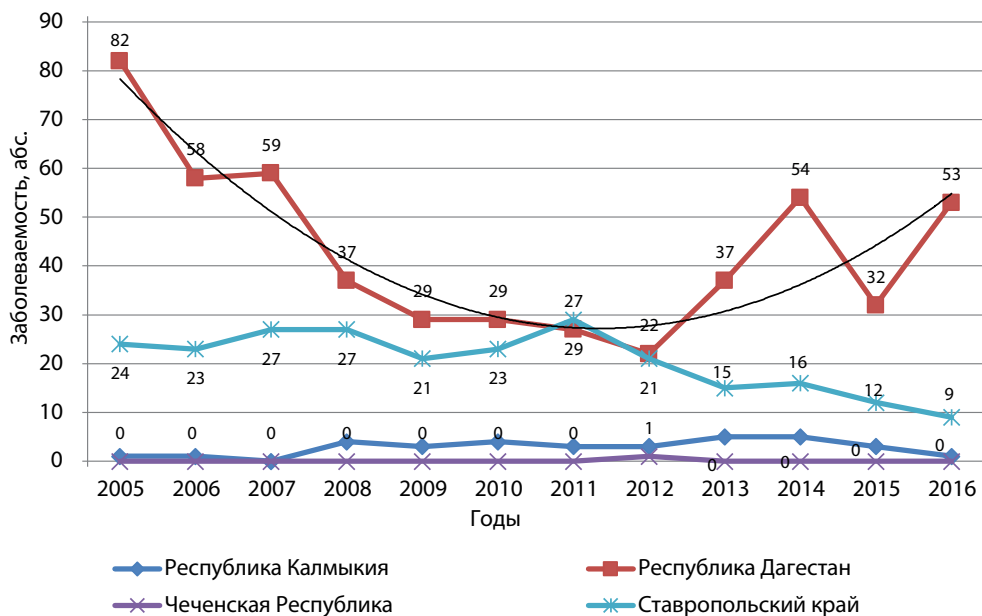


Рис. 1.25. Динамика заболеваемости эхинококкозом на территориях Северного Кавказа в 2005–2016 гг.

Среди бактериальных инфекций в последние годы выявлено преобладание сальмонеллёзов, что отражает эпидемическую ситуацию в стране — стабилизацию, а затем рост заболеваемости сальмонеллёзами на фоне неуклонного снижения заболеваемости шигеллёзами, что привело к превышению показателей заболеваемости первыми над вторыми, начиная с 2006 г. [25, 52]. Индикатором активности эпидемического процесса шигеллёзов является вспышечная заболеваемость. Ежегодно на территории России регистрируются вспышки дизентерии как водного, так и пищевого характера [5]. В последние два десятилетия описаны многочисленные вспышки шигеллёза Зонне в различных регионах мира, включая Европу и Северную Америку [29, 114, 172, 179]. В 1998–2008 гг. в США было зарегистрировано 120 таких подтверждённых вспышек с общим числом заболевших 6208 человек [201]. При дизентерии Флекснера отмечается более позднее бактериологическое очищение организма больного. Описана вспышка шигеллёза, вызванная полирезистентным штаммом, среди детей до 5 лет в Китае, причём обеспечить эпидемиологический контроль над ней удалось лишь за счёт карантинных и гигиенических мероприятий, а также в ряде клинических случаев — использования новых антибиотиков [224].

Анализ природно-климатических факторов (динамика среднесуточной температуры воздуха (°C) и количества осадков (кг/м)), действующих в районе Махачкалы и её окрестностях в предшествующий вспышке период (октябрь), проведён по данным спутникового сервиса ВЕГА-PRO (Институт космических исследований РАН).

Для установления причин и условий сохранения эпидемического неблагополучия по шигеллёзам в Республике Дагестан проведён ретроспективный анализ

*вспышечной заболеваемости.* Изучены эпидемиологические особенности 7 вспышек шигеллёза, в том числе носивших полиэтиологичный характер, возникших на территории республики в 2005–2016 гг., с общим числом заболевших 3245 человек. По данным эпидемиологических исследований установлены ведущие пути и факторы передачи возбудителей, особенности возрастной и социальной структуры вспышечной заболеваемости, а также её территориальная приуроченность.

Об активности эпидемического процесса ОКИ и шигеллёзов свидетельствует вспышечная заболеваемость, которая на территории Республики Дагестан регистрируется практически ежегодно.

Сравнивались данные 2016 и 2013 гг. — годов минимальной эпидемической активности шигеллёзов, которые далее сопоставлялись с динамикой обращаемости, заболеваемости и госпитализаций в период вспышки шигеллёза в Махачкале в 2016 г.

Изучены эпидемиологические характеристики водной вспышки шигеллёза, возникшей в Махачкале в октябре–ноябре 2016 г., во время которой официально учтены 2715 случаев заболеваний. Для установления этиологии вспышки проанализированы и обобщены результаты лабораторных исследований клинического материала, полученного от 98 больных, проведённые методом ПЦР (тест-системы ОКИ-скрин) на базе ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Республики Дагестан», а также бактериологических исследований 4188 проб, проведённых на базе ГБУ РД РЦИБ. Материалами исследования послужили данные о заболеваемости, внеочередные донесения Роспотребнадзора, содержащие обобщённую информацию о результатах эпидемиологического расследования, проведённого с участием автора этой работы З.Г. Тагировой, а также данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Дагестан» о результатах лабораторных исследований проб воды.

Границы эпидемического очага определяли по общепринятым методикам, исходя из данных о продолжительности инкубации, а также месте регистрации случаев заболеваний.

Исследование носило комплексный характер и включало несколько этапов. На первом этапе исследования проводились анализ доступных литературных источников по изучаемой проблеме, определение дизайна исследования и сбор первичного материала. Второй этап исследования был посвящён изучению современных региональных эпидемиологических особенностей ОКИ и шигеллёзов путём выявления и сравнения в динамике уровней, а также тенденций заболеваемости с данными по Российской Федерации и прилегающим к Республике Дагестан территориям (Ставропольский край, Республика Калмыкия, Чеченская Республика). Общая характеристика и объём проанализированной информации для выполнения эпидемиологических исследований представлены в **табл. 1.3.**

Для оценки проявлений эпидемического процесса были изучены структура и динамика инфекционной заболеваемости, заболеваемости ОКИ и шигеллёзами в Республике Дагестан в 2005–2016 г. Для обеспечения объективности в оценке эпидемиологической ситуации в динамике были изучены уровни и структура этиологической расшифровки ОКИ и шигеллёзов на указанных территориях.

**Таблица 1.3.** Характеристика и количество медицинской документации, подвергавшейся анализу при выполнении исследования

Анализируемая форма учёта	Маркировка учётной формы	Количество
Официальная статистика. Население и здравоохранение	Росстат России	12
Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях	Формы № 2, № 5 (годовая). Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Республиканский Центр инфекционных болезней	48
Сведения о вспышках инфекционных заболеваний	Форма № 23-06, форма № 23-09 (годовая). Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Республиканский Центр инфекционных болезней	24
Карты эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания	Форма № 357/у	1597
Сведения из государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», а также в Республике Дагестан	Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека	24
Данные карт учёта инфекционного больного автоматизированной информационной системы организации регистрации и учёта инфекционных больных по Республике Дагестан	Страховая компания ЗАО «МАКС-М»	17 212
Экстренные извещения об инфекционном заболевании и журналы учёта инфекционных заболеваний	Форма № 058/у, форма № 060/у	600
Карты стационарного больного	Форма № 003/у	10 000
Сведения о деятельности лабораторий санитарно-гигиенического, микробиологического и паразитологического профиля Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения — Центров гигиены и эпидемиологии	Отраслевая форма статистического наблюдения 2-15 (2-17)	3
<b>Всего</b>		<b>29 520</b>

Так, в 2011 г. были зарегистрированы 3 вспышки ОКИ с общим количеством заболевших 57 человек (табл. 1.4).

Исследование показало, что большинство выявленных вспышек связаны с заболеваемостью сальмонеллезом и пищевыми токсикоинфекциями (ПТИ) с пищевым путём передачи возбудителей.

В 2013 г. была зарегистрирована вспышка ОКИ в Махачкале. В возрастной структуре заболевших шигеллёзами более половины зарегистрированных случаев приходилось на детей в возрасте до 17 лет.

В период с 08.11.2013 по 10.11.2013 в ГБУ РД РЦИБ были госпитализированы 30 больных с первичным диагнозом «пищевая токсикоинфекция», из них 7 детей в возрасте 1–17 лет и беременная. Путь передачи — пищевой, все заболевшие ели шаурму из торговой точки, расположенной по ул. Акушинского. От первых 7 госпитализированных больных материал исследовали методом ПЦР в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Республики Дагестан». *S. enteritidis* выделена у 14 (46,6%) больных.

В 2015 г. были зарегистрированы 3 вспышки ОКИ с общим числом заболевших 50 человек, в том числе 32 ребенка. Две вспышки имели место в Махачкале. Первая вспышка с общим числом выявленных заболевших 10 человек была связана с употреблением шаурмы и курицы в кафе «Аш-Ам» в октябре 2015 г. Вторая вспышка была зарегистрирована в ноябре в семье, где заболели 6 человек, в том числе 2 детей, после употребления пищи «на вынос» из кафе «Дамаскос». У всех госпитализированных заболевших была выделена *S. enteritidis*.

Вспышечная заболеваемость выявляется не только среди населения, но и в организованных коллективах детей и взрослых. Так, в июне 2014 г. в Махачкале была зарегистрирована групповая вспышка ОКИ в детском клубе «Бамбино». Заболел 21 человек, в том числе 18 детей. В 3 случаях в клиническом материале от больных выделена *S. enteritidis*.

В марте 2015 г. вспышка ПТИ была зарегистрирована в Дагестанском исламском университете в г. Кизляре. Общее число заболевших составило 34 человека, в том числе 6 детей. Этиология заболеваемости не установлена.

Вспышки шигеллёзов по частоте регистрации занимают третью позицию, однако, поскольку они связаны не только с пищевым, но и с водным путём передачи возбудителя, количество заболевших в них значительно.

По данным официальной статистики и стационаров, в 2005–2016 гг. в республике зарегистрировано 7 вспышек шигеллёза (табл. 1.5).

Так, в 2014 г. доля заболевших детей составила 57,2%, в 2015 г. — 51,5%, а в 2016 г. — 46,8%. Высокая заболеваемость шигеллёзами отмечалась преимущественно среди детей, посещающих детские дошкольные учреждения.

**Таблица 1.4.** Характеристика вспышечной заболеваемости ОКИ в Республике Дагестан в 2011 г.

Территория	Количество заболевших (всего/дети)	Характеристика вспышки
г. Каспийск	34/0	Пищевой, сальмонеллез — <i>S. enteritidis</i> (столовая «Взлёт» на территории аэропорта)
Буйнакский район, с. Чанхурбе	15/1	ПТИ, пищевая (семейное торжество по поводу рождения ребёнка)
г. Махачкала (Аль-Амир)	8/0	ПТИ, пищевая (свадьба)
Итого	57/1	Пищевой путь передачи

Анализ социальных факторов риска проводился по данным Роспотребнадзора об обеспеченности населения Республики Дагестан доброкачественной питьевой водой.

Самые крупные вспышки возникли на фоне нарастающего эпидемиологического неблагополучия в 2014 и 2016 гг.

Так, в июле 2014 г. в г. Дагестанские Огни зарегистрирована водная вспышка с числом заболевших 211 человек. Возрастной состав заболевших представлен на **рис. 1.26**. При проведении бактериологических исследований клинического материала от больных в 21 (9,9%) случае были получены положительные результаты: шигеллёз Флекснера — 6 случаев, шигеллёз Зонне — 9, эшерихиоз — 3, сальмонеллез — 2, микст-инфекция (дизентерия + сальмонеллез) — 1.

В 2016 г. были зарегистрированы 2 вспышки шигеллёза с водным путем передачи возбудителя. Первая вспышка имела место в период с 27.10.2016 по 16.11.2016 в Махачкале. Общее число заболевших составило 2715 человек, в том числе 1825 (67,3%) детей. Вторая вспышка зарегистрирована в период с 08.12.2016 по 21.12.2016 в Каякентском районе с числом заболевших 100 человек, в том числе 85 детей. В 20% случаев из исследованного клинического материала была выделена *S. flexneri 2a*.

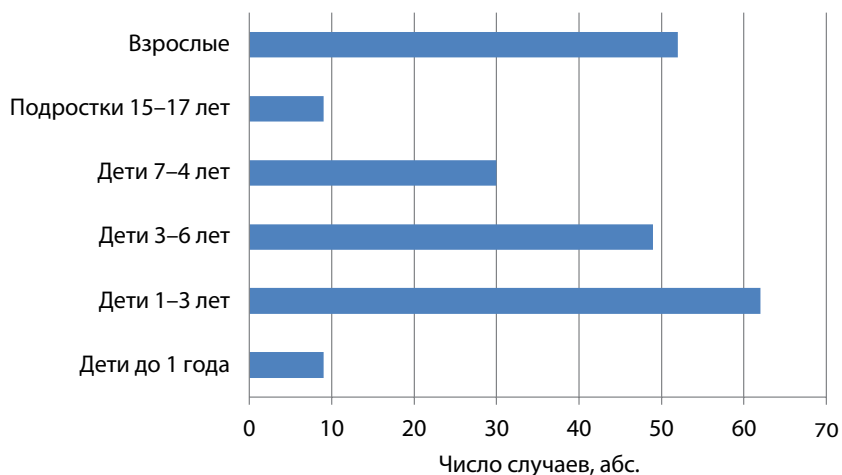
Детям присуще более тяжёлое течение ОКИ [65, 170]. В детском возрасте течение бактериальной дизентерии характеризуется большей выраженностью интоксикационного синдрома, быстрым развитием эксикоза [28, 81]. Кроме этого, для детского возраста характерно микст-инфицирование другими бактериями, вирусами или паразитами, большое значение в плане развития иммунодефи-

**Таблица 1.5.** Вспышечная заболеваемость шигеллёзами в Республике Дагестан в 2005–2016 гг.\*

Характеристика вспышек	Год												Итого
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Число вспышек	1	1	1	–	–	–	1	–	–	1	–	2	7
в том числе:	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
– среди населения	–	1	1	–	–	–	1	–	–	1	–	2	6
– в дошкольных образовательных учреждениях	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Число заболевших	48	135	30	–	–	–	6	–	–	211	–	2815	3245
в том числе:	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
– среди населения	–	135	30	–	–	–	6	–	–	52	–	905	1128
– среди детей	43	80	15	–	–	–	1	–	–	159	–	1910	2208
– в дошкольных образовательных учреждениях	48	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	48

*Примечание.* \* — по данным официальной статистики и данным стационаров.





**Рис. 1.26.** Возрастная структура заболеваемости во время вспышки шигеллёза в Республике Дагестан в 2014 г.

цитных состояний имеют персистирующие вирусные инфекции, в частности герпесвирусы [14].

Представляет особый научный и практический интерес описание самой крупной вспышки шигеллёза. По обращаемости госпитализировано в инфекционные стационары 1296 (47,7%) человек, из них 392 (30,2%) взрослых и 904 (69,7%) ребёнка. Путь передачи инфекции — водный, т.к. при сборе эпидемиологического анамнеза было установлено, что 82,3% заболевших употребили некипячёную водопроводную воду. Среди госпитализированных пациентов водный путь передачи возбудителей инфекции был установлен в 57% случаев, пищевой путь — в 24,8%, контактный путь — в 15%, в 3,2% случаев путь передачи возбудителя установить не удалось.

При проведении лабораторных исследований в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Республики Дагестан» обнаружен высокий удельный вес проб воды, не соответствующей санитарным нормам по микробиологическим и санитарно-химическим показателям.

Климатогеографические особенности Республики Дагестан создают благоприятные температурно-влажностные условия для сохранения шигеллами своих патогенных свойств. По данным ряда авторов [111], шигеллы сохраняются в окружающей среде от 3–4 сут до 1–2 мес, а в ряде случаев до 3–4 мес. При благоприятных условиях шигеллы способны к размножению в пищевых продуктах (особенно жидкой и полужидкой консистенции). Эта особенность шигелл Зонне ярко проявила себя в период вспышки. Причинами, способствовавшими ухудшению ситуации, послужили неблагоприятные метеорологические условия, выразившиеся в обильных осадках в виде ливневых дождей, с подтоплением отдельных улиц Махачкалы и ограничением подачи воды в жилые дома с 17.10.2016 по 26.10.2016 (рис. 1.27).

Максимальное воздействие патологического биологического агента отмечено 25.10.2016, когда был выявлен самый высокий удельный вес проб, не соответствующих по микробиологическим показателям. При изучении динамики развития вспышки установлено, что первые случаи заболевания возникли 25.10.2016. В течение последующих 3 дней заболеваемость нарастала лавинообразно, но первые обращения за медицинской помощью и госпитализации были отмечены только 28.10.2016, когда число заболевших по сравнению с первым днем вспышки возросло в 10 раз.

Наибольшее количество заболевших и госпитализированных — до 70% от общего числа — пришлось на период с 27.10.2016 по 03.11.2016 (рис. 1.28).

При анализе динамики числа заболевших и обратившихся за помощью отмечено, что в период с 31.10.2016 и практически до конца вспышки число обратившихся за медицинской помощью превышало количество заболевших в 2,0–2,5 раза, что можно объяснить проведением информационно-разъяснительной работы среди населения в плане настороженности в связи со сложившейся ситуацией.

Максимум заболевших был зарегистрирован 28–30 октября. Таким образом, максимальный инкубационный период от момента воздействия патогенного биологического агента до клинических проявлений инфекции составил 3–5 дней.

В ходе эпидемиологического расследования случаи заболеваний были выявлены на разных улицах города, и при проведении картографии определены границы эпидемического очага, которые были территориально приурочены ко всем трем районам Махачкалы: Кировскому (74,7% случаев), Советскому (15,8%) и Ленинскому (9,4%).

Анализ возрастной структуры заболевших выявил, что в эпидемический процесс было вовлечено всё детское население, и в большей степени дети в возрасте до 6 лет (рис. 1.29).

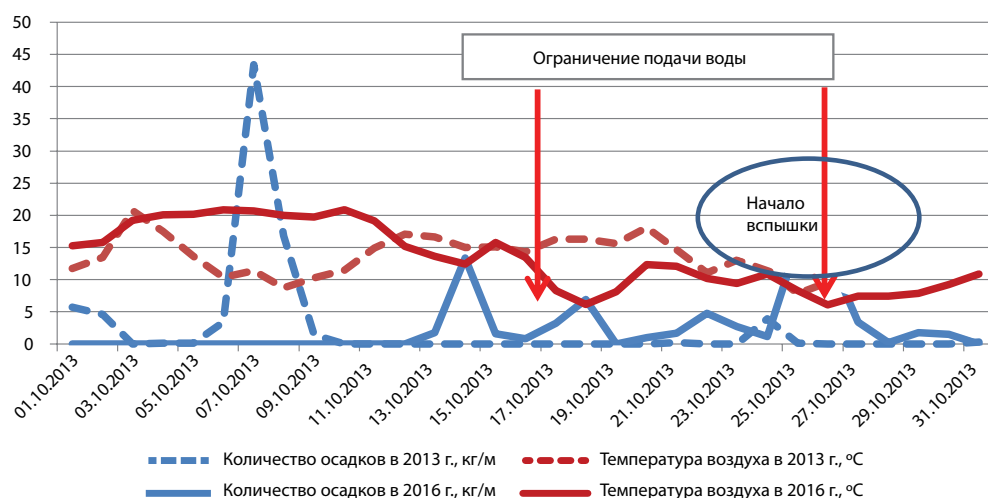


Рис. 1.27. Динамика среднесуточной температуры воздуха и количества осадков в Махачкале в октябре 2013 и 2016 гг.

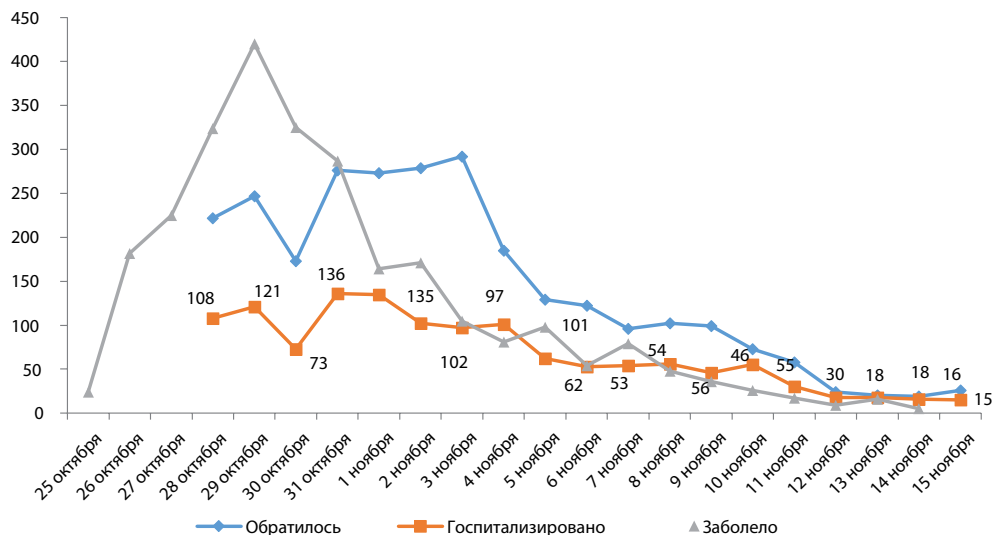


Рис. 1.28. Динамика обращаемости, заболеваемости и госпитализаций в период вспышки шигеллёза в Махачкале в 2016 г.

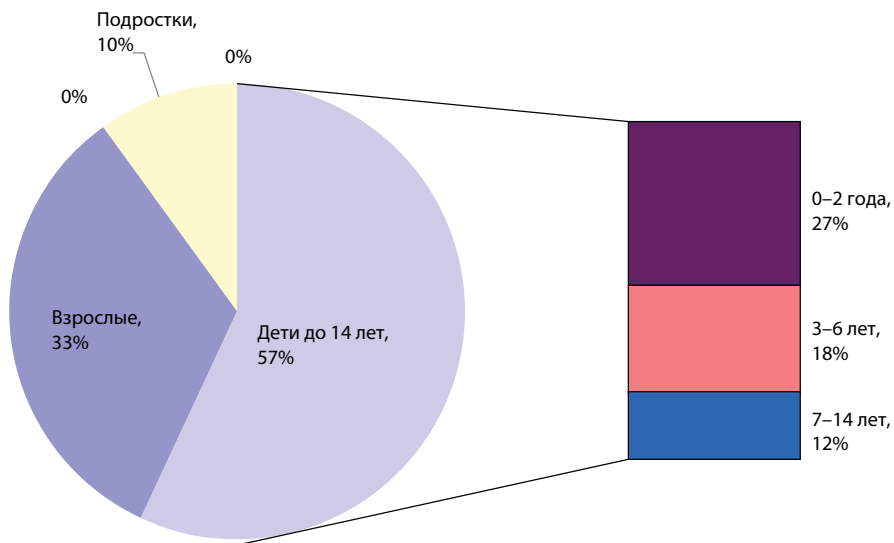
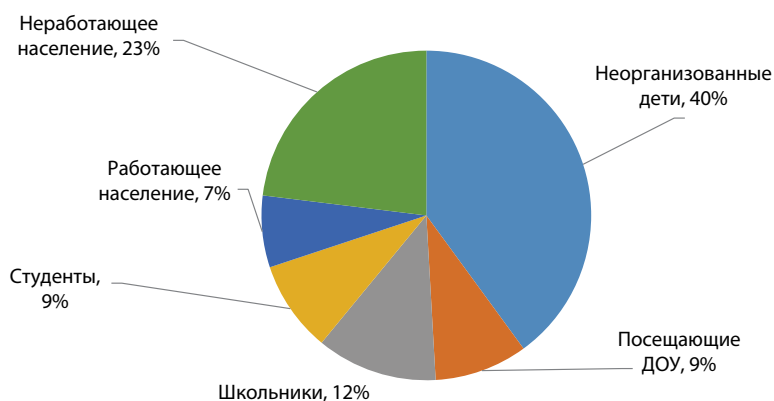


Рис. 1.29. Возрастная структура заболевших во время вспышки шигеллёза в Махачкале в 2016 г.

В социальной структуре заболевших самый высокий удельный вес составляли неорганизованные дети (40,0%) и неработающее взрослое население (22,9%). По-видимому, в детских дошкольных учреждениях и школах в большей степени обеспечивалось соблюдение режима противоэпидемических мероприятий, чем в домашних условиях (рис. 1.30).



**Рис. 1.30.** Социальный состав заболевших во время вспышки шигеллёза в Махачкале в 2016 г.

При проведении микробиологических исследований клинического материала от больных с первых дней вспышки отмечалась полиэтиологичность, выделяемые возбудители в равной степени были как бактериальной, так и вирусной природы.

Анализ этиологической структуры в период эпидемической вспышки показал, что она в основном была вызвана *S. sonnei* (69,6%), причём преобладание этого возбудителя в структуре всего спектра возбудителей ОКИ было отмечено в первую неделю эпидемии — на её подъеме и пике. Кроме того, на протяжении практически всего периода второе место в этиологической структуре занимала *E. coli*. Случаи ротавирусной инфекции наблюдались в течение всей эпидемии, кроме первых и последних дней (**рис. 1.31**).

На базе ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Республики Дагестан» проведены лабораторные исследования материала от 98 больных из региона вспышки методом ПЦР (тест-системы ОКИ-скрин), у 74 (75,5%) больных выявлены положительные результаты, из них в 23 (31%) случаях — шигеллы, в 1 (1,3%) — кампилобактеры, в 6 (8,1%) — ротавирусы, в 6 (8,1%) — норовирусы, в 37 (50%) — полиэтиологичный спектр возбудителей ОКИ (шигеллы, кампилобактерии, адено-, астро-, рота- и норовирусы). Почти все культуры были чувствительны к амикацину, офлоксацину, ципрофлоксацину, цефазолину, рифампицину, реже к цефотаксиму, нечувствительны к ампициллину.

Результаты бактериологических исследований клинического материала, проведенных на базе инфекционного стационара, показали, что из 4188 проб обнаружены 883 (21,0%) положительные находки: *S. sonnei* 1a — 615 (69,6%), *S. flexneri* 2a — 99 (11,2%), *Salmonella enteritidis* — 4 (0,4%), *E. coli* — 158 (17,8%), *Campylobacter jejuni* — 7 (0,7%) (**рис. 1.32**).

В результате генотипирования 18 изолятов *S. sonnei*, выделенных от больных во время вспышки, большая часть клинических изолятов ( $n = 14$ ) характеризовалась генотипом J16X01.0062–J16A26.0051, 3 изолята — J16X01.0060–J16A26.0037 и 1 изолят относился к генотипу J16X01.0061–J16A26.0050.

Следует отметить, что генотипы J16X01.0062–J16A26.0051 и J16X01.0060–J16A26.0037 имеют отличие только на 1 фрагмент рестрикции по XbaI- и BlnI-

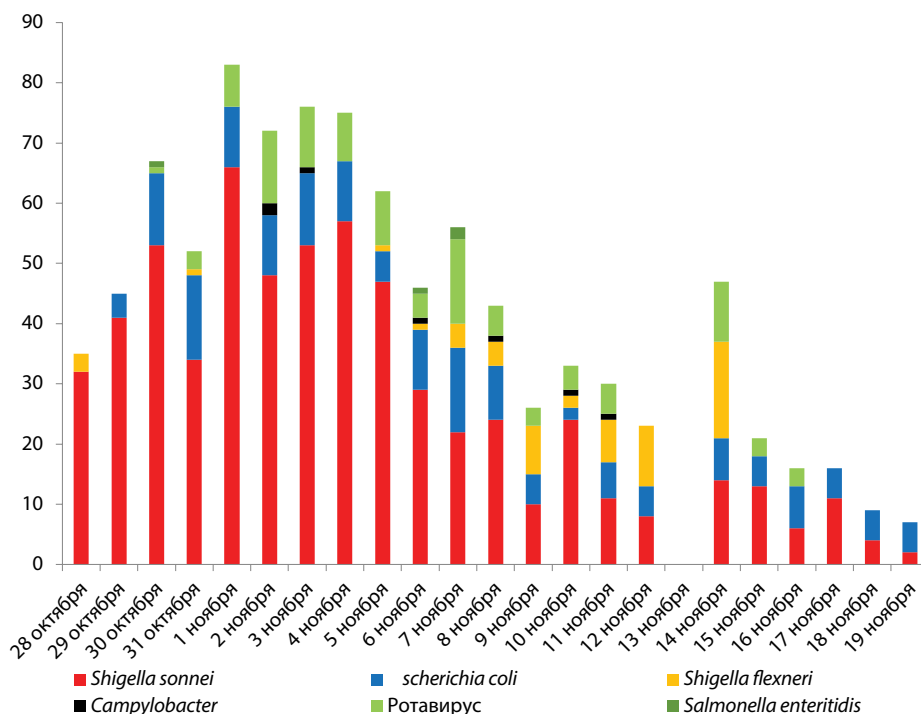


Рис. 1.31. Пейзаж возбудителей во время вспышки ОКИ в г. Махачкале в октябре–ноябре 2016 г.

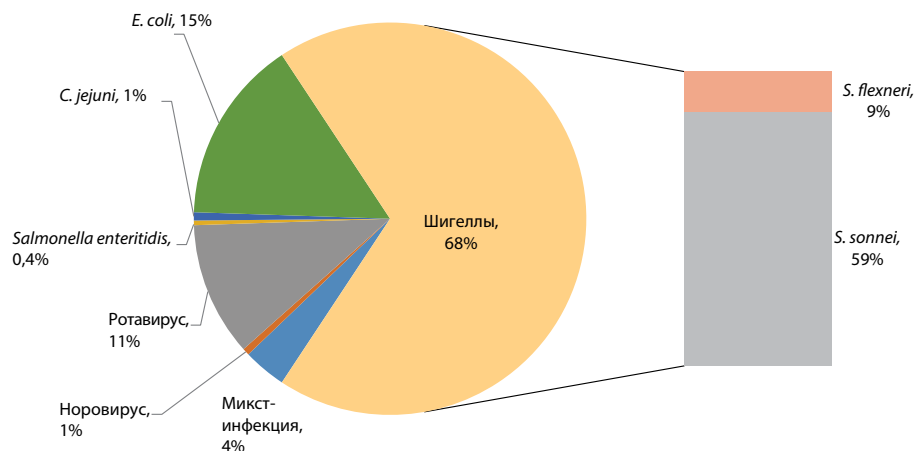


Рис. 1.32. Пейзаж возбудителей ОКИ в период вспышки ОКИ в Махачкале в октябре–ноябре 2016 г.

рестриктазам, в свою очередь, генотип 61–50 отличался от доминирующего на 4 и 5 фрагментов по XbaI- и BlnI-рестриктазам. Таким образом, схожесть профилей большого числа изолятов свидетельствует об общности источника инфекции. Некоторая вариабельность между генотипами *S. sonnei* объясняется, прежде всего,

высокой насыщенностью генома *Shigella* мобильными генетическими элементами. Незначительные различия в структуре профилей рестрикции ДНК позволяют отнести штаммы к близкородственным, а формирование субклональных вариантов в пределах одной территории может быть результатом изменения генома возбудителя при пассаже через восприимчивый организм или в период пребывания в объектах окружающей среды.

Реконструкция популяционной структуры возбудителя на основе данных генотипирования позволила провести поиск наиболее близких по генотипам изолятов *S. sonnei* в базе данных ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора и определить, что изоляты со схожими со вспышечным штаммом генотипами ранее были выявлены при расшифровке групповой заболеваемости в ноябре–декабре 2012 г. в городах Каменномост, Хумара, Усть-Джегута (J16X01.0015–J16A26.0009, J16X01.0016–J16A26.0009); в марте 2013 г. — в г. Полевской (J16X01.0016–J16A26.0009); в октябре 2014 г. — в г. Улан-Удэ (J16X01.0016–J16A26.0009); в октябре–ноябре 2016 г. — в г. Кондопога и Петрозаводск (J16X01.0016–J16A26.0009).

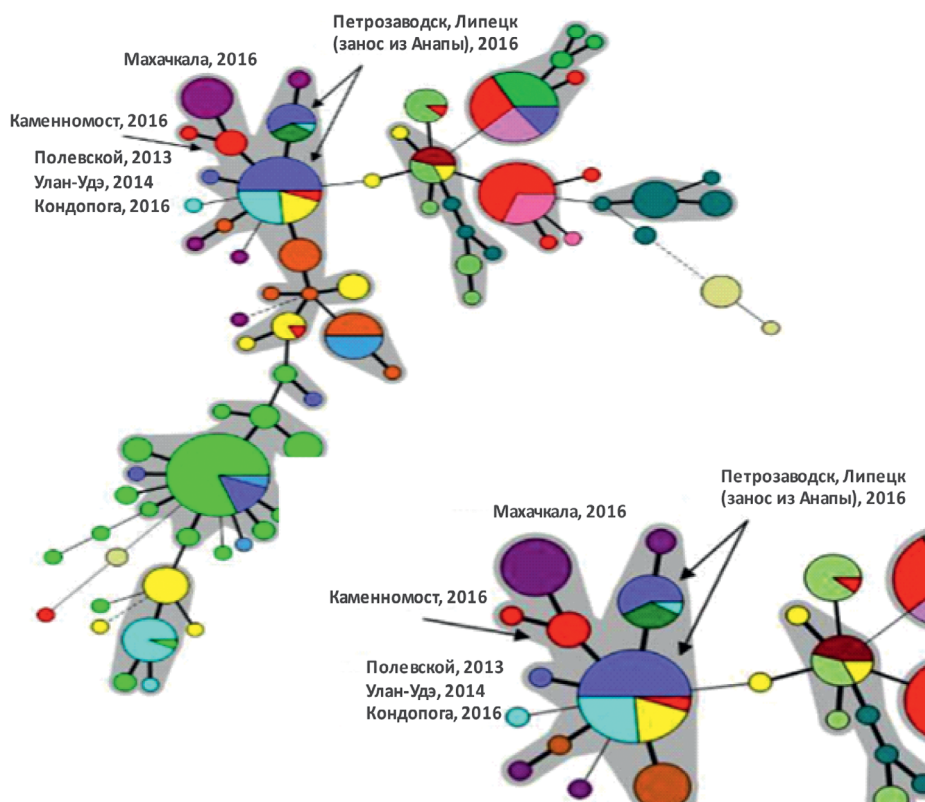
Исходя из полученных данных, можно утверждать, что штамм, вызвавший вспышку в Махачкале в 2016 г., являлся потомком гипотетического штамма, активно циркулирующего на разных территориях Российской Федерации (рис. 1.33, 1.34).

Кругами представлены отдельные генотипы *S. sonnei*. Диаметр каждого круга пропорционален числу изолятов определённого генотипа. Цветом указаны административные территории РФ. Площадь секторов на круге пропорциональна количеству изолятов. Серым фоном выделены группы близлежащих кластеров с разницей менее 2% отличий по PFGE-профилям XbaI и BlnI — гипотетическая клональная группа.

Более того, ассоциация с ранее исследованными очагами групповой заболеваемости в городах Каменномост, Хумара, Усть-Джегута свидетельствует о возможном повторном появлении патогена данного генотипа на территориях Северного Кавказа.

Периодическое выявление изолятов со сходными генотипами в широком временном диапазоне может свидетельствовать о процессе скрытой циркуляции данного патогена по причине социально-экономических и/или климатогеографических факторов, что свидетельствует о необходимости пристального внимания к данной ситуации и действий по проведению масштабных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение вспышечной заболеваемости шигеллёзом *S. sonnei*.

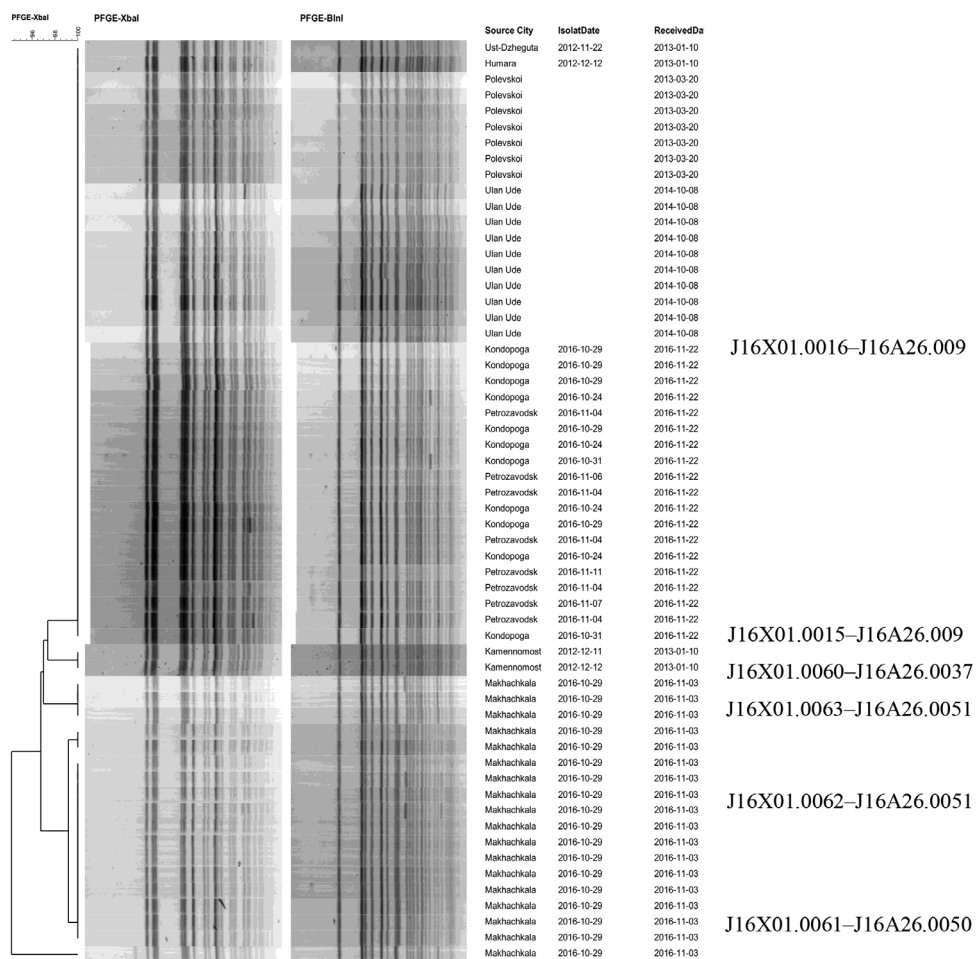
Таким образом, заболеваемость шигеллёзом населения Республики Дагестан и Махачкалы, в частности, до вспышки была обусловлена преимущественно циркуляцией *S. flexneri* (70%). Этот возбудитель был ведущим этиологическим агентом. В период, предшествующий эпидемическому неблагополучию, т.е. начиная с 2013 г., происходила смена лидирующего возбудителя *S. flexneri* на *S. sonnei*, который в последующем стал ведущим и явился причиной возникновения водной вспышки. Проведённое эпидемиологическое расследование показало, что в питьевую воду, получаемую из поверхностного источника питьевого водоснабжения — канала им. Октябрьской Революции, возбудители попали из мусорных баков с твердыми



**Рис. 1.33.** Минимальное остовное дерево, полученное в результате попарного сравнения PFGE-генотипов *S. sonnei*, выделенных во время вспышек.

и прочими пищевыми отходами, которые длительное время стояли переполненными на улицах города. В этот период были обильные дожди, мусор вместе с жижей из мусорных баков с ливневыми водами попал в источник водоснабжения крупного города.

По данным Роспотребнадзора, в 2016 г. доброкачественной питьевой водой было обеспечено 47,5% населения Республики Дагестан (в 2015 г. — 45,4%, в 2014 г. — 37,4%). Основная часть населения, обеспечиваемая доброкачественной питьевой водой, — 84% (1 143 601 человек) — проживала в сельской местности, в городской черте — всего 16% (220 292 человек). Доля подземных источников водоснабжения, не отвечающих норме по микробиологическим показателям, выросла с 56,5% в 2014 г. до 62,1% в 2016 г. Удельный вес несоответствующих проб питьевой воды в Махачкале в 2016 г. составил 17,6%, а в прилегающих поселениях — 32% (в 2015 г. — 13,0%). Показатель несоответствия качества питьевой воды по микробиологическим показателям превышал средний по Махачкале в 1,6 раза и более (18,4%) на 5 административных территориях: пос. Шамхал, пос. Семендер, пос. Красноармейск, пос. Шамхал-Термен и пос. Сулак. Сложившаяся обстановка



**Рис. 1.34.** Дендрограмма, иллюстрирующая кластеризацию PFGE-профилей исследуемой клональной группы генотипов *S. sonnei* (генотипы, выявленные при вспышке в Махачкале, и наиболее близкие к ним генотипы, обнаруженные на других территориях России).

по водоподготовке отразилась на уровне заболеваемости ОКИ в Махачкале и на прилегающих территориях.

Таким образом, в данной вспышке фекально-оральный механизм передачи возбудителя реализовался практически одновременно водным и пищевым путями, а позже присоединился контактно-бытовой путь передачи инфекции.

Эпидемическое неблагополучие по ОКИ в Республике Дагестан осенью 2016 г. было обусловлено следующими *предпосылками*:

– низкое развитие коммунальной инфраструктуры, не обеспечивающей население республики качественной питьевой водой, неудовлетворительное состояние систем водоснабжения, аварии и ремонтные работы на водопроводных и канализаци-



ционных сооружениях и сетях, перебои в очистке и хлорировании водопроводной сети, неэффективная эксплуатация ливневых и бытовых канализационных сетей и нерегулярное проведение очистки территорий проживания;

– неисполнение в полном объёме санитарно-гигиенических требований при хранении, транспортировке и реализации в торговой сети продуктов питания;

– низкая санитарная грамотность населения и др.

Предпосылками осложнения эпидемиологической ситуации, кроме перечисленных социальных факторов риска, явились природные факторы риска — неблагоприятные климатические явления, такие как дожди, паводки.

*Предвестниками* осложнения эпидемиологической ситуации могли быть ухудшение бактериологических показателей качества питьевой воды, рост заболеваемости ОКИ, увеличение частоты тяжёлых и среднетяжёлых форм шигеллёзов, изменение свойств циркулирующих возбудителей, в том числе за счёт смены лидирующего субвида возбудителя.

Для кардинального решения проблемы снижения заболеваемости ОКИ в целом и шигеллёзами в частности в республике была предпринята координация действий местных органов власти, санитарно-эпидемиологических и лечебных учреждений, реализация которой привела к снижению вспышечной заболеваемости и в последующем к полной локализации вспышки.

С целью стабилизации эпидемиологической ситуации в 2016 г. по эпидемическим показаниям проводилась иммунизация лиц, подвергшихся риску заражения в очагах инфекции, и работников пищевых предприятий против дизентерии Зонне с использованием вакцины «Шигеллвак». В 2016 г. было привито 5459 человек. Вакцинация населения (работников пищеблоков медицинских организаций, детских дошкольных, образовательных, социальных учреждений, лиц, занятых в сфере общественного питания, обслуживающих водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети) проводилась не только в амбулаторно-поликлинических учреждениях, но и выездными бригадами непосредственно на местах, в том числе в эпидемических очагах.

За лицами, подвергшимися риску заражения, в целях предупреждения возникновения новых случаев ОКИ и развития тяжёлых форм заболевания в очагах осуществлялось медицинское наблюдение и проводилось экстренное профилактическое фагирование поливалентным интести-бактериофагом и дизентерийным бактериофагом. Проведённые противоэпидемические мероприятия показали высокую эффективность. Как в очагах инфекций, так и среди населения, имеющего одинаковый риск инфицирования, на фоне проведения экстренного фагирования новых случаев заболеваний выявлено не было.

Указанные бактериофаги также были применены у больных в составе комплексной терапии ОКИ, что способствовало повышению эффективности лечебных мероприятий и, как следствие, полному выздоровлению пациентов. Всего экстренным профилактическим фагированием было охвачено 13 661 человек, в том числе 7842 детей.

Возрастными категориями, наиболее подверженными шигеллёзам, являются дошкольники и подростки. Это связано с повышенной восприимчивостью к инфекциям, тесными контактами в организованных коллективах, а также наличием

общих вероятных источников инфицирования при приготовлении пищи в дошкольных учреждениях и школах. В настоящее время в структуре заболеваемости шигеллёзами удельный вес детей составляет 56%, среди которых наибольший вклад вносит возрастная группа 3–13 лет (35%) [104]. Шигеллёзы у детей дошкольного возраста протекают тяжело, летальность достигает 0,1%; нередко эпидемические вспышки [50, 98].

Всего в эпидемических очагах выявлено 9512 человек, подвергшихся риску заражения, в том числе 3418 детей. Из числа декретированного контингента выявлено 712 человек, подвергшихся риску заражения, которые были обследованы на группу кишечных инфекций. Бактериологические посевы дали отрицательные результаты во всех случаях. Проведение комплекса противоэпидемических мероприятий, как санитарно-гигиенических по улучшению водоснабжения, так и медико-санитарных мероприятий (работа в эпидемических очагах, санитарно-просветительная работа), дало положительные результаты. С 12.11.2016 наметилась стабилизация эпидемической ситуации, и в течение двух максимальных инкубационных периодов (начиная с 28.10.2016 по 15.11.2016) вспышка была локализована и ликвидирована.

Система профилактики ОКИ была реализована в ходе совместной работы учреждений здравоохранения, Роспотребнадзора, органов власти на местах и федеральных структур. Примером такого взаимодействия послужила организация противоэпидемических мероприятий в ходе эпидемических вспышек ОКИ.

Данные мероприятия были объединены в несколько блоков:

- организационно-методический — изучение эпидемического и инфекционного процесса, особенностей этиологической структуры заболеваемости, выявление факторов, способствующих осложнению эпидемиологической ситуации;
- административный — взаимодействие с местными органами власти, постановка задач по устранению факторов риска, решение вопросов, касающихся ресурсного обеспечения проводимых мероприятий, в том числе финансирование программ вакцинопрофилактики;
- лечебно-диагностический — изучение проблем доступности и качества медицинской помощи на территории, поиск путей устранения недостатков;
- санитарно-просветительский — работа с населением, повышение его санитарной культуры и грамотности, оказание первичной медико-санитарной помощи.

Таким образом, вспышки ОКИ в ряде районов и городов республики явились следствием подачи питьевой воды населению с грубыми нарушениями санитарного законодательства, в том числе несоблюдения требований к зонам санитарной охраны водоисточников, многочисленных несанкционированных врезок в магистральные водоводы, несвоевременного устранения утечек на водопроводных и канализационных сетях, отсутствия производственного контроля качества питьевой воды.

Для более подробного изучения ситуации с ОКИ в республике важны не только эпидемиологические особенности, но и клинические аспекты инфекций.

## Глава 2

### Клиническое течение и исходы шигеллёзов

---

#### 2.1. Шигеллёз Флекснера

Разнообразие клинических форм, трудности диагностики, низкий уровень лабораторного подтверждения клинического диагноза определяют актуальность шигеллёзов в практике здравоохранения [112]. Инициация инфекционного процесса при шигеллёзе Флекснера заключается в адгезии шигелл к кишечной стенке и пенетрации в кишечный эпителий. С уровнем белков наружной мембраны шигеллы Флекснера прямо коррелирует тяжесть течения болезни. Тяжесть и продолжительность инфекционного процесса при шигеллёзе Флекснера может быть связана с изменениями в плазмиде возбудителя, в частности, с генетически детерминированным белком, программирующим синтез клеточного нуклеинового протеина связывания кислоты (CNBP) [178]. Основные этапы патогенеза шигеллёзной инфекции складываются из преодоления естественных барьеров организма хозяина (механического, химического и экологического) и последующей адгезии, которая у дизентерийных бактерий сопровождается пенетрацией в эпителий с последующим внутриклеточным размножением [179, 181, 200].

В последнее десятилетие интегративное использование в инфектологии и микробиологии достижений молекулярной биологии и генетики, в частности, клонирования генов, атомно-силовой микроскопии и ПЦР, существенно пополнили знания о факторах патогенности возбудителей различных таксономических групп и механизмах развития инфекционных болезней [217].

Известно, что способность шигелл к внутриклеточному проникновению, размножению в цитоплазме эпителиоцитов и межклеточному распространению детерминируется собственной плазмидой вирулентности [131, 126]. В процессе проникновения шигелл в эпителиальную клетку принимают участие 3 основных белка наружной мембраны, кодируемых генами *ipa BCD* [185, 231]. При сравнении нуклеотидной последовательности генов, связанных с вирулентностью инвазивных штаммов *S. flexneri* и последовательностью кодируемых ими аминокислот, была установлена гомология между некоторыми белками инвазии шигелл и рядом белков,

выявленных у *Salmonella typhimurium* и *Yersinia* spp., ассоциированных с инвазивными свойствами этих бактерий [136].

Внутриклеточное размножение, разрушение шигеллами мембран эукариотических клеток и межклеточное распространение также ассоциируются с продуктами плазмидных генов, получивших обозначение *ics AB*, — уникальных для дизентерийных бактерий; продукт гена *ics AB*, так называемый контактный гемолизин, цитотоксичен [11, 76]. Однако имеются данные о том, что при инактивации транспозоном *ics A* гена продуктов *ipa BCD* генов недостаточно для инициализации процесса пенетрации [234, 238].

Резервуаром и источником инфекции является больной человек в любой стадии заболевания или бактериовыделитель. Наибольшую эпидемиологическую опасность для окружающих представляют больные лёгкими и стёртыми формами острого шигеллёза, а также реконвалесценты с длительным бактериовыделением, в первую очередь имеющие отношение к общественному питанию и водоснабжению. Так, доказано наличие высокого эпидемического потенциала реконвалесцентов шигеллёза Флекснера [56]. При шигеллёзе Флекснера роль реконвалесцентов в качестве источников инфекции увеличивается до 12%, бактерионосителей — до 15%, больных затяжной и хроническими формами — до 6–7% [172, 187, 188]. Менее актуальны в эпидемиологическом отношении транзиторные бактерионосители благодаря непродолжительному периоду носительства у них шигелл [46, 84]. Различные виды шигелл сильно отличаются по своим биологическим свойствам, что и определяет степень их вирулентности и патогенности для человека. Патогенность шигелл определяется способностью к адгезии, инвазии, выделению экзо- и эндотоксинов и других биологически активных веществ и внутриклеточному размножению. Экзотоксин (нейротоксин) продуцируют не только *S. dysenteriae*, но и *S. flexneri* и *S. sonnei*, но в гораздо меньших количествах. Эндотоксин (энтеротоксин) выделяется всеми видами шигелл [111].

Токсин, выделяемый *S. dysenteriae* I, — Шига-токсин, является одним из самых мощных природных токсинов. Он способен вызывать поражения различных органов и систем, приводить к развитию почечной недостаточности [12, 232]. Некоторые виды шигелл и энтерогеморрагических эшерихий также способны продуцировать Шига-подобные токсины, но существенно более низкой активности [32, 96]. Предполагается, что первичная транслокация шигелл через эпителиальный барьер осуществляется специализированными М-клетками куполов пейеровых бляшек тонкой кишки [56]. Захваченные М-клетками бактерии и их антигены транспортируются в лимфатические образования кишечника с последующим их проникновением в эпителиальные клетки и резидентные макрофаги. Там шигелла запускает апоптоз макрофага, который перед гибелью выделяет цитокин ИЛ-1, обладающий хемотаксической активностью по отношению к моноцитам и полиморфноядерным лейкоцитам, вызывая их выход из сосудистого русла. Высвобождаемые в процессе транслокации шигелл токсические субстанции инициируют развитие синдрома интоксикации, который при шигеллёзе всегда предшествует развитию диарейного синдрома [55, 70]. Экзотоксин бактерий Григорьева–Шиги и белковая часть эндотоксина обладают нейротоксическим действием. Нейротоксины, всасываясь в кровь,

повреждают центральную нервную систему, периферические ганглии вегетативной нервной системы и другие органы. Токсины, нарушая иннервацию, вызывают воспалительные изменения слизистой оболочки, что клинически проявляется резкими спастическими болями в животе. Судорожные, мышечные сокращения сигмовидной и прямой кишки вызывают болезненные позывы к дефекации и тенезмы [56]. При шигеллёзном колите резорбтивное действие цитоэнтеротоксина и эндотоксина шигелл значительно сильнее в соответствии с более интенсивным и длительным внутриэпителиальным размножением и межклеточным распространением возбудителя. Шига-токсин угнетает синтез макромолекул не только в колоноцитах, но и в других клетках, в некоторых случаях индуцирует развитие гемолитического уремического синдрома [163].

Шига-токсин и Шига-подобные токсины образуют семейство сходных цитотоксинов, продуцируемых рядом бактерий, и, вероятно, являются самыми распространёнными токсинами в природе [254]. Предполагается, что все три биологических эффекта Шига-токсина (летальность, цитотоксичность и энтеротоксичность) могут быть обусловлены действием одной и той же молекулы токсина. Однако, несмотря на значительный научный интерес к Шига-токсину, его роль как фактора вирулентности в патогенезе шигеллёза изучена недостаточно.

При размножении шигеллы продуцируют также цитоэнтеротоксин, вызывающий не только местную гиперсекрецию жидкости и диарею, но и резорбтивные диффузные цитопатические изменения энтероцитов с угнетением в них белкового обмена [168].

Клинико-лабораторные особенности течения и исходов шигеллёзов, а также особенности дисбаланса иммунологического гомеостаза изучались на выборке больных численностью 562 человека, проходивших лечение во взрослом кишечном отделении ГБУ РД РЦИБ (г. Махачкала). Выборку составили больные с бактериологически подтверждённым диагнозом «шигеллёз», у 135 (24,0%) пациентов диагноз дополнительно был подтверждён серологическими методами. Дизайн и программа клинической части исследования, а также общая характеристика изученной выборки представлены ниже (рис. 2.1).

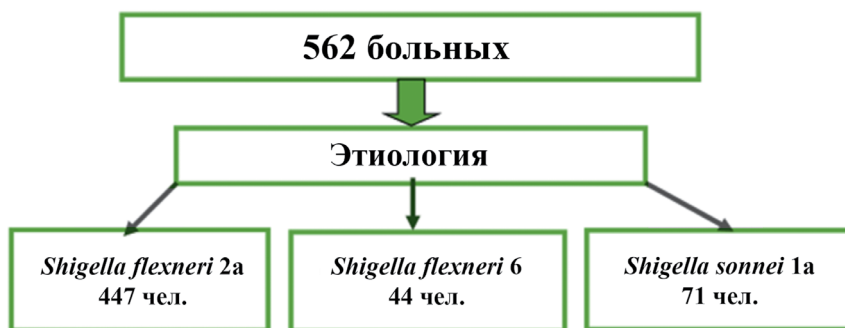


Рис. 2.1. Численность и этиологическая структура изученной выборки.

**Таблица 2.1.** Возрастной состав выборок для изучения особенностей клинического течения шигеллёзов

Возраст, лет	Шигеллёз Флекснера		Шигеллёз Зонне	
	абс.	%	абс.	%
18–29	48	30,4	36	50,7
30–59	61	38,6	25	35,2
60–74	27	17,1	10	14,1
75–89	22	13,9	–	–
<b>Всего</b>	158	100	71	100

Возраст пациентов составил 18–89 лет (средний возраст —  $38,4 \pm 18,5$  года), соотношение лиц женского и мужского пола — 1 : 0,7 (340 (60,5%) женщин и 222 (39,5%) мужчины) с преобладанием лиц трудоспособного возраста (**табл. 2.1**).

В соответствии с поставленными в исследовании задачами выборка была разделена на следующие группы:

1-я группа ( $n = 158$ ) — больные шигеллёзом Флекснера;

2-я группа ( $n = 71$ ) — больные шигеллёзом Зонне;

3-я группа ( $n = 214$ ) — больные шигеллёзами для изучения преморбидного фона;

4-я группа ( $n = 119$ ) — больные шигеллёзами, обследованные в катамнезе.

В качестве контрольных групп выступали клинически здоровые пациенты и лица с неосложнённым течением шигеллёза. Группы сравнения были сопоставимы между собой по полу, возрасту и социальному положению. В контрольной группе численность мужчин составляла 39,5%, женщин — 60,5% ( $p = 0,07$ ).

Клинические особенности шигеллёзов изучались у 158 больных шигеллёзом Флекснера (группа 1) и 71 больного шигеллёзом Зонне (группа 2). Возрастной состав групп представлен в **табл. 2.2**.

При характеристике клинических проявлений шигеллёза использовали клиническую классификацию В.И. Покровского, Н.Д. Ющука (1994). Тяжесть течения заболевания и его клинических вариантов определяли в соответствии с научными критериями [20, 49, 76].

Тяжесть течения шигеллёзов изучали в зависимости от этиологии, путей инфицирования, возраста, степени выраженности симптомов интоксикации, глубины поражения ЖКТ, общетоксического синдрома, а также местных проявлений.

Влияние этиологии на клиническое течение шигеллёзов определяли у 214 больных с лабораторно подтвержденным диагнозом: у 27 (12,6%) выделена *S. sonnei* (серовар 1а), у 187 (87,4%) — *S. flexneri*, из них у 32 (15,0%) — серовар 6, у 155 (72,4%) — серовар 2а.

Длительная инвазия шигелл Флекснера обусловлена недостаточностью местных механизмов защиты в прямой кишке. Выявлены угнетение секреции слизи, низкий уровень элиминации микробов со слушенными колоноцитами, патологи-

**Таблица 2.2.** Распределение больных шигеллёзами по возрасту и полу

Возраст, лет	Количество больных ( $n = 562$ )			
	мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%
18–29	98	44,1	143	41,9
30–44	54	24,3	71	20,9
45–59	36	16,3	52	15,3
60–74	23	10,3	56	16,5
75–89	11	5,0	18	5,3
Всего	222	100	340	100

ческие изменения интерэпителиальных лимфоцитов и неэффективный фагоцитоз. Установлено, что декомпенсированные нарушения кишечной микрофлоры развиваются более чем у 80% больных шигеллёзами [17].

Шигеллёзы характеризуется широким спектром клинических проявлений разной степени тяжести, которые представляют собой комбинацию симптомов, относящихся к синдромам интоксикации, диареи, болевому абдоминальному синдрому. Последний проявляется схваткообразными болями в нижней части живота, чаще слева, ложными позывами на дефекацию, тенезмами, затянувшимся актом дефекации, ощущением его незавершённости. При пальпации живота отмечаются спазм и болезненность толстой кишки, более выраженные в области сигмовидной кишки [15, 56]. Тяжесть инфекционного процесса оценивалась на высоте заболевания (в первые 2–3 дня с момента госпитализации) при максимальной выраженности всех его симптомов.

В качестве критериев оценки течения шигеллёзов рассматривали тяжесть течения, длительность температурной реакции и диареи, продолжительность госпитализации. При оценке тяжести учитывали общепринятые критерии — выраженность как общих, так и местных (болевой синдром, частота стула, его характер, количество патологических примесей) проявлений болезни. С момента распространения патологического процесса на слизистую толстого кишечника проявления гастроэнтерита постепенно купируются: рвота прекращается, уменьшается объём испражнений, в стуле появляются патологические примеси (слизь и кровь). В зависимости от характера поражения слизистой дистального отдела толстой кишки больные могут отмечать появление тенезмов и ложных позывов. При пальпации живота в первые дни заболевания отмечается урчание по ходу толстого кишечника, а в последующие дни появляются и нарастают болезненность и спазм сигмовидной кишки [111].

Одним из основных синдромов при острой дизентерии является интоксикационный. Длительность и выраженность интоксикации находятся в прямой зависимости от циркуляции во внутренних средах эндотоксина — липополисахарида (ЛПС), который является облигатным компонентом наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. При дизентерии концентрация в крови ЛПС (специ-

фического О-антигена *S. flexneri*, являющегося фактором патогенности шигелл) бывает максимальной в разгар болезни, обуславливая тяжесть болезни. В связи с этим особое место в лечении больных острой дизентерией занимает метод энтеросорбции, основанный на связывании и выведении из ЖКТ патогенных веществ [21].

Выборка также характеризовалась превалированием среди заболевших городских жителей над сельскими (77,4 и 22,6% соответственно; табл. 2.3).

Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки по мере поступления в стационар. Учитывая, что у основной массы наблюдаемых больных при поступлении не было указаний на этиологию заболевания, большое внимание уделялось сбору анамнеза и данным объективного осмотра, определяющим их общее состояние. На каждого наблюдаемого пациента была заведена специально разработанная карта, в которой отражены жалобы, основные клинично-анамнестические данные, перенесённые заболевания; история настоящего заболевания, характер его течения и исход, результаты лабораторных исследований, этапы лечения.

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода их пребывания в стационаре и в катамнезе (3–6 мес после выписки из стационара). В ходе исследования пациенты осматривались трижды: при поступлении, при выписке (на 7–10-й день заболевания), часть больных — в период реконвалесценции. В зависимости от длительности и характера течения шигеллёз бывает острым и хроническим. Для острого шигеллёза характерна цикличность течения продолжительностью от нескольких дней до 3 мес. При выделении большого количества эндотоксинов болезнь может протекать по типу острого гастроэнтерита. Характерная для острого шигеллёза симптоматика наиболее отчетливо выражена при колитическом варианте [35, 244].

По данным официальной статистики (формы № 1 и 2 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека), а также данным инфекционного стационара изучена возрастная и социальная структура заболеваемости ОКИ и шигеллёзов в Республике Дагестан, а также особенности её территориального и внутригодичного распределения.

**Таблица 2.3.** Общая характеристика выборки

Параметр	Основная группа ( $n = 562$ )	$p^*$
Возраст, лет ( $M \pm SD$ )	38,5 ± 18,5	> 0,05
Мужчины, %	39,5	> 0,05
Женщины, %	60,5	> 0,05
Городские жители, %	77,4	> 0,05
Сельские жители, %	33,6	> 0,05
Работающие, %	23,6	> 0,05
Учащиеся, %	15,7	> 0,05
Неработающие, %	60,7	> 0,05

*Примечание.* \* — для количественных признаков использовался критерий Крускала–Уоллиса, для качественных признаков — Z-критерий.



Различают следующие варианты клинического течения шигеллёзов: колитический, гастроэнтероколитический, гастроэнтеритический. Гастроэнтероколитический вариант шигеллёза, как правило, связан с инфицированием шигеллами Зонне [207].

В зависимости от степени выраженности симптомов интоксикации и глубины поражения ЖКТ при типичной форме дизентерии Флекснера были выделены лёгкая (у 13,3% больных), среднетяжёлая (у 65,2%) и тяжёлая (у 21,5%) формы. В структуре заболеваемости преобладали среднетяжёлые и тяжёлые формы дизентерии Флекснера 2а. У лиц в возрасте 30–74 лет шигеллёз протекал преимущественно в среднетяжёлой и тяжёлой формах (64,2%; **табл. 2.4**). Среднетяжёлое течение шигеллёза встречается у 20–25% больных, при нём самочувствие больных заметно нарушается, более выражены токсикоз и колитический синдром [56].

Наиболее характерным вариантом течения острой дизентерии является колитический, ему присуще острое начало с развитием интоксикационного синдрома, ознобом, жаром, чувством разбитости, головной болью. В этом случае симптомы интоксикации предшествуют симптомам поражения ЖКТ, которые появляются спустя некоторое время [229]. Вначале появляются тупые боли, которые со временем приобретают схваткообразный характер, локализация болей чаще всего соответствует проекции сигмовидной кишки.

Стул при колитическом варианте шигеллёза — с примесью слизи, крови, вначале обильный, затем приобретает характер «ректальных плевков», патогномонична взаимосвязь между приступом боли и дефекацией, позывами на дефекацию на высоте болевого приступа. Частота дефекаций в зависимости от тяжести течения может колебаться от 5 до 20 и более в сутки. При тяжёлом течении у больных выявляются тенезмы и ложные позывы. Клинически значимое обезвоживание при колитическом варианте острой дизентерии обычно не развивается из-за скудного характера стула и отсутствия рвоты [41].

Установлено, что 92 (58,2%) больных шигеллёзом Флекснера были госпитализированы в инфекционный стационар в первые 3 дня заболевания, остальные 66 (41,8%) поступили в поздние сроки, из них на 4–7-й день — 36 (22,7%), с 7-го

**Таблица 2.4.** Тяжесть течения шигеллёза Флекснера в зависимости от возрастной структуры заболевших

Возраст, лет	Количество больных		Степень тяжести течения					
			лёгкая ( $n = 21$ )		среднетяжёлая ( $n = 103$ )		тяжёлая ( $n = 34$ )	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–29	48	30,4	1	2,1	31	64,5	16	33,3
30–59	61	38,6	4	6,5	42	68,8	15	24,6
60–74	27	17,1	10	37,0	14	51,9	3	11,1
75–89	22	13,9	6	27,3	16	72,7	0	0
<b>Всего</b>	158	100	21	13,3	103	65,2	34	21,5

по 10-й день — 26 (16,5%), после 10-го дня — 4 (2,6%) больных. Поздние сроки госпитализации (41,8%) свидетельствуют о том, что больные трудоспособного возраста реже обращаются за медицинской помощью, и, как следствие, более тяжёлое течение болезни связано с несвоевременным началом лечения.

В 95,6% случаев заболевание характеризовалось симптомами общей интоксикации и дистальным колитом. Учитывая преобладание колитического варианта болезни у всех возрастных групп (96,7%), нами были рассмотрены клинические проявления этой разновидности.

Степень выраженности как общетоксического синдрома, так и местных проявлений значительно варьировала и зависела от возраста, преморбидного фона и состояния организма пациента, а также от путей инфицирования и вида возбудителя. Продолжительность клинических проявлений шигеллёза Флекснера 2а отличалась значительным многообразием (табл. 2.5).

Установлено, что повышение температуры тела отмечалось почти у всех больных (84,8%;  $p < 0,05$ ). У большей части из них она держалась в течение 1–2 дней (60,8%), у 12,6% — 3–5 дней, у 11,4% — около 5–7 дней ( $p < 0,05$ ). У всех больных имели место общая слабость и боли в животе. У подавляющего большинства больных (83,5%) отмечалась головная боль, у 11 (6,9%) больных — на всём периоде разгара заболевания с последующей тенденцией к снижению на фоне дезинтоксикационной терапии ( $p < 0,05$ ). У большинства больных наблюдались различные изменения со стороны органов пищеварения: в 86,7% случаев — тошнота, в 44,9% — рвота, в 55,8% — тенезмы, в 67,0% — спазм и инфильтрация сигмовидной кишки. Слизисто-кровянистый стул наблюдался у 62,0% больных, слизистый — у 26,5%, жидкий без патологических примесей — у 11,4%.

Суммируя данные по клиническим проявлениям шигеллёза Флекснера, следует отметить, что лёгкая форма выявлена у 21 (13,3%) больного и начиналась она остро, с повышения температуры до 37,5°C, которая продолжалась в течение  $3,8 \pm 0,9$  дня. У 80% больных отмечалась однократная рвота. Аппетит был снижен у 54,3% больных в течение  $3,1 \pm 0,2$  дня. У всех пациентов язык был обложен у корня белым налётом. Живот мягкий, при пальпации определялись урчание по ходу толстой кишки и спазм сигмовидной кишки в течение  $1,3 \pm 0,4$  дня. Боли в животе характеризовались непостоянством и периодичностью. Гемоколит не отмечался при лёгкой форме и одинаково часто встречался при среднетяжёлой и тяжёлой формах, но имелись различия в его длительности.

Общее состояние больных не страдало, явления интоксикации были выражены слабо. Стул не терял калового характера, был жидкой консистенции, со 2–3-го дня необильный, с примесью мутной слизи, до 3–4 раз в сутки. Длительность диарейного синдрома составила  $3,7 \pm 0,5$  дня. Кровь в испражнениях при лёгкой форме заболевания отсутствовала. С 3–5-го дня выраженность всех явлений уменьшалась, и у большинства больных на 5–7-й день пребывания в стационаре клинические проявления исчезали. Койко-день составил  $8,1 \pm 0,4$  дня. В общем анализе крови особенностей не обнаружили.

При среднетяжёлой форме у 103 (65,2%) больных заболевание начиналось остро, с повышения температуры до 38–39°C. Длительность температурной реак-

**Таблица 2.5.** Продолжительность основных клинических симптомов у больных шигеллёзом Флекснера ( $n = 158$ )

Клинические проявления	Число больных		Продолжительность симптомов, дни					
			1–2		3–5		5–7	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Температура	134	84,8	96	60,8	20	12,6	18	11,4*
Озноб	86	54,4	84	53,2	2	1,2*	–	–
Тошнота	137	86,7	106	67,1	26	16,4*	5	3,2*
Рвота	71	44,9	59	37,3	12	7,6*	–	–
Общая слабость	158	100	98	62,0	43	27,2	17	10,7*
Головная боль	132	83,5	107	67,7	14	8,8*	11	6,9*
Судороги	25	15,8	25	15,8	–	–	–	–
Боли в животе	158	100	84	53,2	56	35,4	18	11,4*
Тенезмы	106	55,8	56	35,4	36	22,7	14	5,1*
Спазм сигмовидной кишки	126	67,0	45	28,4	63	39,8	18	11,3
Стул со слизью и кровью	98	62,0	64	40,5	27	17,1	7	4,4*
Стул со слизью	42	26,5	26	16,4	11	6,9	5	3,1
Стул жидкий без примесей	18	11,4	11	6,9	5	3,2	2	1,7

Примечание. \* $p < 0,05$  для  $\phi$ -преобразования Фишера по сравнению с продолжительностью симптомов 1–2 дня.

ции —  $3,9 \pm 0,4$  дня. Рвота с первого дня 1–2-кратная наблюдалась у 23 больных и держалась в течение  $1,8 \pm 0,1$  дня. Язык обложен у всех больных белым налётом, суховат. Боли в животе отмечены у 43,4% больных в течение  $3,3 \pm 0,1$  дня, непостоянные, распространялись по ходу толстой кишки, схваткообразного характера. Стул до 20 раз, жидкий с примесью слизи и крови у 8,8% больных, у которых проявились признаки гемоколита.

У части больных возможно развитие инфекционно-токсического шока. Боли в животе очень резкие, сопровождаются мучительными тенезмами, частыми позывами. Частота стула может достигать 30 раз в сутки и более, нередко без счёта. Стул часто бескаловый, слизисто-кровянистый, нередко с примесью гноя. Частота стула — до 10 и более раз в сутки, каловые массы — с примесью слизи и часто крови. Тяжёлое течение острого шигеллёза встречается в зависимости от возраста больных, этиологии и преморбидного фона в 3–20% случаев [112].

Длительность диарейного синдрома сохранялась в течение  $6,5 \pm 0,3$  дня, спазмированная сигма отмечалась у 86 (83,4%) больных. В связи с тем, что при дизентерии одним из основных проявлений является нарушение деятельности кишечника, нами была проанализирована частота стула у наблюдаемых больных (табл. 2.6). Более чем у половины больных (51,9%) частота стула достигала

до 11–20 раз в сутки, у 32,9% — до 10 раз в сутки и у 8,8% — свыше 20 раз в сутки.

В периферической крови отмечались невыраженный лейкоцитоз, палочко-ядерный сдвиг, нейтрофилёз, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 20–25 мм/ч.

При среднетяжёлой форме почти всегда наблюдались обезвоживание 1–2-й степени, проявляющееся сухостью кожи и слизистых оболочек, снижение диуреза, тахикардия. Выздоровление наступало быстро, осложнения практически не встречались. У большинства больных клинические проявления болезни исчезали к 7–8-му дню. Койко-день при среднетяжёлой форме составил  $10,1 \pm 0,3$  дня.

В последние годы среди пациентов с тяжёлыми формами заболевания отмечается появление таких грозных осложнений, как перфорация язв кишечника и развитие перитонита, инфекционно-токсический шок, токсическая энцефалопатия, что прежде было казуистической редкостью. Заболевание может продолжаться до 1,5–3,0 мес [77, 113].

Среди смертельных осложнений болезни наиболее частыми являются острая сердечно-сосудистая недостаточность, пневмония, различные виды шока, токсический мегаколон, перфорация кишки, перитонит, кишечное кровотечение. Осложнения отмечаются при тяжёлом течении болезни и чаще у больных пожилого возраста, имеющих декомпенсированную хроническую патологию органов ЖКТ [177].

Тяжёлая форма встречалась у 34 (21,5%) больных с бурным нарастанием синдрома интоксикации. Отмечался подъём температуры до высоких цифр в течение  $6,6 \pm 0,8$  дня, реже температура была субфебрильной. Рвота отмечалась с 1-го дня болезни и продолжалась в течение  $2,1 \pm 0,2$  дня, часто отмечались тенезмы и ложные позывы. Сигмовидная кишка была спазмированной, болезненной.

Жидкокаловый стул свыше 20 раз быстро становился скудным и содержал примесь слизи, а в отдельных порциях и крови — в виде «ректального плевка». Длительность дисфункции составляла  $10,0 \pm 0,7$  дня. В периферической крови отмечались лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ. Интоксикация и гипертермия сохранялись  $6,6 \pm 0,8$  дня, признаки дистального колита и болезненность сигмовидной кишки отмечались у большинства больных до 7-го дня.

Средняя продолжительность основных клинических симптомов у больных при дизентерии Флекснера представлена в **табл. 2.7**. Установлено, что продолжи-

**Таблица 2.6.** Частота стула у больных шигеллёзом Флекснера

Частота стула в сутки	Количество больных ( $n = 158$ )	
	абс.	%
До 3 раз	10	6,3*
4–10 раз	52	32,9*
11–20 раз	82	51,9
Свыше 20 раз	14	8,8*

*Примечание.* \* $p < 0,05$  для Z-критерия по сравнению с частотой 11–20 раз.

тельность основных симптомов при дизентерии Флекснера 2а зависит от степени тяжести и наиболее выражена при тяжёлой форме.

У 34 (22%) больных с тяжёлыми и среднетяжёлыми формами шигеллёза на фоне выраженной интоксикации, гиповолемии, гемодинамических нарушений и электролитных расстройств выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы инфекционно-дистрофического характера. У 30 (18,9%) человек с момента поступления отмечалась тахикардия, у 26 (16,5%) — брадикардия. Преходящий характер систолического шума на верхушке сердца, выявленный в начале заболевания у 50,8% больных, свидетельствовал о временном нарушении функционального состояния миокарда и, как правило, сочетался с приглушением тонов сердца. У 3 больных расширение границ сердца сочеталось с выраженной приглушённостью сердечных тонов вплоть до глухости, систолический шум носил грубый характер, при инструментальном исследовании диагностирован миокардит, что послужило основанием для перевода в последующем этих больных в специализированное кардиологическое отделение Городской клинической больницы № 2.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных находились в прямой зависимости от тяжести заболевания, они чаще регистрировались при тяжёлой форме (3 случая). Наши наблюдения согласуются с мнением ряда авторов, также указывающих на частоту развития осложнений со стороны сердечно-сосуди-

**Таблица 2.7.** Средняя продолжительность основных клинических симптомов у больных шигеллёзом Флекснера, дни

Клинические симптомы	Степень тяжести		
	лёгкая ( $n = 21$ )	среднетяжёлая ( $n = 103$ )	тяжёлая ( $n = 34$ )
Лихорадка	$3,8 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,8^*$
Рвота	$1,4 \pm 0,28$	$1,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2$
Вялость	$3,0 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,5^{*#}$
Сниженный аппетит	$3,1 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,5^{*#}$
Боли в животе	$3,3 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,4$
Частота стула	$3,5 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,9^*$
Длительность диарейного синдрома	$3,7 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,3^*$	$10,0 \pm 0,7^{*#}$
Судороги	$0,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,37^*$
Спазм сигмовидной кишки	$1,3 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,3$
Слизь	$1,6 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3^*$	$7,0 \pm 0,6^{*#}$
Прожилки крови	$0,4 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,5^{*#}$
Тенезмы	$1,5 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,3$

*Примечание.* \* $p < 0,05$  для критерия Крускала–Уоллиса по сравнению с лёгкой степенью;

<sup>#</sup> $p < 0,05$  по сравнению со среднетяжёлой степенью.

стой системы при дизентерии Флекснера. На фоне патогенетической и симптоматической терапии ритм сердца и артериальное давление (АД) стабилизировались. Течение дизентерии у 128 (81%) человек было острым, у 30 (19%) — затяжным (более 2–3 мес). Хронических форм не наблюдали. Затяжным течение было в основном при среднетяжёлых (63,6%) и тяжёлых (36,4%) формах шигеллёза, сопровождавшихся гемоколитом (76,6%).

Затяжные формы дизентерии развивались в основном у лиц с изменённым преморбидным фоном (24 человека; 80%). Среди этих больных 13,3% ранее переболели ОКИ и 46,6% — острыми респираторными заболеваниями (грипп, пневмония, бронхит и др.). Сопутствующая патология ЖКТ выявлена у 23,3% больных, глистно-паразитарная инвазия — у 12,2%, наслоение вирусных респираторных инфекций — у 30%, бактериальных (пневмония) — у 16%.

Клиническая картина у большей части больных с затяжным течением характеризовалась минимальной дисфункцией кишечника, но длительным и упорным бактериовыделением. При отсутствии выраженных симптомов интоксикации у 86,6% пациентов сохранялся плохой аппетит, анорексия отмечена у 20 (66,6%) человек; обращали на себя внимание бледность кожных покровов у 28 (93,3%) больных, явления авитаминоза у 16 (53,3%), анемия у 16 (53,3%).

У всех больных изучены морфологические изменения дистального отдела кишечника по данным ректороманоскопии в динамике: в первые дни пребывания в больнице и перед выпиской из стационара. Результаты эндоскопического исследования представлены в **табл. 2.8**.

Изменения слизистой оболочки толстой кишки при шигеллёзах могут быть самыми разнообразными — от гиперемии и геморрагий до эрозий и язв, степень их выраженности коррелирует с тяжестью заболевания [107].

Отмечены изменения и в морфологической картине поражения слизистой кишечника при шигеллёзе Флекснера 2а в плане увеличения доли язвенных форм, длительности и распространённости процесса. При ректороманоскопии в последние

**Таблица 2.8.** Результаты эндоскопического исследования дистального отдела толстого кишечника у больных острым шигеллёзом Флекснера

Вариант проктосигмоидита	Степень тяжести					
	лёгкая ( $n = 21$ )		среднетяжёлая ( $n = 103$ )		тяжёлая ( $n = 34$ )	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральный	12	57,1	34	33,0	0	0*#
Катарально-геморрагический	0	0	41	39,8*	16	47,1*
Эрозивный	0	0	28	27,2	14	41,2*
Язвенный	0	0	0	0	4	11,7
Без изменений	9	42,8	0	0		

*Примечание.* \* $p < 0,05$  для Z-критерия по сравнению с лёгкой степенью; # $p < 0,05$  — по сравнению со среднетяжёлой степенью.

годы выявляются более глубокие деструктивные изменения в слизистой и подслизистой толстой кишки [115].

Таким образом, выраженность морфологических изменений слизистой толстого кишечника зависела от тяжести течения болезни. Наиболее выраженные изменения слизистой, по данным ректороманоскопического исследования, наблюдались у больных с тяжёлым течением острой дизентерии Флекснера: у 47,1% больных регистрировался катарально-геморрагический, а у 41,2% — эрозивный проктосигмоидит.

У больных со среднетяжёлым течением изменения слизистой в основном соответствовали катарально-геморрагическому и эрозивному проктосигмоидиту: 39,8 и 27,2% случаев соответственно. При лёгком течении катаральный проктосигмоидит наблюдался у 52,3% больных.

Показатели гемограммы у больных острым шигеллёзом при различной степени тяжести течения заболевания отражены в **табл. 2.9**.

Установлено, что со стороны крови у больных с лёгким течением выраженных изменений не наблюдалось, отмечалось лишь незначительное увеличение СОЭ. У больных со среднетяжёлым течением болезни выявлялись повышение показателей лейкоцитов, увеличение СОЭ. Изменения со стороны крови у больных с тяжёлым течением острой дизентерии проявлялись в виде повышения лейкоцитов за счёт палочкоядерных, сегментоядерных клеток, увеличения СОЭ.

Косвенно о тяжести течения болезни можно судить по срокам пребывания пациента в стационаре. Мы установили, что большая часть (80%) больных была выписана в течение 2 нед с момента поступления в клинику. В целом сроки пребывания больных в стационаре распределились следующим образом: в течение 1 нед в отделении находились 7,6% больных, 2 нед — 80%, 3 нед — 12,4%. Таким

**Таблица 2.9.** Показатели гемограммы у больных острым шигеллёзом Флекснера при различной тяжести течения ( $M \pm m$ )

Показатель	Течение болезни/значения		
	лёгкое ( $n = 21$ )	среднетяжёлое ( $n = 103$ )	тяжёлое ( $n = 34$ )
Гемоглобин, г/л	129,9 ± 1,1	130,9 ± 1,2	130,6 ± 1,0
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,3 ± 0,1	4,7 ± 0,3	4,3 ± 0,2
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л:	9,2 ± 0,2	10,8 ± 0,3	12,5 ± 0,5
– палочкоядерные, %	1,4 ± 0,8	5,2 ± 0,8*	7,4 ± 0,15**
– сегментоядерные, %	68,8 ± 1,1	73,6 ± 1,2*	75,9 ± 1,3**
– эозинофилы, %	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,3 ± 0,2
– моноциты, %	8,5 ± 0,7	4,6 ± 0,7*	4,1 ± 0,2*
– лимфоциты, %	21,4 ± 1,4	16,1 ± 1,1*	12,4 ± 1,2*
СОЭ, мм/ч	12,5 ± 1,2	23,7 ± 1,3*	36,7 ± 1,2**

*Примечание.* \* $p < 0,05$  для критерия Крускала–Уоллиса по сравнению с лёгкой степенью;

\*\* $p < 0,05$  по сравнению со среднетяжёлой степенью.

**Таблица 2.10.** Зависимость исходов шигеллёза Флекснера от возраста больных

Возраст, лет	Количество больных		Исход заболевания	
			выздоровление	улучшение
18–29	48	30,3	42 (87,5%)	6 (12,5%)
30–59	61	38,6%	36 (59,0%)	25 (41%)
Старше 60	49	31,1%	13 (26,5%)	36 (73,5%)
<b>Всего</b>	158	100%	92 (58,2%)	66 (41,7%)

образом, длительность нахождения в стационаре напрямую зависит от тяжести заболевания. Среднее пребывание в стационаре больных с тяжёлой формой заболевания составило  $14,4 \pm 2,5$  койко-дня, что превышало длительность госпитализации больных со среднетяжёлой ( $10,1 \pm 0,3$  койко-дня;  $p < 0,001$ ) и лёгкой ( $8,1 \pm 0,4$  койко-дня;  $p < 0,001$ ) формами. Различие между сравниваемыми показателями при лёгкой и среднетяжёлой формах также было достоверным ( $p < 0,05$ ). Больные среднего возраста были выписаны с выздоровлением в 58% случаев, с улучшением — в 41,7% (табл. 2.10). Летальных исходов при заболеваниях, вызванных данным видом возбудителя, не было.

### *Клинический пример № 1*

Больная Я.В., 54 года, поступила в кишечное отделение РЦИБ 23.10.2012 на 2-е сутки от начала заболевания. При поступлении предъявляла жалобы на тошноту, двукратную рвоту, сухость во рту, схваткообразные боли внизу живота, преимущественно в левой подвздошной области, частый слизисто-кровянистый стул до 15 раз за ночь, отсутствие аппетита, мучительные тенезмы, температуру, слабость, головные боли, похудание.

Из анамнеза болезни: заболела остро ночью 22.10.2012, когда возникли схваткообразные боли в животе, приобретшие вскоре разлитой характер, больше в эпигастральной области, слабость, головокружения при частом посещении туалета, водянистый стул до 15 раз, повысилась температура до 39°C. Самостоятельно приняла но-шпу 1 табл., лоперамид 2 капсулы, стала пить активированный уголь 5 табл. разом, присоединилась рвота. Состояние не улучшилось, стул учащался, не подлежал счёту из-за тенезмов, приобрел вид «ректального плевка», заметила прожилки крови. С учётом отсутствия улучшения, частых обморочных состояний, болей в животе была доставлена в сопровождении родственников в инфекционный стационар машиной скорой медицинской помощи с диагнозом «шигеллёз неуточнённой этиологии».

Из эпидемиологического анамнеза: проживает в неблагополучном по ОКИ районе города (пос. Редукторный), где были случаи вспышек шигеллёза. Вода подается в этом микрорайоне по графику, случаются перебои. Больная воду пьёт сырую из-под крана, а до начала заболевания ела мучные изделия с мясом (чуду), приобретённые в кафе. Со слов дочери, отмечала дискомфорт ещё до употребления чуду. Сама пациентка связывает заболевание с употреблением воды, т.к.,



на её взгляд, она была мутная. Дочь здорова, эпидемиологическое окружение благополучное.

Из анамнеза жизни: проживает в коммунальной квартире с дочерью, 3 года назад перенесла операцию холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни, длительно страдает хроническим гастритом, панкреатитом. На диспансерном учёте не состоит, хотя, со слов дочери, пациентка обращается к участковому врачу из-за периодических болей в области желудка и правого подреберья. Принимает омепразол, викалин, фестал.

Объективный статус: состояние больной при поступлении тяжёлое — вялая, бледная, голос сиплый, беспокоят жажда и мучительные тенезмы. Температура тела 39,4°C. Правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы на ощупь сухие, горячие. Видимые слизистые бледные. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечные тоны слёгка приглушены, ритмичные. Пульс 102 уд/мин, АД 90/70 мм рт. ст. Язык обложен белым налётом, суховат. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области, в левом подреберье, по ходу спазмированной сигмовидной кишки. Печень и селезёнка не увеличены. В правом подреберье — послеоперационный рубец. Симптом поколачивания отрицательный.

Лабораторные исследования при поступлении:

- общий анализ крови: гемоглобин 110 г/л; эритроциты  $4,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $13,1 \times 10^9/л$  (эозинофилы 2%; палочкоядерные 8%; сегментоядерные 70%; лимфоциты 14%; моноциты 6%); СОЭ 35 мм/ч;
- общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачность полная, реакция кислая, белок 0,03%; удельный вес 1018, эпителиальные клетки 1–2 в поле зрения (п/зр), лейкоциты 10–12 в п/зр, оксалаты +;
- общий анализ кала: слизь +++, кровь +++, лейкоциты и эритроциты в большом количестве, обнаружены цисты лямблий;
- бактериологическое исследование кала: выделены шигеллы Флекснера 2а.

Ректороманоскопия (2-й день болезни) — язвенный проктосигмоидит.

Иммунологические исследования при поступлении: фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ) 70,4%; фагоцитарное число (ФЧ) 5,31; тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) 24,8%; бактерицидная активность сыворотки (БАС) 87,4%; ИЛ-1 21,4 пг/мл; ИЛ-6 31,4 пг/мл; ФНО-α 9,4 пг/мл; ИЛ-4 24,6 пг/мл; ИЛ-10 34,7 пг/мл.

На основании клинико-лабораторных данных был выставлен клинический диагноз: Шигеллёз Флекснера 2а, колитический вариант, тяжёлое течение. Сопутствующий диагноз: Хронический эрозивный гастрит; рефлюкс-эзофагит; хронический панкреатит.

Лечение: диета — стол № 4б, ципролет по 100 мл 2 мг/мл 2 раза в день внутривенно капельно 5 дней, дезинтоксикационная терапия (глюкозо-солевые растворы) в течение 5 дней, папаверин 2% 2,0 мл внутримышечно 5 дней, но-шпа по 0,04 г 3 раза в день 5 дней, глюконат кальция по 0,5 г 3 раза в день, олиговит по 1 драже в день, омепразол 20 мг/сут, альмагель А суспензия по 1 мерной ложке 3 раза в день, мезим-форте 1 драже 3 раза в день, жаропонижающие средства (анальгин 50% 2,0 мл с димедролом 1% 1,0 мл, парацетамол).

На 5-й день стационарного лечения состояние больной улучшилось: температура тела нормализовалась, прошли тенезмы, но сохранялись периодические ноющие боли в животе, слизистый стул до 4–5 раз в день. Сигма спазмирована, болезнена. Кoproграмма — слизь, лейкоциты большое количество, мыла и жирные кислоты в большом количестве. К проводимой терапии добавлены метрогил по 100 мл 2 раза в день внутривенно капельно 5 дней, линекс по 2 капсулы 3 раза в день, суперлиф по 1 свечке 2 раза в день, 5 дней. На 7-й день стационарного лечения боли в животе менее выраженные, но периодически ноющие, стул нормализовался до 3–4 раз кашицей с участками слизи, спазм сигмы прошел. Бактериологическое исследование кала — шигеллы не обнаружены. Ректороманоскопия (9-й день) — катаральный проктосигмоидит. Иммунологические исследования: ФАЛ 68,4%; ФЧ 6,2; НСТ 25,4%; БАС 73,2%; ИЛ-1 16,2 пг/мл; ИЛ-6 17,3 пг/мл; ФНО- $\alpha$  8,6 пг/мл; ИЛ-4 13,6 пг/мл; ИЛ-10 20,6 пг/мл.

Фиброгастродуоденоскопия проведена на 8-й день стационарного лечения, выявлены рефлюкс-эзофагит и эрозивный гастрит. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Больная выписана на 14-й день от начала заболевания, что больше среднего пребывания в стационаре, в удовлетворительном состоянии, однако сохранялись неустойчивый стул, стеаторея. Рекомендовано наблюдение инфекциониста и гастроэнтеролога по месту жительства для проведения дальнейшего лечения.

\* \* \*

Таким образом, в структуре выделенных штаммов в последние десятилетия в Республике Дагестан преобладают шигеллы Флекснера 2а, удельный вес которых варьирует от 71,4 до 89,5% в разные годы ( $p < 0,001$ ). Анализ клинических наблюдений показал, что в условиях республики дизентерия Флекснера 2а не утратила актуальность и традиционность своих проявлений. Растущая в последние годы циркуляция «эпидемических» клонов шигелл Флекснера 2а, обладающих признаками патогенности, определяет изложенные выше современные особенности течения шигеллёзов. Заболевание протекает преимущественно по колитическому варианту (65,4%) с превалированием (86,7%) среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести. Обращает на себя внимание выраженность дисфункции кишечника: более чем у половины обследованных больных (51,9%) стул был 10–20 раз в сутки, у 55,8% — с примесью слизи и крови. Частота стула, наличие в нем патологических примесей и длительность дисфункции кишечника соответствовали тяжести болезни. Морфологической особенностью шигеллёза Флекснера является более тяжёлый и распространённый характер воспалительного процесса в кишечнике с поражением подслизистой кишки (41,2%) у лиц с тяжёлой формой заболевания.

## 2.2. Шигеллёз Зонне

Заболеваемость шигеллёзами регистрируется в течение всего года, сезонный рост в летне-осенний период связан с активизацией пищевого пути — главного в передаче шигелл Зонне. Неодинаковая устойчивость возбудителя во внешней среде в сочетании с высокой восприимчивостью людей и полиморфизмом клинических форм определяет своеобразные клинико-эпидемиологические черты шигеллёзов. В последние годы во многих регионах отмечается в значительной степени сглаживание сезонности шигеллёза [64, 85, 110]. Шигеллы Зонне имеют биологические преимущества перед другими возбудителями данного вида: уступая по вирулентности шигеллам Григорьева–Шиги и Флекснера, они отличаются большей устойчивостью во внешней среде, а при благоприятных условиях могут размножаться и накапливаться в молоке и молочных продуктах, что значительно повышает их опасность как факторов передачи [111]. Вне организма устойчивость разных видов шигелл неодинакова. Наименее устойчивы во внешней среде шигеллы Григорьева–Шиги, наиболее — шигеллы Зонне. При нагревании шигеллы быстро погибают: при температуре 60°C — в течение 10 мин, при кипячении — мгновенно [75].

Таким образом, данные об этиологической структуре ранее являлись надёжным источником информации, свидетельствующим об активности главных путей передачи возбудителей инфекции [91]. В развивающихся странах в связи с определяющим положением водного пути передачи инфекции преобладала дизентерия Флекснера, а в экономически развитых, где доминировал пищевой путь передачи возбудителя, — дизентерия Зонне [109, 122, 173].

Между тем этиологическая структура шигеллёзов непрерывно меняется, отражая изменения социальных, культурных и иных факторов [105]. В процессе эволюции у шигелл развиваются уникальные защитно-приспособительные механизмы, которые позволяют им адаптироваться к условиям меняющейся внешней среды и техногенных воздействий. В частности, если ранее *S. sonnei* чаще циркулировала в развитых странах и регионах мира, сейчас наблюдается расширение ареала её обитания в промышленно развивающихся странах [92, 236].

Это может происходить из-за нескольких причин. Во-первых, естественная пассивная иммунизация бактерией *Plesiomonas shigelloides* защищает население с децентрализованным водоснабжением от *S. sonnei*, а улучшение качества воды приводит к прекращению этой иммунизации. Во-вторых, возможный симбиоз шигелл с одной из разновидностей амёб позволяет повысить устойчивость бактерий к хлорированию и другим воздействиям окружающей среды в странах с умеренным климатом [216]. Выдвигается гипотеза, что *S. sonnei*, которая показывает исключительную способность приобретать устойчивость к противомикробным препаратам, имеет конкурентное преимущество по отношению к *S. flexneri*, особенно в областях с нерегулируемым использованием антибиотиков [236].

Пищевой путь передачи возбудителя в настоящее время считается наиболее распространённым. Чаще всего пищевые вспышки ассоциируются с *S. sonnei* и возникают при употреблении молока и молочных продуктов, т.к. они содержат необ-

ходимые питательные субстраты для шигелл. Контактно-бытовой путь передачи инфекции при современном развитии гигиенических навыков у населения играет вспомогательную роль и дает преимущественно спорадическую заболеваемость. Факторами передачи выступают бытовые предметы, посуда, детские игрушки [111].

Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные стертыми и атипичными формами ОКИ, нередко длительного течения [133, 169, 171].

Источники инфекции обнаруживаются в замкнутых коллективах — детских дошкольных учреждениях, психиатрических отделениях стационаров [114]. Источниками при крупных вспышках шигеллёза могут быть носители бактерий из числа работников пищевых предприятий. Частота обнаружения шигелл среди указанного контингента составляет в среднем 0,2–0,3%, что свидетельствует о наличии постоянного резервуара источников инфекции, сформировавшегося на основе активности массовых путей передачи [176, 188].

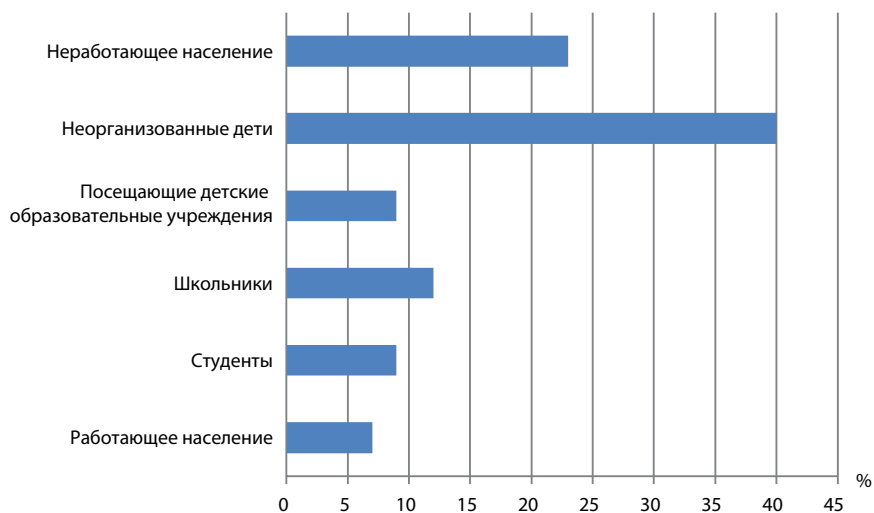
При шигеллёзе Зонне заражение происходит, как правило, от больных острой дизентерией (более 90% случаев), из которых 70–80% имеют лёгкую или стёртую формы болезни [120]. Реконвалесценты составляют 1,5–3,0% заражений, больные затяжной формой — 0,6–3,3%, бактерионосители — 4,3–4,8%. В настоящее время преобладает лёгкое течение шигеллёза, которое наблюдается у 60–70% больных. Оно характеризуется острым началом, незначительной интоксикацией и слабо выраженным колитическим синдромом [56]. При изучении клинических особенностей шигеллёза Зонне установлено, что лёгкое течение болезни наблюдалось у 36 (50,7%) больных, среднетяжёлое — у 25 (35,2%), тяжёлое — у 10 (14,1%). В первые 3 дня госпитализировано 54 (76,1%) больных, на 4–7-й день — 17 (23,9%), что косвенно свидетельствует об остроте манифестации болезни. Среди госпитализированных было 39 (54,9%) мужчин, 32 (45,1%) женщины. Возрастная структура заболевших представлена в **табл. 2.11**.

Социальный состав больных шигеллёзом Зонне представлен на **рис. 2.2**. Большую часть госпитализированных составляли неорганизованные дети (40,0%) и неработающее население (22,9%).

**Таблица 2.11.** Тяжесть течения шигеллёза Зонне в зависимости от возраста больных

Возраст	Количество больных		Степень тяжести болезни					
			лёгкая ( <i>n</i> = 36)		среднетяжёлая ( <i>n</i> = 25)		тяжёлая ( <i>n</i> = 10)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–29	36	50,7	23	63,9	13	36,1	0	0
30–59	25	35,2	12	48	7	28	6	24
60–74	10	14,1*	1	10***	5	50	4	40*
Всего	71	100	36	50,7	25	35,2	10	14,1

*Примечание.* \**p* < 0,05 для Z-критерия по сравнению с возрастом 14–29 лет; \*\**p* < 0,05 для Z-критерия по сравнению с возрастом 30–59 лет.



**Рис. 2.2.** Социальный состав больных шигеллёзом Зоне во время вспышки в Махачкале в октябре–ноябре 2016 г.

На машине скорой помощи были доставлены 59 (83,1%) пациентов, самостоятельно без направления поступили 12 (16,9%) человек. При сборе эпидемиологического анамнеза все обратившиеся связывали заболевание с употреблением некипяченой воды из-под крана. В первые 3 дня с момента заболевания и развития водной вспышки были многочисленные обращения жителей города в поликлиники, т.к. у них среди полного здоровья появились дисфункции кишечника, нарастающие в динамике.

По результатам микробиологического мониторинга (проведено 474 бактериологических исследования клинического материала от больных) обнаружены положительные результаты и в 100% была идентифицирована *S. sonnei* 1a.

Гастроэнтероколитический вариант дизентерии характеризуется острым началом заболевания: с озноба, лихорадки, головной боли и одновременным появлением синдрома гастроэнтерита — спастических болей в эпигастральной области, тошноты, рвоты, жидкого водянистого стула. Клинические признаки колита в 1-е сутки заболевания, как правило, отсутствуют и появляются лишь спустя 1–3 дня, что соответствует патоморфологическим этапам поражения слизистой ЖКТ. В зависимости от кратности рвоты и интенсивности диарейного синдрома у больных достаточно рано выявляются признаки обезвоживания организма [41, 109]. Редкой разновидностью течения острой дизентерии является гастроэнтеритический вариант, характеризующийся большим сходством с пищевыми токсикоинфекциями. По тяжести течение бывает лёгким, среднетяжёлым, тяжёлым. Тяжесть течения гастроэнтеритического варианта дизентерии определяется на основании выраженности интоксикации и обезвоживания организма, в большинстве случаев она достигает II–III степени [41].

У 48 (67,6%) больных регистрировался гастроэнтероколитический вариант, у 23 (32,3%) — колитический вариант шигеллёза Зонне. Клиническая картина госпитализированных лиц во время вспышки характеризовалась тетрадой симптомов, которые имелись у 80–100% больных: повышение температуры, общая слабость, головные и абдоминальные боли. Примерно у половины больных температура сохранялась в течение 1–3 дней. Пальпаторно у 54,9% отмечался спазм сигмовидной кишки. Вторую по частоте группу симптомов, встречавшихся у 60–70% больных, составили тошнота и жидкий стул водянистого характера. Все клинические симптомы носили кратковременный характер, заболевание протекало в основном в лёгкой форме (51%). Койко-день составил  $6,0 \pm 0,4$  дня ( $p < 0,001$ ). У большинства больных с лёгким течением шигеллёза Зонне отмечались субфебрильная температура тела в течение  $2,0 \pm 0,4$  дня, головные боли —  $2,8 \pm 0,3$  дня, общее недомогание —  $2,8 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ), снижение аппетита, боли в животе, спазмированный толстый кишечник, тенезмы сохранялись не более 2–3 дней. Диарейный синдром сохранялся не более  $3,0 \pm 1,7$  дня ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные клинические проявления наблюдались у больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением шигеллёза Зонне.

У больных шигеллёзом Зонне с тяжёлым и среднетяжёлым течением отмечались явления интоксикации продолжительностью 3–7 дней, длительность диарейного синдрома составила от  $5,7 \pm 1,1$  до  $10,1 \pm 1,2$  дня, схваткообразные боли внизу живота —  $2,9 \pm 0,4$  дня, тошнота, рвота —  $2,7 \pm 0,6$  дня ( $p < 0,05$ ).

При среднетяжёлом течении больных беспокоили температура, головная боль, слабость, сильные схваткообразные боли в животе с преимущественной локализацией в эпигастрии, болезненность сигмовидной кишки не более 3–5 дней (**табл. 2.12, 2.13**).

При шигеллёзе Зонне стул у наблюдаемых больных преимущественно имел водянистый характер (69%), длительность госпитализации при среднетяжёлой степени тяжести составила  $8,1 \pm 0,6$  койко-дня ( $p < 0,001$ ), при тяжёлой —  $11,2 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, симптомы интоксикации сохраняются до 5–7-го дня болезни, а явления дисфункции кишечника — до 10-го. Анализ клинических наблюдений позволил установить, что заболевание протекало в форме гастрита только при лёгкой форме болезни, реже — при среднетяжёлой, гастроэнтероколитический вариант преобладал при всех формах (особенно при тяжёлой форме). Кал имел преимущественно водянистый характер, слизь в стуле отмечалась у 14 (19,7%) пациентов, в крови — у 8 (11,2%). Данные о частоте стула и длительности дисфункции кишечника у больных шигеллёзом Зонне представлены в **табл. 2.14**.

Дисфункции до 10 раз в сутки встречались у 83% лиц с лёгким течением шигеллёза, число дефекаций до 10 и более в сутки имели 16,9% больных — все со средним и тяжёлым течением болезни. Существенных различий в показателях гемограммы не выявлено (**табл. 2.15**).

Ректороманоскопия была проведена только лицам с преморбидным фоном (22 человек). Результаты ректороманоскопического исследования слизистой оболочки толстого кишечника у больных дизентерией Зонне представлены в **табл. 2.16**. Выраженные изменения слизистой по данным ректороманоскопического иссле-

**Таблица 2.12.** Клинические проявления и их длительность у больных шигеллёзом Зонне

Клинические проявления	Количество больных ( $n = 71$ )		Продолжительность симптомов, $n$ (%)		
	абс.	%	1–3 сут	4–6 сут	7–9 сут
Температурная реакция	63	88,7	42 (59,1)	21 (29,5)*	0
Головная боль	45	63,3	34 (47,8)	7 (9,8)*	4 (5,6)*
Общая слабость	71	100	54 (76,1)	13 (18,4)*	4 (5,6)*
Сниженный аппетит	71	100	36 (50,7)	24 (33,8)	11 (15,4)*
Судороги	6	8,4	6 (8,4)	0	0
Боли в животе	62	87,3	62 (87,3)	0*	0
Тошнота	43	60,5	28 (39,4)	14 (19,7)	1 (1,4)*
Рвота	31	43,6	31 (43,6)	0*	0
Тенезмы	22	30,9	18 (25,3)	4 (5,6)	0
Спазм или инфильтрация сигмовидной кишки	39	54,9	39 (54,9)	0*	0
Стул с кровью и слизью	8	11,2	8 (11,2)	0	0
Стул со слизью	14	19,7	7 (9,8)	5 (7,1)	2 (2,8)
Стул жидкий без примесей (водянистый)	49	69	34 (47,9)	15 (21,1)	0*

Примечание. \* $p < 0,05$  для  $\phi$ -преобразования Фишера по сравнению с продолжительностью симптомов 1–3 дня.

**Таблица 2.13.** Средняя продолжительность основных клинических симптомов у больных ( $n = 71$ ) при шигеллёзе Зонне, дни

Симптомы	Степень тяжести		
	лёгкая ( $n = 25$ )	среднетяжёлая ( $n = 36$ )	тяжёлая ( $n = 10$ )
Лихорадка	2,0 ± 0,4	3,1 ± 0,6*	5,9 ± 0,8**
Рвота	0,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	2,7 ± 0,6*
Вялость	2,8 ± 0,2	3,5 ± 0,3	7,1 ± 0,5**
Сниженный аппетит	2,9 ± 0,3	3,4 ± 0,4	7,3 ± 0,6**
Головные боли	2,8 ± 0,3	3,5 ± 0,6	7,0 ± 0,5**
Боли в животе	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,3**	2,9 ± 0,4
Частота стула	3,1 ± 0,4	5,3 ± 0,4*	5,3 ± 0,5*
Длительность диарейного синдрома	3,0 ± 1,7	5,7 ± 1,1	10,1 ± 1,2**
Наличие прожилок крови	0,5 ± 0,1	1,3 ± 0,6	1,9 ± 0,5
Спазмированная сигма	2,0 ± 0,6	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,4
Слизь	1,9 ± 0,8	3,8 ± 0,7	7,0 ± 0,6**
Тенезмы	1,0 ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,9

Примечание. \* $p < 0,05$  для критерия Крускала–Уоллиса по сравнению с лёгкой степенью; \*\* $p < 0,05$  — со среднетяжёлой степенью.

**Таблица 2.14.** Частота стула у больных шигеллёзом Зонне ( $n = 71$ )

Частота стула в сутки	Количество больных	
	абс.	%
До 3 раз	17	23,9*
4–10 раз	42	59,1
11–20 раз	10	14,1*
Свыше 20 раз	2	2,8*

Примечание. \* $p < 0,05$  для Z-критерия по сравнению с частотой 4–10 раз.

**Таблица 2.15.** Показатели гемограммы при разной степени тяжести шигеллёза Зонне

Показатели	Степень тяжести болезни/значения		
	лёгкая ( $n = 25$ )	среднетяжёлая ( $n = 36$ )	тяжёлая ( $n = 10$ )
Гемоглобин, г/л	120,1 ± 4,9	110,2 ± 2,4	92,1 ± 2,6
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2 ± 0,25	4,2 ± 0,3	4,0 ± 0,5
Лейкоциты, $10^9/л$	7,7 ± 1,0	7,8 ± 1,9	7,1 ± 2,7
– палочкоядерные, %	1,1 ± 1,4	1,4 ± 2,0	2,6 ± 3,1
– сегментоядерные, %	56,0 ± 1,0	55,0 ± 0,5	46,0 ± 0,5
– эозинофилы, %	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,4 ± 0,3
– моноциты, %	5,1 ± 0,5	4,9 ± 1,1	5,1 ± 0,8
– лимфоциты, %	37,2 ± 1,3	37,0 ± 1,1	45,3 ± 1,2
СОЭ, мм/ч	14,5 ± 1,5	18,6 ± 1,8	19,4 ± 1,2

Примечание. \* $p < 0,05$  для критерия Крускала–Уоллиса по сравнению с лёгкой степенью; # $p < 0,05$  — со среднетяжёлой степенью.

**Таблица 2.16.** Результаты эндоскопического исследования дистального отдела толстого кишечника у больных шигеллёзом Зонне

Вариант проктосигмоидита	Степень тяжести течения					
	лёгкая ( $n = 12$ )		среднетяжёлая ( $n = 8$ )		тяжёлая ( $n = 2$ )	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральный	12	16,9	6	11,2	–	–
Катарально-геморрагический	–	–	2	2,8	2	2,8
Эрозивный	–	–	–	–	–	–
Язвенный	–	–	–	–	–	–
Без изменений	–	–	–	–	–	–



дования у больных при шигеллёзе Зонне не наблюдались, за исключением 2,8% больных при тяжёлом течении на фоне СРК и дисбиоза кишечника. Изменения слизистой оболочки толстого кишечника соответствовали катарально-геморрагическому проктосигмоидиту.

Период реконвалесценции у больных с колитическим вариантом наступает медленно. Вначале нормализуется температура тела, исчезают признаки интоксикации, затем нормализуется стул, уменьшается болезненность кишечника. Восстановление стула происходит постепенно, исчезает примесь крови в кале, уменьшается, а затем исчезает слизь [54].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение шигеллёза Зонне, характеризующееся по сравнению с шигеллёзом Флекснера более лёгким течением.

### ***Клинический пример № 2***

Больная А.Д., 35 лет, поступила в кишечное отделение РЦИБ 22.07.2010 на 2-е сутки заболевания с жалобами на тошноту, рвоту, периодические ноющие боли в верхней половине живота, преимущественно в эпигастральной области, стул водянистого характера, общее недомогание.

Из анамнеза болезни: заболела 20.07.2010, когда почувствовала общее недомогание, чувство дискомфорта в животе, лёгкое подташнивание и познাবливание. Самостоятельно стала принимать фестал, оmez, но-шпу. Состояние не улучшилось, появились боли в животе периодического ноющего характера, жидкий стул до 5–6 раз в день, температура 37,3°C. На 2-й день болезни обратилась к участковому врачу, была направлена в РЦИБ с диагнозом «острая дизентерия?».

Из эпидемиологического анамнеза: употребляет некипяченую воду из-под крана, ела накануне творог со сметаной, жареную курицу, приобретенную на рынке. Живет одна, ела дома, контакт с инфекционными больными отрицает.

Анамнез жизни: длительно страдает хроническим гастритом, периодически отмечает обострения заболевания при погрешностях в питании. Ест в основном вторые блюда, которые чаще приобретает в местах общепита.

Объективный статус: состояние больной при поступлении относительно удовлетворительное. Температура тела 37,1°C. Правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, естественной окраски. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердце — тоны ясные, ритмичные. Пульс 72 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Язык обложен у корня белым налетом, влажный. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области и по ходу толстого кишечника. Печень, селезёнка не увеличены. Стул был осмотрен в приёмном покое, водянистого характера, обильный, с комочками слизи. На 3-и сутки стационарного лечения состояние стабилизировалось: стул кашицей, боли в животе прошли, тошнота, рвота прекратились.

Лабораторные исследования при поступлении:

- общий анализ крови: гемоглобин 134 г/л; эритроциты  $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $7,8 \times 10^9$ /л (палочкоядерные 2%; сегментоядерные 68%; лимфоциты 25%; моноциты 5%); СОЭ 21 мм/ч;

- общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачность полная, реакция кислая, белок отр., удельный вес 1020, эпителиальные клетки 1–2 в п/зр, лейкоциты 4–6 в п/зр;
- общий анализ кала: слизь +++, лейкоциты 10–15 в п/зр. При бактериологическом исследовании кала выделены шигеллы Зонне 1а.

Ректороманоскопия (2-й день болезни) — катаральный проктосигмоидит.

Иммунологические исследования при поступлении: ФАЛ 82,6%; ФЧ 8,7; НСТ 18,2%; БАС 77,3%; ИЛ-1 16,2 пг/мл; ИЛ-6 22,3 пг/мл; ФНО- $\alpha$  10,8 пг/мл; ИЛ-4 17,2 пг/мл; ИЛ-10 29,2 пг/мл.

На основании клинико-лабораторных данных был выставлен клинический диагноз: Шигеллёз Зонне 1а, гастроэнтероколитический вариант, лёгкое течение.

Лечение: диета — стол № 4б, регидрон до 2 л, дробное питье, нифуроксазид 200 мг 4 раза в день 7 дней, но-шпа по 0,04 3 раза в день, глюконат кальция по 0,5 3 раза в день, олиговит по 1 драже в день. На 3-й день стационарного лечения состояние больной улучшилось: боли в животе прошли, стул приобрёл оформленный характер. Кoproграмма — кал оформленный, без патологических признаков.

Бактериологическое исследование кала на 5-й день стационарного лечения — результат отрицательный.

Иммунологические исследования после проведенной терапии: ФАЛ 61,5%; ФЧ 4,0; НСТ 21,9%; БАС 63,7%; ИЛ-1 11,8 пг/мл; ИЛ-6 13,6 пг/мл; ФНО- $\alpha$  7,3 пг/мл; ИЛ-4 12,6 пг/мл; ИЛ-10 17,6 пг/мл.

Больная выписана на 6-й день болезни в удовлетворительном состоянии.

### ***Клинический пример № 3***

Больной М.К., 32 года, поступил в кишечное отделение РЦИБ 12.08.2010 в 1-е сутки заболевания. При поступлении предъявлял жалобы на схваткообразные боли в животе, тошноту, рвоту, головные боли, частый жидкий стул до 5 раз, температуру, озноб, слабость, головную боль.

Из анамнеза болезни: заболел остро под утро, когда появились боли в животе, тошнота, повторная рвота, присоединилась температура до 38,6°C. Самостоятельно промыл желудок слабым раствором марганца, принял парацетамол, состояние на некоторое время улучшилось. К обеду этого же дня вновь стали беспокоить тошнота, рвота, сохранялась температура, появились схваткообразные боли в животе, частота жидкого стула увеличилась до 15 раз, присоединились головная боль, слабость. На машине скорой медицинской помощи был доставлен в инфекционный стационар с подозрением на бактериальное пищевое отравление.

Из эпидемиологического анамнеза: накануне заболевания был на море, там же из-под крана неоднократно пил сырую воду. Ел на пляже хот-дог с кетчупом, немойтый виноград, пил квас. Во время купания несколько раз заглотнул морскую воду, с чем и связывает своё состояние. Ранее инфекционными заболеваниями не болел. За пределы города не выезжал, питается чаще в столовой.

Объективный статус: состояние больного при поступлении средней тяжести. Температура тела 38,9°C. Правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые, влажные, горячие на ощупь. Тургор тканей сохранён. Видимые

слизистые естественной окраски. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердце — тоны приглушены, ритмичные. Пульс 94 в 1 минуту, АД 90/60 мм рт. ст. Язык суховат, обложен у корня белым налётом. Живот мягкий, болезненный по ходу толстого кишечника, сигма спазмирована. Печень, селезёнка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание свободное, дизурических проявлений не отмечает. В приёмном покое при осмотре — стул жидкий, водянистый, обильный, с комочками слизи.

Лабораторные исследования при поступлении:

- общий анализ крови: гемоглобин 134 г/л; эритроциты  $4,5 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты  $11,6 \times 10^9$ /л (эозинофилы 1%; палочкоядерные 4%; сегментоядерные 72%; лимфоциты 18%; моноциты 5%); СОЭ 28 мм/ч;
- общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый; прозрачность полная; реакция кислая; белок — отр., удельный вес 1018, эпителиальные клетки 1–2 в п/зр, лейкоциты 6–10 в п/зр;
- общий анализ кала: жидкий, лейкоциты в большом количестве.

Бактериологическое исследование кала — выделены шигеллы Зонне 1а.

Ректороманоскопия (2-й день болезни) — катаральный проктосигмоидит.

Иммунологические исследования: ФАЛ 73,5%; ФЧ 6,2; НСТ 21,1%; БАС 83,2%; ИЛ-1 18,1 пг/мл; ИЛ-6 27,2 пг/мл; ФНО- $\alpha$  9,2 пг/мл; ИЛ-4 20,8 пг/мл; ИЛ-10 32,1 пг/мл.

На основании клинико-лабораторных данных был выставлен клинический диагноз: Острая дизентерия Зонне 1а, гастроэнтероколитический вариант, среднетяжёлое течение.

Лечение: диета — стол № 4б, цефиксим по 400 мг/сут 5 дней, инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы) 3 дня, но-шпа по 0,04 3 раза в день 5 дней, глюконат кальция по 0,5 3 раза в день, олиговит по 1 драже в день.

На 4-й день стационарного лечения состояние больного улучшилось: температура тела нормализовалась, головные боли, слабость уменьшились, но сохранялись периодические ноющие боли в животе, жидко-кашицеобразный стул с примесью слизи. Сигма слегка спазмирована, чувствительна. Копрограмма — консистенция кашицей, лейкоциты 12–14 в п/зр. В общем анализе крови — лейкоциты  $9,6 \times 10^9$ /л; СОЭ 20 мм/ч.

К лечению дополнительно назначены фестал по 1 табл. 3 раза в день 5 дней, линекс по 2 капсуле 3 раза в день. На 5-й день стационарного лечения боли в животе прошли, стул нормализовался, на 6-й день спазм сигмы отсутствовал. Бактериологическое исследование кала, проведённое на 5-й день стационарного лечения, дало отрицательный результат. Иммунологические исследования после проведённой терапии: ФАЛ 67,3%; ФЧ 5,4; НСТ 25,2%; БАС 72,6%; ИЛ-1 15,4 пг/мл; ИЛ-6 16,6 пг/мл; ФНО- $\alpha$  7,5 пг/мл; ИЛ-4 13,3 пг/мл; ИЛ-10 19,4 пг/мл.

Больной выписан на 8-й день болезни в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, шигеллёз Зонне в период водной вспышки протекал преимущественно в лёгкой и среднетяжёлой формах (85,9% случаев). Летальных исходов не отмечалось, все пациенты были выписаны с выздоровлением. Интенсивность проявлений синдрома интоксикации, как и часто встречающегося колита, ниже, чем

при шигеллёзе Флекснера. Тошнота, повторная рвота, спастические боли в верхних отделах живота отмечаются чаще, превалируют явления гастроэнтерита. Напротив, частота встречаемости гемоколита и патологического поражения слизистой толстой кишки незначительна.

### **2.3. Особенности клинического течения шигеллёзов в зависимости от этиологии и преморбидного фона**

Особенностью современной дизентерии является частое наличие коморбидных процессов, оказывающих влияние не только на течение специфического инфекционного процесса, но и на его исходы. В частности, у больных с нарушениями микрофлоры кишечника развиваются проявления дисбактериоза, которые наслаиваются на дизентерийный процесс, осложняют его и способствуют затяжному течению. Это оказывает существенное влияние на скорость репарации слизистой в стадии реконвалесценции и восстановление функциональной активности кишечника [14, 17]. Существенное влияние на тяжесть течения шигеллёзов оказывают нерациональное питание, алкоголизм, наркомания, гиперсенсбилизация населения, хронические заболевания ЖКТ, нарушение микробного равновесия в кишечнике [32]. Больные хроническими заболеваниями, алкоголизмом, люди пожилого и старческого возраста рассматриваются как пациенты с вторичным (вследствие сопутствующих заболеваний) иммунодефицитом, на фоне которого шигеллёз протекает тяжёлее [78]. В развитии инфекционного процесса важную роль играет макроорганизм, его преморбидный статус. В проводимых исследованиях по изучению факторов летальности при некоторых инфекциях показано, что изменённый преморбидный фон занимает ведущее место среди причин, способствующих неблагоприятному исходу заболевания. На характер и тяжесть течения шигеллёза оказывают влияние сопутствующие и интеркуррентные заболевания [160, 233].

В последнее десятилетие зафиксировано увеличение числа тяжёлых и тяжёлых форм шигеллёза, летальных исходов, встречающихся преимущественно в группе лиц с отягощённым преморбидным фоном, среди которых наибольший удельный вес принадлежит больным хроническим алкоголизмом [119, 182, 185].

*Выявление предпосылок и предвестников осложнения эпидемиологической ситуации* на территории Республики Дагестан проводили по Б.Л. Черкасскому [106]. В качестве причин возможного эпидемиологического неблагополучия на территории Республики Дагестан изучены структура, уровни и динамика бактерионосительства, а также заболеваемости гельминтозами, подлежащими обязательным учёту и регистрации (аскаридоз, гименолепидоз, трихоцефалез, эхинококкоз).

Для этого в динамике за последние годы (2012–2016 гг.) анализировались показатели деятельности ГБУ РД РЦИБ с акцентом на позднюю госпитализацию заболевших, наличие неблагоприятного преморбидного фона, изменение структуры клинических форм шигеллёзов, их исходы.

*Влияние преморбидного фона* на характер клинического течения изучали у больных шигеллёзами, распределённых на подгруппы: с болезнями пищеварительной ( $n = 30$ ) и сердечно-сосудистой ( $n = 22$ ) систем, анемией ( $n = 13$ ), аутоим-

мунными заболеваниями (ревматоидный артрит, язвенный колит;  $n = 11$ ), а также сопутствующей инфекционной и паразитарной патологией ( $n = 162$ ). При этом у части пациентов фоновые состояния сочетались. Группы сравнения составили больные с ОКИ без отягощённого преморбидного фона: для группы пациентов с соматической патологией — 146 человек, для группы пациентов с инфекционной и паразитарной патологией — 141.

Обобщение результатов скринингового исследования позволило установить, что среди госпитализированных преобладали лица с шигеллёзом Флекснера (79,5%;  $p < 0,05$ ; табл. 2.17).

Поступление больных ( $n = 340$ ; 60%) в инфекционный стационар наблюдалось преимущественно в первые 3 сут, из них 75 (13,3%) человек поступили на 1-е сутки, 265 (47,1%) — на 2–3-и, 117 (20,9%) — на 4–6-е, 105 (18,6%) — на 7-е и позднее. В большинстве случаев задержка госпитализации была связана с поздней обращаемостью в условиях стёртого дебюта заболевания и попыток самолечения. Более половины выборки (72,2%) составили пациенты со среднетяжёлым течением шигеллёза.

У подавляющего большинства госпитализированных шигеллёз протекал по колитическому варианту ( $n = 367$ ; 65,3%), у остальных ( $n = 195$ ; 34,6%) имел место гастроэнтероколитический вариант ( $p < 0,05$ ; рис. 2.3).

При этом колитический вариант доминировал при шигеллёзе Флекснера 6 (86,4%) и шигеллёзе Флекснера 2а (69,2%), гастроэнтероколитический вариант — при шигеллёзе Зонне (71,8%).

Сходные результаты получены и при выборочном исследовании группы 3. Установлено, что шигеллёз Зонне достоверно чаще (63% случаев) протекает по гастроэнтероколитическому варианту, в отличие от шигеллёза Флекснера, при котором, независимо от выявленного серовара возбудителя, преобладает колитический вариант (67,4%;  $p < 0,05$ ). При этом тяжёлое течение шигеллёза Зонне наблюдалось только в 7,4% случаев, средней тяжести — в 37%, лёгкой — в 55,6%. Наиболее тяжёло, независимо от этиологии, протекал шигеллёз Флекснера. Тяжёлое течение отмечалось у 15,6% больных, среднетяжёлое — у 46,9%, лёгкой степени — у 37,5% (различия по сравнению с шигеллёзом Зонне достоверны,  $p < 0,05$ ). В 71,9% случаев шигеллёз Флекснера проявлялся в виде колитической формы, самыми частыми вариантами клинического течения при этом были лёгкое и среднетяжёлое,

**Таблица 2.17.** Тяжесть клинического течения в зависимости от этиологии шигеллёзов

Этиология	Количество случаев		Степень тяжести, абс. (%)		
	абс.	%	лёгкая	средняя	тяжёлая
Шигеллёз Флекснера 2а	447	79,5	92 (20,5)	338 (75,6)	17 (3,8)
Шигеллёз Флекснера 6	44	7,8	17 (38,6)	23 (52,2)	4 (9,1)
Шигеллёз Зонне	71	12,6	24 (33,8)	45 (63,3)	2 (2,8)
<b>Всего</b>	562	100	133 (23,6)	406 (72,2)	23 (4,1)

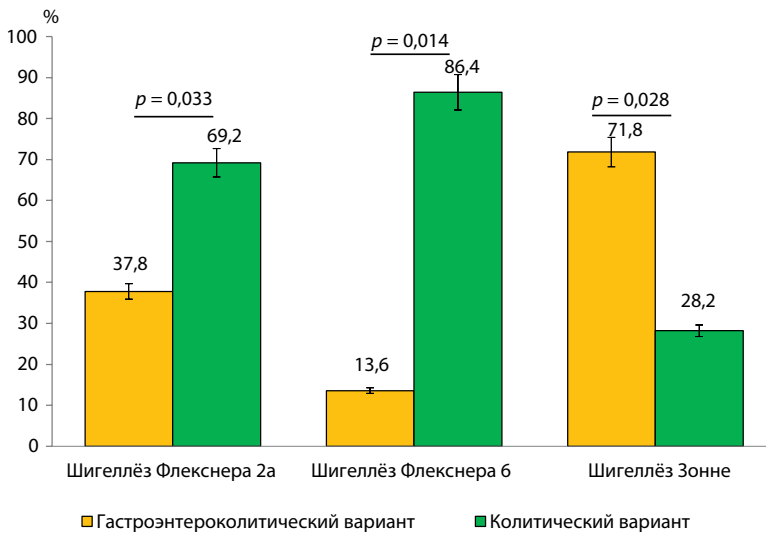


Рис. 2.3. Распределение больных шигеллёзами по клиническим вариантам течения и этиологическому фактору.

составившие 42,1% случаев. Половина всех тяжёлых случаев шигеллёза Флекснера была вызвана серотипом 2a.

Таким образом, клиническая форма и тяжесть шигеллёзов в значительной мере определяются его этиологией. Однако есть основания полагать, что и другие факторы, включая сопутствующие инфекции и инвазии, а также возраст и преморбидный фон пациента, могут определять особенности течения ОКИ.

В настоящее время отмечается изменение характера клинического течения шигеллёзов, который связан с рядом факторов. К ним относят сопутствующие инфекции и инвазии, неблагоприятный преморбидный фон в виде хронической гастроэнтерологической патологии, иммунодепрессивных состояний, а также изменение чувствительности шигелл к широко применяемым ранее этиотропным средствам [23, 55]. Это тоже необходимо учитывать при выборе антибактериального средства для терапии дизентерии.

Одним из ведущих синдромов при шигеллёзе является эндогенная интоксикация, при энтеросорбции поглощаются и выводятся из организма бактериальные экзо- и эндотоксины и метаболиты различной молекулярной массы, поступающие в пищеварительный тракт извне, диффундирующие в кишечник из крови, выделяющиеся в просвет кишечника с пищеварительными соками, образующимися в пищеварительном канале [79].

Результаты изучения клинического течения шигеллёзов показали, что наиболее тяжёло шигеллёз протекал у лиц с хроническими болезнями органов пищеварения — у них дольше сохранялись гипертермия и диарейный синдром ( $p < 0,05$ ), в половине случаев диарея была затяжной и сохранялась свыше 2 нед. Большая продолжительность основных симптомов, особенно диареи, наблюдалась и у иммунокомпromетированных пациентов. Другим фактором, влияющим на течение

и исход шигеллёза, является состояние макроорганизма, его иммунологической реактивности и пищеварительной системы (**табл. 2.18**).

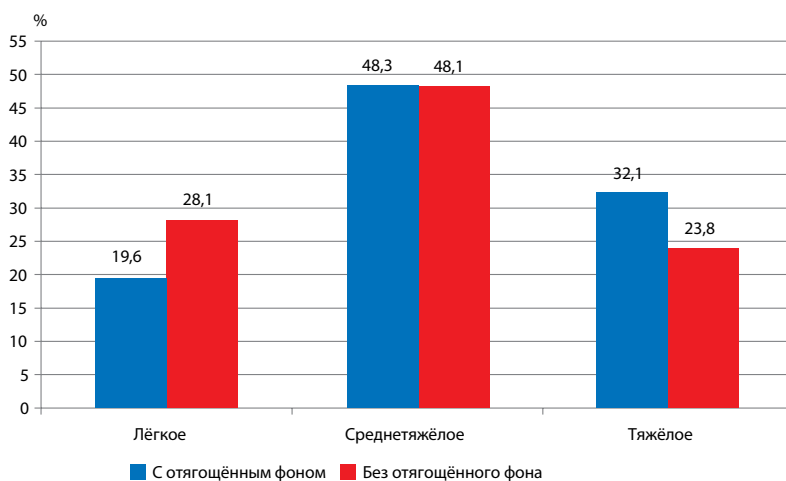
Комплексная клиничко-лабораторная оценка показала, что у лиц с отягощённым преморбидным фоном чаще отмечается тяжёлое течение шигеллёза (**рис. 2.4**).

Кроме этого, учитывались сопутствующие инфекции и инвазии, сопровождающиеся поражением ЖКТ, которые были выявлены у 81 (37,9%) пациента: амёбиоз — у 20 (9,3%), аскаридоз — у 33 (15,4%), лямблиоз — у 17 (7,9%), патогенные бактерии (сальмонеллы, эшерихии) — у 11 (5,2%). В 5 случаях было выявлено более 1 сопутствующего патогена.

**Таблица 2.18.** Длительность основных симптомов и продолжительность госпитализации (в днях) у больных шигеллёзом с различным преморбидным фоном ( $M \pm m$ )

Группа пациентов	<i>n</i>	Гипертермия	Диарея	Госпитализация
Больные с фоновыми состояниями:	76	4,7 ± 1,6	17,8 ± 3,1*	12,2 ± 2,9
– патологией пищеварительной системы	30	6,1 ± 2,3	24,2 ± 6,2*	12,7 ± 3,6
– сердечно-сосудистыми заболеваниями	22	4,1 ± 1,6	11,2 ± 3,8	13,5 ± 4,1
– анемией	13	4,3 ± 1,9	14,4 ± 4,2	11,5 ± 3,2
– аутоиммунными заболеваниями (язвенный колит, ревматоидный артрит)	11	4,5 ± 1,8	20,9 ± 4,6*	12,0 ± 3,5
Группа сравнения	146	3,1 ± 1,8	10,1 ± 2,3	11,8 ± 3,9

Примечание. \* $p < 0,05$  — достоверность различий с показателями группы сравнения.



**Рис. 2.4.** Течение шигеллёза у лиц с различным преморбидным фоном.

Таким образом, около 30% больных шигеллёзами имели сопутствующие инфекции и инвазии, что увеличивало продолжительность основных проявлений шигеллёза. Наиболее заметно это выражалось в увеличении продолжительности гипертермии при аскаридозе и смешанной бактериальной инфекции. В группе больных с сочетанным инфицированием (бактериально-бактериальным или бактериально-паразитарным) преобладали тяжёлые и среднетяжёлые формы заболевания (табл. 2.19).

При анализе исходов шигеллёза обращала на себя внимание группа пациентов, у которых до 3 мес и более сохранялись нарушения стула, отмечались абдоминальные боли, копрологически выявлялись синдромы нарушения переваривания основных нутриентов. Из 214 больных шигеллёзом диарея продолжалась более 2 нед у 46 (21,5%).

Для определения факторов риска хронической диареи мы проанализировали колитический вариант, тяжесть течения шигеллёза и наличие преморбидной патологии. Согласно полученным результатам, риск развития затяжной диареи достоверно выше при колитическом варианте заболевания по сравнению с гастроэнтероколитическим (табл. 2.20;  $p < 0,05$ ). Тяжесть течения и этиология шигеллёза не влияют на шансы развития затяжной диареи.

Нами было проведено катamnестическое наблюдение за лицами, перенёсшими шигеллёз, в течение 3–6 мес по окончании острого периода. Опрос показал, что через 3–6 мес у 71 (33,2%) пациента возникали жалобы на рецидивирующие боли в животе различной локализации, у 40 (18,7%) — на диспепсические симптомы (тошнота, рвота, отрыжка, изжога), у 44 (20,6%) — на диарею и неустойчивый стул, у 49 (22,9%) — на вздутие живота, метеоризм, урчание.

Таким образом, более половины опрошенных (119 пациентов, или 55,6%) отмечали гастроэнтерологические симптомы; этим пациентам было проведено гастроэнтерологическое обследование. Для оценки переваривающей способности

**Таблица 2.19.** Длительность основных симптомов и продолжительность госпитализации (в днях) у больных шигеллёзом с сопутствующей инфекционной и паразитарной патологией ( $M \pm m$ )

Группа	n	Длительность, дни		
		гипертермия	диарея	госпитализация
Больные с сопутствующими инфекциями и инвазиями:	81	4,3 ± 1,4	11,9 ± 3,2	11,9 ± 3,0
– амебы	20	3,1 ± 1,5	10,8 ± 4,1	10,8 ± 4,1
– аскариды	33	5,1 ± 1,4	12,7 ± 3,9	12,8 ± 3,7
– лямблии	17	2,5 ± 1,2	9,7 ± 2,9	11,6 ± 3,8
– патогенные бактерии (эшерихии, сальмонеллы)	11	7,8 ± 1,9*	14,2 ± 4,5	13,1 ± 4,2
Больные без сопутствующих патогенов	141	3,1 ± 1,8	10,8 ± 2,3	11,8 ± 3,9

Примечание. \* $p < 0,05$  — достоверность различий с показателями группы сравнения.



**Таблица 2.20.** Факторы, влияющие на риск развития затяжной диареи при шигеллёзе

Фактор	Относительный риск	95% ДИ	Значимость фактора
Колитический вариант шигеллёза	0,12	0,04–0,34	Да
Течение:			
– лёгкое	0,86	0,43–1,56	Нет
– среднетяжёлое	0,83	0,43–1,49	Нет
– тяжёлое	1,65	0,64–4,29	Нет
Возбудитель:			
– <i>S. sonnei</i> серотипа 1a	0,41	0,12–1,41	Нет
– <i>S. flexneri</i> серотипа 2a	1,14	0,55–2,39	Нет
– <i>S. flexneri</i> серотипа 6	1,48	0,63–3,47	Нет
Сочетание кишечных патогенов	0,78	0,39–1,57	Нет
Сопутствующая патология ЖКТ	2,38	1,04–5,44	Да
Иммунодефицитные состояния	4,60	1,34–15,81	Да
Прочие факторы	5,71	0,37–11,70	Нет

ЖКТ в комплекс обследования была включена копрограмма с проведением макро- и микроскопической оценки непереваренных пищевых субстратов. Данное обследование проводилось нами только на амбулаторном этапе, т.к. одним из условий его проведения являлось отсутствие интеркуррентных заболеваний. Методика проведения и оценка результатов с определением копрологических синдромов соответствовали рекомендациям Н.Г. Плетневой и соавт. (1998).

По результатам бактериологического обследования калового материала у 104 (87,4%) пациентов был обнаружен дисбактериоз кишечника, преимущественно 2-й (41,2%) и 3-й (25,2%) степени. В целом более чем у 90% пациентов с гастроэнтерологической патологией имелись те или иные отклонения в микробном пейзаже.

Нами изучена зависимость между этиологией шигеллёза и особенностями его течения. Шигеллёз Зонне 1a чаще других протекает по гастроэнтероколитическому варианту (в 63,0% случаев), в отличие от шигеллёза Флекснера обоих сероваров, при которых преобладает колитический вариант (67,4%;  $p < 0,05$ ). При этом тяжёлое течение заболевания имеет место только в 7,4% случаев, а у 55,6% пациентов заболевание протекает легко.

Наиболее тяжело протекал шигеллёз Флекснера, вызванный серотипом 6, при котором тяжёлое течение отмечалось в 15,6% случаев (различие с шигеллёзом Зонне 1a достоверно;  $p < 0,05$ ), среднетяжёлое — в 46,9%, колитическая форма — в 71,9%. Самыми частыми вариантами течения колитической формы шигеллёза Флекснера 2a были лёгкое и среднетяжёлое, что составляет 42,1% от всех случаев шигеллёза.

Половина всех тяжёлых случаев (69,5%) шигеллёза имела этиологию Флекснера 2а (табл. 2.21).

Таким образом, клиническая форма и тяжесть шигеллёза определяются в значительной мере этиологией. Вместе с тем существует обоснованное мнение, что этиология шигеллёза лишь предопределяет, но не устанавливает особенности течения заболевания у конкретных больных (по форме, варианту и тяжести течения) [55]. Есть основания полагать, что и другие факторы, включая сопутствующие инфекции и инвазии, а также возраст и преморбидный фон пациента, могут влиять на течение ОКИ.

В условиях высокого распространения паразитозов в южных регионах России и сочетанного бактериально-паразитарного инфицирования, которое, по нашим данным, встречается в трети случаев ОКИ, должное значение следует уделять паразитологической диагностике и противопаразитарному лечению, особенно при атипичных и затяжных диареях. Логично предположить, что пищеварительные нарушения и дисбактериоз обусловлены не столько непосредственным воздействием возбудителей ОКИ, сколько секреторными и моторными нарушениями, которые развивались в рамках гастроэнтерологической ПИ-патологии.

Таким образом, лечение ОКИ, в том числе шигеллёза, на современном этапе требует учёта преморбидного фона, включения препаратов, обеспечивающих профилактику развития ПИ-патологии ЖКТ. На наш взгляд, это служит основанием для введения кишечных антисептиков, пробиотиков и ферментов в стандарты лечения пациентов с ОКИ в случае отягощённого преморбидного фона уже на ранних стадиях инфекционного процесса.

Особенностью течения шигеллёзов в южных регионах России, в частности в Республике Дагестан, является сопутствующая высокая обсеменённость паразитами (около 30%). Наличие сопутствующих кишечных инфекций и инвазий увеличивает продолжительность основных проявлений шигеллёза. Наиболее заметно это выражается в длительной гипертермии при аскаридозе и при смешанной

**Таблица 2.21.** Клинические формы и тяжесть течения шигеллёза в зависимости от этиологии

Серовар	n	Колитическая форма (n = 136)			Гастроэнтероколитическая форма (n = 78)		
		лёгкая	среднетяжёлая	тяжёлая	лёгкая	средне-тяжёлая	тяжёлая
Зонне 1а	27	5 (2,3%)	4 (1,9%)	1 (0,47%)	10 (4,7%)	6 (2,8%)	1 (0,47%)
Флекснера 2а	155	46 (21,5%)	44 (20,6%)	13 (6,1%)	29 (13,6%)	20 (9,3%)	3 (1,4%)
Флекснера 6	32	9 (4,2%)	11 (5,1%)	3 (1,4%)	3 (1,4%)	4 (1,9%)	2 (0,93%)
Всего	214	60 (28,0%)	59 (27,6%)	17 (7,9%)	42 (19,6%)	30 (14,0%)	6 (2,8%)

бактериальной инфекции, в последнем случае — различие с группой сравнения достоверно.

Наличие неблагоприятного преморбидного фона, сопутствующей кишечной патологии, обсеменённости паразитами предполагает тяжёлое течение шигеллёза и развитие постдизентерийной патологии, что может служить плохим прогностическим критерием для таких больных.

## 2.4. Исходы шигеллёзов в современных условиях

Развитие, течение и исход любого инфекционного заболевания, в том числе дизентерии, в значительной степени определяются состоянием иммунологической реактивности макроорганизма [215].

Существенное влияние на тяжесть течения шигеллёзов оказывают такие факторы, как нерациональное питание, алкоголизм, наркомания, аллергическая патология [32]. Течение и исходы ОКИ в современном мире подвергаются эволюции [54, 75]. За последнее десятилетие тяжесть течения дизентерии Зонне не изменилась, а дизентерия Флекснера стала протекать тяжёлее, с более длительным лихорадочным периодом и поздней нормализацией стула [77, 102].

В исходе ОКИ нередко могут развиваться функциональные расстройства ЖКТ, в частности СРК и функциональная диспепсия [4, 72, 83]. Значение инфекционного фактора в развитии СРК подтверждается эффективностью применения антибиотиков, в частности рифаксимины [211]. Восприимчивость населения к возбудителям шигеллёзов высокая. При этом функциональное состояние ЖКТ и заражающая доза возбудителя определяют форму и клинический вариант течения болезни. Иммуитет после перенесённой инфекции видо- и типоспецифический, нестойкий, возможна реинфекция [56]. При обследовании 750 больных у 69,9% выявлена этиотропная и патогенетическая связь симптомов СРК с кишечной инфекцией. В ходе длительного 6-летнего наблюдения было установлено, что у большинства пациентов симптомы СРК сохранялись [197]. Существуют особенности клинической картины при кишечных инфекциях различной этиологии. При иерсиниозе чаще отмечались жалобы на жидкий стул, боли с преимущественной локализацией в правом нижнем квадранте живота, уменьшавшиеся после дефекации. Больные с сальмонеллезом или кампилобактериозом аналогично жаловались на разлитые боли в животе, которые уменьшались после дефекации, стул чаще с примесью слизи [116]. У больных с ПИ СРК с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке клиническая картина отличалась выраженной диареей [8].

В проспективном десятилетнем когортном исследовании оценивалась частота развития ПИ СРК после вспышки бактериальной дизентерии, охватившей приблизительно 2000 сотрудников южнокорейской фирмы. Показана достоверно большая частота СРК в течение 3 лет после перенесённой ОКИ, в дальнейшем в исследуемой группе показатель распространённости оказался также выше, чем в контрольной. Факторами риска ПИ СРК признаны младший возраст, наличие в анамнезе функционального кишечного расстройства и большая продолжительность диареи в острый период [249].

В последнее десятилетие в мире и в России стали выделять такую форму нарушения микробной контаминации кишечника, как синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [6, 127]. Часто это состояние ассоциировано с ПИ СРК, особенно после курсов антибактериальной терапии ОКИ. У таких пациентов более выражены симптомы мальабсорбции, отмечаются метеоризм, диарея и боль в животе, нарушения деконъюгации жёлчных кислот. Диагностика СИБР осуществляется с помощью дыхательного водородного теста с лактулозой. При сочетании ПИ СРК и СИБР показано применение антибиотиков, пре- и пробиотиков. Доказано, что у больных с СРК с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке клиническая картина отличается выраженной диареей [2, 8]. В целом следует отметить, что «сложность борьбы с шигеллёзами заключается в широком полиморфизме их клинических проявлений, многообразии путей и факторов передачи инфекции, во всеобщей восприимчивости населения и непродолжительном видоспецифическом иммунитете после перенесённой болезни [251].

Возрастает и удельный вес хронического течения шигеллёза, которое диагностируется в случае, если заболевание продолжается более 3 мес. Факторами, способствующими переходу острой дизентерии в хроническую, являются предшествующие заболевания органов пищеварительной системы; снижение иммунореактивных свойств макроорганизма; особенности возбудителя; сопутствующие заболевания, среди которых на первом месте стоят глистные инвазии; несвоевременное неправильное лечение как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции; неправильный режим питания [113].

*Исход заболеваний* изучался в катамнезе — в течение 3–6 мес по окончании острого периода заболевания проводилось наблюдение за 119 лицами, перенесшими шигеллёз. Кроме клинической оценки, наблюдение включало стандартное гастроэнтерологическое обследование, бактериологические и вирусологические тесты ( $n = 113$ ).

Опрос показал, что через 3–6 мес после перенесённого шигеллёза в 33,3% случаев ( $n = 39$ ) отмечались жалобы на периодические ноющие боли в животе; у 22 (18,7%) пациентов — диспепсические симптомы в виде тошноты, отрыжки, изжоги; у 25 (20,6%) — периодически неустойчивый стул; у 27 (22,9%) — вздутие живота, метеоризм, урчание; у 6 (4,5%) — астенизация нервной системы в виде раздражительности и нарушения сна.

Таким образом, у 113 (95,5%) опрошенных лиц отмечались гастроэнтерологические симптомы. Этим лицам было проведено гастроэнтерологическое обследование.

Функциональные расстройства ЖКТ диагностировали согласно общепризнанным Римским критериям (2006). В качестве критериев ПИ СРК рассматривали боль в животе, которая ассоциируется с дефекациями (предшествует им, ослабляется или исчезает после дефекации), беспокойство больного не менее 3 мес. При этом в анамнезе имелись указания на перенесённую ОКИ, в данном случае шигеллёз, но в повторных посевах кала возбудитель не высевался.

Дисбактериоз кишечника утяжеляет течение основного заболевания, пролонгирует симптомы диареи и интоксикации. Изменения нормальной микрофлоры

кишечника ведут к нарушению колонизационной резистентности стенки кишки и способствуют формированию на ней колоний условно-патогенных и патогенных возбудителей, возникновению бактерионосительства [100].

По результатам бактериологического обследования калового материала у 104 (87,4%) пациентов был обнаружен дисбактериоз кишечника. По степени выраженности преобладали 2-я и 3-я степени дисбактериоза (рис. 2.5).

Одной из причин, снижающих устойчивость к ОКИ и влияющих на их течение и исходы, является нарушение собственной микробиоты человека [230]. В патогенезе хронизации заболевания кишечника имеют значение избыточный рост бактериальной флоры в тонкой кишке и снижение иммунной защиты организма [49, 152]. В качестве ПИ-нарушения также может развиваться функциональная диспепсия [191]. В развитии ПИ СРК играет роль сочетание ряда факторов: висцеральной гиперчувствительности, микробной контаминации и сенсibilизации, пищевой непереносимости [13, 121, 190].

В исходе ОКИ нередко могут развиваться функциональные расстройства ЖКТ, в частности СРК [72]. По некоторым данным, до трети случаев СРК ассоциировано с перенесённой ОКИ [210].

СРК Римским консенсусом определяется как комплекс функциональных расстройств продолжительностью более 3 мес. Его основным клиническим симптомом является боль в животе, которая ассоциируется с дефекациями (предшествует дефекации или обычно уменьшается после неё), сопровождается дополнительными критериями (метеоризм, урчание, ощущение неполного опорожнения кишечника, императивные позывы на дефекацию) [51].

Значение инфекционного фактора в развитии СРК подтверждается эффективностью применения антибиотиков, в частности рифаксими́на [143, 211, 223].

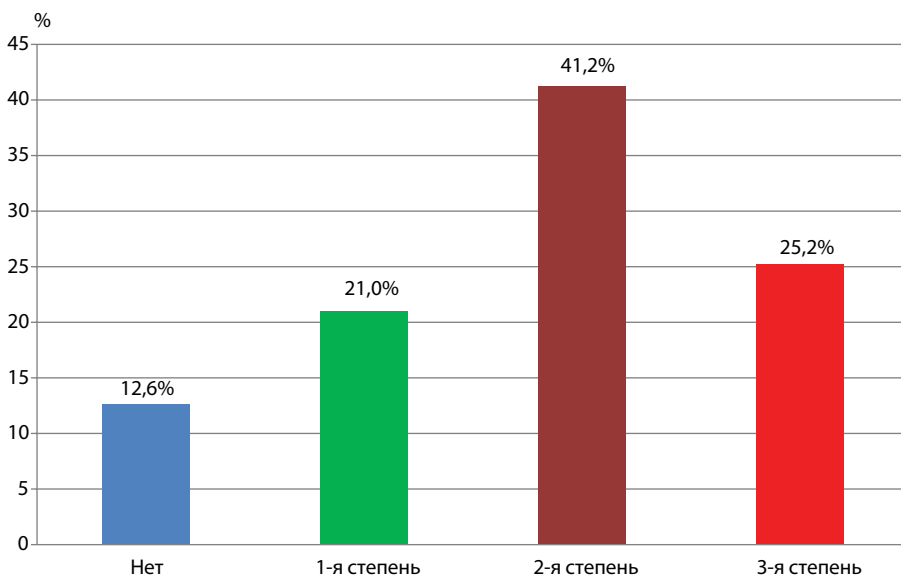


Рис. 2.5. Структура дисбактериоза по степени выраженности у пациентов с гастроэнтерологической ПИ-патологией.

Имеются данные в работах отечественных и зарубежных авторов о сальмонеллёзе и кампилобактериозе как причинах ПИ СРК [83, 139]. Этиологическими факторами могут быть *S. flexneri*, *C. jejunii*, *Salmonella enteritidis*, *Norovirus*. После вирусных гастроэнтеритов ПИ СРК развивается чаще, но купируется быстрее, чем после бактериальных кишечных инфекций. Частота развития ПИ СРК колеблется от 7 до 33%, в 78% случаев это состояние сопровождается избыточным бактериальным ростом в кишечнике и манифестируется диарейным вариантом. В развитии воспаления слизистой оболочки кишки играет роль сочетание влияния патогенов и изменения собственной микрофлоры [206, 228, 249].

В настоящее время сформулированы следующие критерии ПИ СРК: наличие в анамнезе сведений о перенесённых ОКИ, обнаружение маркеров в биологических средах больного, нарушение состава микрофлоры в бактериологических посевах кала, признаки СИБР, иммунологические нарушения, эффект от терапии кишечными антисептиками и пробиотиками [143].

В структуре микробиологических нарушений отмечалось как снижение основных компонентов облигатной флоры, так и избыточный рост условно-патогенной флоры, в том числе её ассоциаций (табл. 2.22). В структуре нарушений облигатной флоры чаще наблюдалось снижение уровня лактобактерий, а среди условно-патогенной флоры преобладали эшерихии с гемолитической активностью, золотистый стафилококк, клебсиеллы. У 104 (87,4%) пациентов с гастроэнтерологической патологией имелись отклонения в микробном пейзаже.

Логично предположить, что нарушения биоценоза кишечника являются не только непосредственным следствием ОКИ, а в большей мере тех секреторных и моторных нарушений, которые развивались в рамках гастроэнтерологической ПИ-патологии.

**Таблица 2.22.** Структура нарушений микробного пейзажа у пациентов с гастроэнтерологической ПИ-патологией и без неё (катамнез 6 мес)

Микроорганизмы	Реконвалесценты ОКИ без гастроэнтерологической патологии ( $n = 9$ )		Реконвалесценты ОКИ с гастроэнтерологической патологией ( $n = 104$ )	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
Снижение количества бифидобактерий ( $< 10^9$ КОЕ/г)	5	15,6 (3,0–28,2)	58	55,8 (46,3–65,3)*
Снижение количества лактобактерий ( $< 10^7$ КОЕ/г)	4	12,5 (1,0–24,0)	73	70,2 (61,4–79,0)*
Снижение общего количества <i>E. coli</i> ( $< 10^7$ КОЕ/г)	5	15,6 (3,0–28,0)	67	64,4 (55,2–73,6)*
Рост условно-патогенной флоры свыше $10^4$ КОЕ/г	4	12,5 (1,0–24,0)	61	58,7 (49,2–69,2)*
Рост ассоциаций условно-патогенной флоры свыше $10^4$ КОЕ/г	2	6,3 (0–14,7)	31	29,8 (21,0–38,6)*

Примечание. \* $p < 0,05$  — по сравнению с группой без гастроэнтерологической патологии.

На наш взгляд, это обосновывает введение кишечных антисептиков и пробиотиков в стандарты лечения пациентов с гастроэнтерологической патологией, ассоциированной с перенесёнными ОКИ, которая должна рассматриваться как фактор риска по наличию СИБР. Нарушения биоценоза кишечника, СИБР в большинстве случаев сопровождались развитием пищеварительной недостаточности и колидистального синдрома по данным копрограммы [74].

Нами выявлены достоверные отличия по ряду копрологических симптомов, которые свидетельствуют о развитии у пациентов с гастроэнтерологической ПИ-патологией относительной панкреатической недостаточности.

Нарушения переваривания крахмала и клетчатки, а также повышенное количество слизи, лейкоцитов и йодофильной флоры в кале свидетельствуют в пользу персистирующего воспаления в дистальных отделах кишечника (табл. 2.23). В целом синдром мальабсорбции определялся нами почти у половины реконвалесцентов шигеллёза, имеющих гастроэнтерологические жалобы, — у 50 (48,1%) пациентов.

По показаниям нами было проведено эндоскопическое обследование. Эзофагогастродуоденоскопия была проведена 38 пациентам с абдоминальными болями и симптомами желудочной диспепсии (тошнота, рвота, отрыжка, изжога), колоноскопия — 61 пациенту с абдоминальными болями и кишечными симптомами (нарушения стула, метеоризм, вздутие живота).

По результатам эзофагогастродуоденоскопии у 26 (68,4%) пациентов выявлен гастрит, из них у 12 (31,6%) — рефлюкс-эзофагит. При проведении быстрого уреазного теста *Helicobacter pylori* был обнаружен у 17 (44,7%) больных. Во всех случаях поражение слизистой оболочки желудка сопровождалось воспалительными изменениями слизистой двенадцатиперстной кишки, т.е. имел место гастродуоденит.

При колоноскопии изменения слизистой толстой кишки были диагностированы у 48 (77,4%) обследованных. Наиболее частым эндоскопическим заключением

**Таблица 2.23.** Частота копрологических симптомов у пациентов с гастроэнтерологической ПИ-патологией и без неё (катамнез 3–6 мес)

Копрологический симптом	Реконвалесценты ОКИ без гастроэнтерологической патологии ( $n = 9$ )		Реконвалесценты ОКИ с гастроэнтерологической патологией ( $n = 104$ )	
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)
Мышечные волокна	4	12,5 (1,0–24,0)	25	24,0 (15,8–32,2)
Крахмал	5	15,6 (3,0–28,0)	36	34,6 (25,5–43,7)
Нейтральный жир	6	18,8 (5,3–32,2)	47	45,2 (35,6–54,8)*
Мыла и жирные кислоты	2	6,3 (0–14,7)	29	27,9 (19,3–36,5)*
Слизь	3	9,4 (0,0–19,5)	51	49,0 (39,4–58,6)*
Лейкоциты	5	15,6 (3,0–28,0)	47	45,2 (35,6–54,8)*
Йодофильная флора	5	15,6 (3,0–28,0)	42	40,4 (31,0–49,8)*

Примечание. \* $p < 0,05$  — по сравнению с группой без гастроэнтерологической патологии.

был катаральный проктосигмоидит — у 36 (58,1%) пациентов, в 7 (11,3%) случаях выявлен катарально-геморрагический проктосигмоидит, а в 5 (8,1%) — эрозивный проктосигмоидит.

Комплексный анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных позволил нам охарактеризовать распространённость и структуру гастроэнтерологической ПИ-патологии. Имеющиеся симптомы гастроэнтерологического спектра были оценены в соответствии с Римскими критериями (2006). Наличие болей в эпигастрии ближе к средней линии живота, связанных с приёмом пищи, чувства переполнения после еды и быстрого насыщения, тошноты расценивались как признаки функциональной диспепсии, которая была диагностирована нами у 27 (12,6%) пациентов, перенёсших шигеллёзную инфекцию.

У 41 (19,2%) пациента абдоминальная боль, которая предшествовала дефекации или ослаблялась после нее, ассоциировалась с изменениями формы, частоты или консистенции стула, т.е. имелись признаки СРК.

У 36 (16,8%) пациентов на первый план выходили такие симптомы, как метеоризм (урчание и вздутие живота), неустойчивый стул со склонностью к диарее, стеаторея и непереваренные фрагменты пищи в кале, в ряде случаев это сопровождалось снижением массы тела больных. При бактериологическом исследовании у таких лиц обнаруживался избыточный рост условно-патогенной флоры. По комплексу клинико-лабораторных данных нами выставлялся диагноз СРК.

У 50 (23,6%) лиц по данным копрограммы обнаруживались признаки синдрома мальабсорбции, что составило 3,3% (0; 9,33) от всех наблюдаемых реконвалесцентов шигеллёзной инфекции. Изменения в количественном и качественном состоянии нормальной микрофлоры находятся в прямой зависимости от тяжести течения болезни. В основе выявленных закономерностей лежит, по всей вероятности, сложный комплекс факторов, включающий взаимоотношения между различными микроорганизмами, с одной стороны, и между микроорганизмами и макроорганизмом — с другой [209, 237].

Приведем клиническое наблюдение случая инфицирования пациента пищевым путём передачи возбудителя с развитием бактериальной дизентерии на фоне сопутствующей патологии.

#### ***Клинический пример № 4***

Больной В.И., 68 лет, был доставлен бригадой скорой помощи в кишечное отделение Республиканского центра инфекционных болезней на 2-й день болезни 05.10.2012 с предварительным диагнозом: Бактериальное пищевое отравление?.

При поступлении предъявлял жалобы на схваткообразные боли в нижней половине живота, преимущественно в левой подвздошной области, частый слизисто-кровянистый стул, мучительные тенезмы, температуру, слабость, головную боль.

Из анамнеза болезни: заболел накануне вечером (2-е сутки), когда стали беспокоить температура до 39°C, тошнота, рвота, головная боль, затем присоединились периодические, схваткообразные боли в животе, частый жидкий стул



до 20 раз в 1-е сутки, слабость. В домашних условиях принимал парацетамол, лоперамид, ампициллин в течение дня, за медицинской помощью не обращался. Состояние не улучшалось: продолжали беспокоить высокая температура до 39°C, нарастающая слабость, боли в животе схваткообразного характера, преимущественно в левой половине живота и частый стул до 30 раз, который приобрёл скудный слизисто-кровянистый характер, что привело к обморочному состоянию. На машине скорой медицинской помощи был доставлен в стационар с диагнозом: Инфекционный гастроэнтерит?

Из эпидемиологического анамнеза: был на свадьбе, где ел много различных блюд, запивал различными напитками, в том числе выпил немного водки, употребляет некипячёную воду. Своё заболевание связывал с погрешностями в питании.

Анамнез жизни: проживает в коммунальной квартире, длительно страдает анемией, артериальной гипертонией, хроническим гастродуоденитом. Редко обращается к участковому врачу, медицинские рекомендации и лечение выполняет нерегулярно.

Объективный статус: состояние больного при поступлении тяжёлое. Температура тела 38,4°C. Кожные покровы чистые, горячие на ощупь. Видимые слизистые бледной окраски. Сердце — тоны слегка приглушены, ритмичные. Пульс 68 уд/мин, АД 90/60 мм рт. ст. Язык суховат, обложен у корня белым налётом. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области и нижних отделах, где пальпируется спазмированная толстая кишка. Печень и селезёнка не увеличены. Мочеиспускание затруднено за счёт ограничения приёма жидкости и нарастания диарейного синдрома. При осмотре — стул скудный, слизисто-кровянистый в виде «ректального плевка».

Лабораторные исследования при поступлении:

- общий анализ крови: гемоглобин 86 г/л; эритроциты  $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $9,2 \times 10^9$ /л (эозинофилы 2%; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 73%; лимфоциты 13%; моноциты 7%); СОЭ 32 мм/ч;
- общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый; прозрачность полная, реакция кислая: белок — отр., удельный вес — 1022, эпителиальные клетки 4–6 в п/зр, лейкоциты 10–12 в п/зр;
- общий анализ кала: слизь +++, кровь +++, лейкоциты, эритроциты в большом количестве.

Иммунологические исследования: ФАЛ 75,8%; ФЧ 7,5; НСТ 20,2%; БАС 83,1%; ИЛ-1 17,6 пг/мл; ИЛ-6 26,7 пг/мл; ФНО- $\alpha$  9,7 пг/мл; ИЛ-4 18,6 пг/л; ИЛ-10 31,5 пг/мл.

При фиброгастродуоденоскопии выявлены признаки хронического гастрита и дуоденита.

При УЗИ кишечника установлены признаки острого колита, сигмоидита, проктита.

Бактериологическое исследование кала от 06.10.2012 — выделена шигелла Флекснера 2а.

Ректороманоскопия (2-й день болезни) — эрозивные изменения слизистой нисходящего отдела толстой кишки (катарально-эрозивный проктосигмоидит).

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных был выставлен клинический диагноз: Острая дизентерия Флекснера 2а, колитический вариант, среднетяжёлое течение. Сопутствующий диагноз: Анемия средней тяжести; хронический гастродуоденит.

Было проведено лечение: диета — стол № 4б. Этиотропная терапия: цефтриаксон по 1 г 2 раза в день внутримышечно в течение 5 дней, суперлимф в свечах по 1 свечке 2 раза в день 5 дней; патогенетическая терапия: регидрон, внутривенно капельно, раствор Рингера, 5% глюкозы, 0,9% раствор NaCl, рибоксин, аскорбиновая кислота; симптоматическая терапия: но-шпа, глюконат кальция, олиговит, папаверин, жаропонижающие средства (внутримышечно анальгин с димедролом), витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота.

Проведённое лечение привело к снижению симптомов интоксикации и полной нормализации температуры на 5-й день лечения, исчезновению болей в животе и прекращению диареи на 8-й день лечения.

Копрограмма на 10-й день болезни — кал кашицей, без патологических признаков. Реакция пассивной гемагглютинации с эритроцитарным дизентерийным диагностикумом на 7-й день болезни — выделены антитела к шигеллам Флекснера в титре 1 : 400 +++. Бактериологическое исследование кала, проведённое на 6-й день пребывания в стационаре, — результат отрицательный. Ректороманоскопия на 7-й день — катаральный проктосигмоидит.

Иммунологические исследования: ФАЛ 61,5%; ФЧ 5,02; НСТ 21,8%; БАС 64,9%; ИЛ-1 12,2 пг/мл; ИЛ-6 14,2 пг/мл; ИЛ-4 15,4 пг/мл; ИЛ-10 18,7 пг/мл; ФНО-α 6,3 пг/мл.

Лабораторные исследования при выписке:

- общий анализ крови: гемоглобин 100 г/л; эритроциты  $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $8,6 \times 10^9$ /л (эозинофилы 2%; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 73%; лимфоциты 13%; моноциты 7%); СОЭ 20 мм/ч;
- общий анализ кала: консистенция оформленная, лейкоциты, эритроциты не обнаружены, растительная клетчатка ++.

Больной выписан на 14-й день болезни с улучшением и рекомендациями динамического наблюдения у инфекциониста и терапевта в поликлинике по месту жительства, приём дизентерийного бактериофага по 2 табл. 3 раза в день в течение 10 дней.

\* \* \*

Таким образом, комплексное клинико-лабораторное обследование больных позволило установить, что наиболее частой ПИ-патологией ЖКТ является СРК, который в большинстве случаев сопровождается мальабсорбцией. У каждого восьмого пациента в ПИ-периоде развивается картина функциональной диспепсии. Кроме этого, нужно отметить, что мальабсорбция в большинстве случаев развивалась на фоне СРК, являясь вторичной по отношению к этому состоянию. Тем не менее все выявленные формы гастроэнтерологической ПИ-патологии требуют проведения профилактических мероприятий, как минимум в периоде ранней реконвалесценции шигеллёза, а также своевременной диагностики и лечения.

Патоморфоз шигеллёзов на современном этапе не вызывает сомнения. Он связан с рядом факторов: изменением свойств возбудителя, в частности антибиотикорезистентности; иммунодефицитными состояниями, широко распространёнными в популяции; персистирующими инфекциями; коморбидными заболеваниями, в том числе пищеварительной системы. Комплекс перечисленных факторов привел к большей частоте атипичных форм, стёртого носительства или затяжного течения, что создает свои трудности в плане дифференциальной диагностики и лечения.

## Глава 3

### Состояние иммунной системы больных шигеллёзом Флекснера

---

Среди широкого круга нарушений физиологических процессов при ОКИ важное место занимают иммунные дисфункции, от роли которых зависят течение и исход заболевания, при этом значительно изменяется система регуляторных взаимосвязей между клеточно-гуморальными звеньями иммунитета и функциональной активностью цитокинового статуса [98].

Одним из условий полноценного функционирования иммунной системы является межклеточная кооперация иммунокомпетентных и вспомогательных клеток [56]. Разнообразие форм патологического процесса при дизентерии объясняется особенностями взаимодействия возбудителя с иммунной системой макроорганизма. Различия в иммунном ответе организма, инфицированного шигеллами, во многом связаны с патогенетическими особенностями взаимодействия возбудителя с клетками хозяина и характером иммуносупрессивного действия патогенных энтеробактерий [15, 20].

Иммунная система, являясь одной из гомеостатических структур организма, участвует во всех адаптационных реакциях, при этом различные её звенья не только осуществляют иммунологическую реактивность, но и выделяют биологически активные вещества, влияющие как на эффекторы иммунитета, так и на другие органы и системы организма. Кроме того, иммунокомпетентные клетки имеют богатый набор рецепторов, что делает их высокочувствительными к разнообразным изменениям гомеостаза [101, 196].

Проблема взаимодействия возбудителя и макроорганизма при шигеллёзах получила новое развитие в связи с изменениями ферментативной способности и чувствительности шигелл к широко применяемым этиотропным средствам, что привело к патоморфозу заболевания [171, 214].

Ряд биологических свойств шигелл позволяют им сохранять свою жизнеспособность при взаимодействии с гуморальными и клеточными механизмами защиты микроорганизма [56]. К ним относят специфические боковые цепи ЛПС клеточных мембран и цитотоксины, снижающие поглотительную и переваривающую способности нейтрофилов и макрофагов [111].

Важную роль в генезе шигеллёзов играет смена менее патогенного вида шигелл Зонне, преобладающего у больных дизентерией в прошлые десятилетия, на более вирулентный вид — шигеллёр Флекснера, внутри которого наиболее патогенным является подсеровар 2а, чаще всего выделяемый в настоящее время [38].

Причины изменения этиологической структуры шигеллёзов до конца не определены. Полагают, что большое значение имеет изменение свойств патогенности микроорганизмов под влиянием этиотропной терапии, а также активность макроорганизма в ответ на заражение шигеллами с изменившимися свойствами и создание «коллективного» и ПИ-иммунитета.

Шигеллы внедряются в нефагоцитирующие клетки — энтероциты, образуя на их плазматической мембране макропиноцитозные ямки. Через эти вакуоли бактерия проникает внутрь клетки, затем она лизует стенки вакуоли и размножается в клетке [56]. После лизиса первичной фагосомы шигеллы поступают в цитоплазму клетки, вызывая полимеризацию актина. Таким образом, шигеллы перемещаются и размножаются в эпителии, не выходя за его пределы, избегая контакта с иммунокомпетентными клетками [59]. Деление шигелл в цитоплазме сопровождается развитием цитотоксического действия и последующим слушиванием поражённых клеток [16, 208, 218]. Лизис мембран и переход шигелл из одной клетки в другую обусловлен продуктами генов *ics AB*. Шигеллы, высвобождающиеся из слущенных или разрушенных на месте энтероцитов, поглощаются и разрушаются нейтрофилами быстро развивающегося воспалительного инфильтрата [56]. Иммунокомпетентные клетки микробно-тканевого комплекса тонкой кишки выделяют цитокины и интерфероны, делающие эпителиоциты более резистентными к поражению шигеллами [58, 76].

На разрушение шигелл нейтрофилами и поступление ЛПС бактерий из тонкой кишки в системный кровоток указывает лихорадочное состояние больных, которое появляется с первых дней заболевания. Температурная реакция является следствием пирогенного действия эндотоксина [203]. Лейкоцитарная реакция крови связана также в основном с воздействием поступающего в кровоток эндотоксина шигелл. Не исключен и механизм нарушения нормального микробиоценоза ЖКТ и роста условно-патогенной флоры, ЛПС которых также участвуют в развитии лихорадки и лейкоцитарной реакции [97, 132, 253].

Современные представления о патогенезе шигеллёзов тесно связаны с уровнем знаний о молекулярной структуре, механизмах повреждающего действия факторов патогенности, с расшифровкой этапов взаимодействия возбудителя с организмом хозяина, сопровождающихся развитием характерных патоморфологических изменений в его органах и тканях [129].

Инвазия в эпителиоциты кишечника осуществляется с помощью системы секреции типа III (Т3SS). На ранних стадиях инвазии шигелла вызывает реакции ремоделирования цитоскелета, обеспечивающие поглощение бактерий. Во время внутриклеточной репликации шигелла регулирует воспалительный потенциал путём воздействия на пуринергические рецепторы, что позволяет ей диссеминировать в эпителии. На более поздних стадиях инфекции воспалительный потенциал подавляется, чтобы избежать преждевременного некроза клеток. Тем не менее, нарушая апоптоз, шигелла стимулирует медленный некроз инфицированных клеток [124].

Используя систему T3SS, шигеллы внедряют токсины в цитозоль заражённых клеток кишечника человека, инфицирование вызывает индукцию ряда провоспалительных цитокинов [222]. Таким образом, данная система, включая киназу тирозина, является ключевой в распространении шигелл в эпителии кишечника, в частности, в образовании вакуолей в клетках и элиминации бактерий из погибших клеток [175]. Имеются исследования, показывающие, что бактериальные патогены воздействуют на эпигенетические модификации, чтобы противодействовать иммунным реакциям организма [118].

Для решения поставленных задач и в соответствии с программой исследования были использованы сплошные и выборочные методы формирования статистической совокупности, ретроспективные и проспективные описательно-оценочные эпидемиологические, лабораторные (бактериологические, иммунологические, серологические и молекулярно-генетические), а также статистические методы исследований, позволяющие всесторонне проанализировать изучаемые явления. Клиническое наблюдение дополнялось общепринятыми лабораторными методами обследования, которые проводились всем больным при поступлении, в динамике и при выписке: общий анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое и копрологическое исследование кала. По показаниям кратность проводимых исследований увеличивалась.

*Критерии включения* пациентов в исследование:

- лабораторное подтверждение диагноза;
- возраст старше 18 лет;
- наличие информированного согласия пациентов на проведение исследования.

Все проведённые исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам, одобрены локальным этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета.

Общий объём выполненных клинических исследований представлен в **табл. 3.1**.

### **3.1. Динамика уровня некоторых цитокинов**

Баланс между эффектами провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов во многом определяет течение и исход инфекционного процесса, в частности, при ОКИ бактериальной этиологии [59, 87]. Эндотоксин образует комплексы с иммуноглобулинами и комплементом, циркулирующими в крови, которые откладываются в микроциркуляторных сосудах и поражают, в свою очередь, слизистую толстой кишки, особенно при затяжном течении инфекционного процесса [226]. Полагают, что эндотоксин шигелл, относящийся, как и все ЛПС грамотрицательных бактерий, к бактериальным модуляторам, обладающим огромным спектром биологической активности, стимулирует синтез системных рецепторных сайтов на эндотелиальных клетках и моноцитах человека, связывающих Шига-токсины. Более того, моноциты и макрофаги в ответ на связывание токсинов способны продуцировать ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 [161]. Токсические

Таблица 3.1. Объем выполненных клинических исследований

Метод исследования	Здоровые	Всего обследуемых пациентов	Всего проведено исследований
Клинико-anamnestический	30	562	562
Общий анализ крови	30	562	1124
Общий анализ мочи	30	562	1124
Кал на копроскопию	30	562	1686
Бактериологический	30	562	2106
Кал на яйца глистов	–	562	638
Кал на дисбактериоз по Эпштейн–Вильшанской	–	236	355
Иммунный статус методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных АТ: CD3, CD4, CD8, CD4/CD8	30	50	400
Серологический метод (реакция пассивной гемагглютинации с дизентерийным диагностикумом)	–	135	205
Определение факторов неспецифической резистентности организма (ФАЛ, ФЧ, НСТ, БАС) и иммунологической реактивности в крови	30	204	1632
Иммунологическое исследование: определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) с использованием моноклональных АТ (ELISA)	30	204	2040
Оценка функционального состояния антиоксидантной системы (SS-, SH-группы, тиолдисульфидный коэффициент (ТДК))	30	400	2400
Колоноскопия	–	293	351
Гастроскопия	–	59	59
Антибиотикорезистентность (штаммы шигелл)	–	3901	3901
Действие суперлимфа на штаммы шигелл	–	54	54

свойства ЛПС ассоциируются с липидом А, поскольку препарат липида А повторяет многие свойства нативной молекулы ЛПС. Структура липида А достаточно постоянна у всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Полисахаридная часть (S-боковые цепи) проявляет только серологическую активность и не обладает, в отличие от липида А, токсичностью. Помимо того, что полисахаридный компонент несет на себе сайты для связывания антител, под его действием высвобождается колониестимулирующий фактор и макрофаги секретируют медиаторы воспаления

(провоспалительные цитокины) — ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др. [20, 204]. Реакцией со стороны лимфоцитов на поступление специфического ЛПС возбудителя является активация биосинтетических процессов с последующим синтезом специфических антител, связыванием ЛПС в иммунные комплексы [136].

Цитокины обеспечивают как местную защитную реакцию, так и формирование и координацию реакции на уровне организма, включающей иммунную, эндокринную, нервную и другие системы [42, 88]. Так, цитокины семейства ИЛ-1 на местном уровне ответственны за все этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей. Если местные защитные реакции несостоятельны, то воспаление прогрессирует, проявляются эффекты цитокинов на системном уровне, что формирует уже острофазовый ответ на уровне организма [87].

В ходе продукции ИЛ-1 биологически неактивная молекула предшественника сначала накапливается в цитозоле, а затем перемещается в секреторные лизосомы, где происходит образование биологически активного фермента под влиянием нескольких цитоплазматических белков, формирующих так называемую инфламмасому. Инфламмосомы представляют собой цитоплазматические гетерогенные белковые комплексы, распознающие молекулярные паттерны патогенов, и функциональное образование из нескольких цитоплазматических белков [128, 205, 247].

ЛПС может вызывать агрегацию моноцитов к эндотелию, подавлять хемотаксис нейтрофилов [157]. Выявлена прямая зависимость между увеличением в кровотоке биологически активных молекул ЛПС и тяжестью клинических проявлений инфекционного процесса [78]. Причем установлено, что особенности иммунной реакции на секрецию ЛПС как одного из ключевых факторов, запускающих иммунные реакции, генетически детерминированы и связаны с фосфорилированием гена, программирующего синтез клеточного нуклеинового протеина связывания кислоты [178].

Первоначальная инициация воспалительных полиморфноядерных клеток играет важную роль в индукции последующей деструкции кишечной стенки [31]. Миграция через интактный эпителиальный барьер связана с активностью хемофакторов, которые ответственны за направленное движение клеток, их хемотаксис при бактериальных ОКИ индуцируется отчасти ИЛ-8 [217]. Высвобождение ряда других цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, инициирует ЛПС А шигелл [213].

Высвободившиеся цитокины активируют каскад вторичных медиаторов воспаления, ведущий к повреждению эндотелия, гемодинамическим и метаболическим нарушениям [40]. В то же время подавляется экспрессия противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Интересен факт дифференцированного влияния белков энтеропатогенных кишечных палочек на экспрессию различных ИЛ: экспрессия ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-5 в активированных митогенами периферических мононуклеарах подавляется, а экспрессия цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 стимулируется [31, 162]. Индуцируемые цитокины могут разнонаправленно модулировать иммунный ответ [62]. Показано, что токсины, выделяемые шигеллами в ходе инфекционного процесса, стимулируют синтез  $\beta$ -катенина, который, в свою очередь, активирует



провоспалительный ИЛ-8, — это подтверждает, что  $\beta$ -катенин действует как критический регулятор воспаления [147]. Цитокин интерферон- $\gamma$ , являясь главным медиатором клеточного врождённого и приобретённого иммунитета, занимает ключевые позиции в иммуногенезе многих вирусных и бактериальных инфекций, повышает антимикробную активность макрофагов [34]. В регуляции иммунного ответа при шигеллёзной инфекции большую роль играет и система интерферонов. Она активируется киназой-1 в ответ на воздействие микробных токсинов посредством интерферонрегулирующего фактора-3. В то же время стратегия развития инфекционного процесса требует от шигелл подавления фосфорилиции, ядерной транслокации и активации интерферонрегулирующего фактора-3 — баланс этих векторов и определяет течение инфекционного процесса [252].

Серологические и иммунологические исследования проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории ДГМУ на базе бактериологических лабораторий при РЦИБ, а также НПО «Питательные среды» ФГУП «Микроген». Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли с использованием наборов ИФА («Вектор-Бест») в Медицинском центре «Гепар» и клинико-диагностической лаборатории РЦИБ г. Махачкалы.

Для определения содержания цитокинов, являющихся прогностическими маркерами при ряде заболеваний, были изучены показатели клеточного иммунитета и цитокинового статуса у больных шигеллёзами с учётом возраста и тяжести течения болезни. Состояние цитокинового статуса и его роль в патогенезе шигеллёзной инфекции изучены недостаточно, в связи с чем представлялось необходимым исследование уровня цитокинов у больных шигеллёзом для совершенствования прогноза и патогенетической иммуноориентированной терапии. В соответствии с задачами исследования в сыворотке крови больных шигеллёзами были изучены уровни 5 основных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ . Исследование цитокинового статуса проводили с использованием моноклональных АТ (ELISA). Метод основан на «сэндвич»-варианте твердофазного ИФА с применением двух типов АТ с различной эпитопной специфичностью к определённому ИЛ.

На первой стадии анализа образцы сыворотки крови инкубировали в лунках с иммобилизованными АТ к цитокину. Содержавшийся в сыворотке ИЛ связывался с иммобилизованными АТ. Несвязавшийся материал удалялся при отмывке. На второй стадии анализа связавшийся цитокин взаимодействовал при инкубации с конъюгатом № 1 (АТ к исследуемому цитокину с биотином). Несвязавшийся конъюгат № 1 удалялся при отмывке. На третьей стадии анализа связавшийся конъюгат № 1 при инкубации взаимодействовал с конъюгатом № 2 (стрептавидином с пероксидазой). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с применением субстрата пероксидазы — перекиси водорода и хромогена — тетраметилбензидина. Реакцию завершали добавлением стоп-реагента и рассчитывали оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность жёлтого окрашивания была прямо пропорциональна концентрации содержащегося в образце ИЛ. Количество ИЛ в образцах сыворотки крови вычисляли по построенным графикам, затем путём компьютерной обработки полученных данных в линейных координатах.

При сопоставлении иммунологических показателей больных с СРК со здоровыми выявлены достоверные отличия по ряду параметров, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , воспалительный белок-1 $\beta$ , а также гуморальные иммунные ответы к микробным антигенам. Предлагается использовать антимикробные профили гуморального иммунного ответа в качестве биомаркеров для идентификации патогена, запустившего развитие ПИ СРК [210].

Исследование содержания провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови проведено у 204 больных шигеллёзом различной степени тяжести в остром периоде и в периоде реконвалесценции. Результаты содержания цитокинов, полученные у больных в острый период, представлены в **табл. 3.2**.

Установлено, что уровни всех ИЛ, как про-, так и противовоспалительного спектра, в острый период повышались в 1,6–4,3 раза. В наименьшей степени повышались уровни ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , в наибольшей — ИЛ-6 (**табл. 3.3**).

Из противовоспалительных цитокинов более выраженной была реакция ИЛ-4, его уровень повысился в 3,4 раза по сравнению со здоровыми лицами. Во всех случаях различия были достоверными ( $p < 0,05$ ). Если сравнить коэффициент ИЛ-10/ФНО- $\alpha$ , который отражает тяжесть воспалительного процесса, то в остром периоде шигеллёза он был достоверно выше, чем у здоровых лиц, и составил 3,4 (у здоровых 2,4;  $p = 0,035$ ).

**Таблица 3.2.** Содержание цитокинов (пг/мл) у больных шигеллёзом в острый период ( $M \pm SD$ )

Цитокин	Группа сравнения ( $n = 30$ )	Больные шигеллёзом ( $n = 204$ )
ФНО- $\alpha$	$6,0 \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,5^*$
ИЛ-1	$11,2 \pm 1,2$	$18,2 \pm 1,3^*$
ИЛ-6	$6,3 \pm 0,7$	$27,4 \pm 2,1^*$
ИЛ-4	$6,2 \pm 0,6$	$20,8 \pm 1,7^*$
ИЛ-10	$14,3 \pm 3,4$	$33,5 \pm 7,3^*$

*Примечание.* \* $p < 0,05$  по отношению к здоровым (критерий Крускала–Уоллиса).

**Таблица 3.3.** Содержание цитокинов (пг/мл) у больных шигеллёзом в период ранней реконвалесценции ( $M \pm SD$ )

Цитокин	Группа сравнения ( $n = 30$ )	Больные шигеллёзом ( $n = 68$ )
ИЛ-1	$11,2 \pm 1,2$	$15,2 \pm 1,2^*$
ИЛ-6	$6,3 \pm 0,71$	$16,7 \pm 1,4^*$
ФНО- $\alpha$	$6,0 \pm 0,57$	$7,3 \pm 0,63$
ИЛ-4	$6,2 \pm 0,6$	$13,3 \pm 1,1^*$
ИЛ-10	$14,3 \pm 3,4$	$19,6 \pm 5,3$

*Примечание.* \* $p < 0,05$  по отношению к здоровым (критерий Крускала–Уоллиса).

Успешное окончание инфекционного процесса сопровождалось нормализацией цитокинового статуса. У части больных через 2–3 дня после купирования основных симптомов в периоде ранней реконвалесценции, т.е. на 5–10-й день от начала заболевания, нами было проведено повторное определение уровня цитокинов.

Установлено, что в период ранней реконвалесценции, хотя и происходит снижение уровня всех цитокинов, но большинство анализируемых показателей не приходит в норму. Очевидно, что воспалительный процесс выходит за рамки клинических проявлений ОКИ, что создаёт предпосылки для затяжного и хронического течения болезни у части пациентов.

При любой тяжести течения шигеллёзов отмечается достоверное повышение содержания ИЛ-1 в остром периоде заболевания в сравнении с показателями в здоровой группе ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что содержание ИЛ-1 у больных с лёгким течением заболевания достоверно ниже, чем у больных со среднетяжёлым течением, и составляет соответственно  $16,2 \pm 0,6$ ;  $18,2 \pm 0,8$  и  $21,4 \pm 1,0$  пг/мл ( $p < 0,05$ ; табл. 3.4). При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная связь между содержанием ИЛ-1 и тяжестью течения шигеллёза ( $r_{xy} = 0,993$ ;  $p < 0,001$ ).

Уровень ИЛ-6 у больных шигеллёзом значительно различался в зависимости от степени тяжести течения (табл. 3.5), при этом по мере нарастания тяжести заболевания отмечалось достоверное повышение содержания ИЛ-6 ( $p < 0,05$ ). При тяжёлой и среднетяжёлой степени тяжести шигеллёза показатели ИЛ-6 ( $32,8 \pm 1,8$  и  $27,1 \pm 1,5$  пг/мл соответственно) были достоверно выше, чем у больных с лёгким течением ( $22,3 \pm 1,3$  пг/мл).

**Таблица 3.4.** Содержание ИЛ-1 у больных шигеллёзом в зависимости от тяжести течения ( $M \pm SD$ )

Тяжесть течения	$n$	ИЛ-1, пг/мл	$p$	$p_1$	$p_2$
Здоровые	30	$11,1 \pm 1,1$	–	$< 0,05$	$< 0,05$
Лёгкое	98	$16,2 \pm 0,6$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Среднетяжёлое	84	$18,2 \pm 0,8$	$< 0,05$	$> 0,05$	–
Тяжёлое	22	$21,4 \pm 1,0$	$< 0,05$	–	$> 0,05$

*Примечание.* Достоверность различий показателей по отношению:  $p$  — к здоровым;  $p_1$  — к тяжёлому течению;  $p_2$  — к среднетяжёлому течению (критерий Крускала–Уоллиса).

**Таблица 3.5.** Содержание ИЛ-6 у больных шигеллёзом в зависимости от тяжести течения ( $M \pm SD$ )

Тяжесть течения	ИЛ-6, пг/мл	$p$	$p_1$	$p_2$
Здоровые	$6,3 \pm 0,7$	–	$< 0,05$	$< 0,05$
Лёгкое	$22,3 \pm 1,3$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Среднетяжёлое	$27,1 \pm 1,5$	$< 0,05$	$> 0,05$	–
Тяжёлое	$32,8 \pm 1,8$	$< 0,05$	–	$> 0,05$

*Примечание.* Достоверность различий показателей по отношению:  $p$  — к здоровым;  $p_1$  — к тяжёлому течению;  $p_2$  — к среднетяжёлому течению (критерий Крускала–Уоллиса).

Определение связи между содержанием ИЛ-6 и степенью тяжести шигеллёза выявило наличие корреляционной зависимости между уровнем ИЛ-6 и тяжестью течения заболевания ( $r_{xy} = 0,997$ ;  $p < 0,001$ ).

У всех наблюдаемых больных с различным течением заболевания отмечалось достоверное повышение содержания ФНО- $\alpha$  по сравнению с показателями в здоровой группе ( $p < 0,05$ ; табл. 3.6).

Отмечалась тенденция к снижению изучаемого цитокина в зависимости от тяжести течения шигеллёза, при этом различия в уровне ФНО- $\alpha$  были недостоверны. Анализ данных показал наличие обратной корреляционной зависимости между уровнем ФНО- $\alpha$  и степенью тяжести состояния больных шигеллёзом ( $r_{xy} = -0,936$ ;  $p < 0,001$ ).

ИЛ-4 синтезируется с активированными Th2 и внутрилимфатическими предшественниками Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+), он играет важную роль в противовоспалительных реакциях, оказывая иммуносупрессивное действие. Тем самым ИЛ-4 ингибирует активацию макрофагов и блокирует (снижает) продукцию ИЛ-1.

В целом можно отметить общие тенденции, заключающиеся в нарастании уровня провоспалительных цитокинов по мере нарастания тяжести инфекционного процесса — ИЛ-4 и ИЛ-10 ( $24,6 \pm 1,8$  и  $36,7 \pm 1,8$  пг/мл соответственно). Выявленные уровни достоверно выше, чем у больных с лёгким течением, —  $6,2 \pm 0,6$  и  $14,3 \pm 3,4$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ; табл. 3.7).

Таким образом, у больных шигеллёзом в сравнении с группой здоровых лиц было выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов

**Таблица 3.6.** Содержание ФНО- $\alpha$  у больных шигеллёзом в зависимости от тяжести течения ( $M \pm SD$ )

Тяжесть течения	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$p$	$p_1$	$p_2$
Здоровые	$6,0 \pm 0,8$	–	$< 0,05$	$< 0,05$
Лёгкое	$10,8 \pm 0,9$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Среднетяжёлое	$10,1 \pm 0,6$	$< 0,05$	$> 0,05$	–
Тяжёлое	$9,9 \pm 0,7$	$< 0,05$	–	$> 0,05$

*Примечание.* Достоверность различий показателей по отношению:  $p$  — к здоровым;  $p_1$  — к тяжёлому течению;  $p_2$  — к среднетяжёлому течению (критерий Крускала–Уоллиса).

**Таблица 3.7.** Содержание ИЛ-4 у больных шигеллёзом в зависимости от тяжести течения ( $M \pm SD$ )

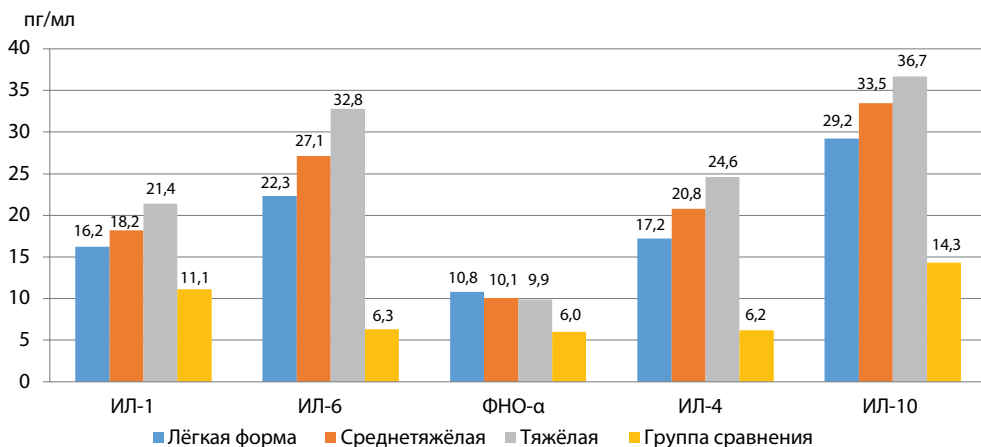
Тяжесть течения	ИЛ-4, пг/мл	$p$	$p_1$	$p_2$
Здоровые	$6,2 \pm 0,6$	–	$< 0,05$	$< 0,05$
Лёгкое	$17,2 \pm 1,3$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Среднетяжёлое	$20,8 \pm 1,7$	$< 0,05$	$> 0,05$	–
Тяжёлое	$24,6 \pm 1,8$	$< 0,05$	–	$> 0,05$

*Примечание.* Достоверность различий показателей по отношению:  $p$  — к здоровым;  $p_1$  — к тяжёлому течению;  $p_2$  — к среднетяжёлому течению (критерий Крускала–Уоллиса).

**Таблица 3.8.** Содержание ИЛ-10 у больных шигеллёзом в зависимости от тяжести течения ( $M \pm SD$ )

Тяжесть течения	ИЛ-10, пг/мл	$p$	$p_1$	$p_2$
Здоровые	14,3 ± 3,4	–	< 0,05	< 0,05
Лёгкое	29,2 ± 1,3	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Среднетяжёлое	33,5 ± 7,3	< 0,05	> 0,05	–
Тяжёлое	36,7 ± 1,8	< 0,05	–	> 0,05

*Примечание.* Достоверность различий показателей по отношению:  $p$  — к здоровым;  $p_1$  — к тяжёлому течению;  $p_2$  — к среднетяжёлому течению (критерий Крускала–Уоллиса).

**Рис. 3.1.** Содержание цитокинов у больных шигеллёзом в зависимости от тяжести течения.

(ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) в остром периоде. Из противовоспалительных цитокинов более выраженной была реакция ИЛ-4, его уровень по сравнению со здоровой группой повысился в 3,4 раза. Во всех случаях различия были достоверными ( $p < 0,05$ ). Если сравнить коэффициент ИЛ-10/ФНО-α, который отражает тяжесть воспалительного процесса, то в остром периоде шигеллёза он составил 3,4 (**рис. 3.1**). Особенно выраженные изменения наблюдались в показателях ИЛ-6 у больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением острой дизентерии — они почти в 4,5 раза превышали показатели у здоровых лиц ( $p = 0,001$ ), что является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о развитии постдизентерийных осложнений.

## 3.2. Состояние клеточного иммунитета

Специфические защитные реакции организма осуществляются иммунокомпетентными клетками. Одним из условий полноценного функционирования иммунной системы является межклеточная кооперация иммунокомпетентных и вспомогательных клеток. В сложном процессе этой кооперации иммунорегуляторную функцию выполняет Т-система лимфоцитов.

Высокое содержание эндотоксинов шигелл в сыворотке крови больных угнетает процессы биосинтеза нуклеиновых кислот в лимфоцитах и, как следствие, вызывает замедление выработки специфических иммуноглобулинов, умеренное содержание оказывает стимулирующее воздействие на функциональную активность иммунокомпетентных клеток [78]. Показана иммуносупрессивная активность белков наружной мембраны шигелл, которые, как и ЛПС, являются защитными образованиями клетки [50, 214].

У больных дизентерией установлены качественные и количественные изменения внутри популяции Т-лимфоцитов, при этом накапливаются лимфоциты, несущие признаки молодых посттимических и функционально активных форм. Иммунорегуляторный индекс при шигеллёзе у большинства больных повышается, колебания абсолютного количества В-лимфоцитов в периферической крови незначительны.

В результате исследований показано изменение метаболизма нуклеиновых кислот при острой шигеллёзной инфекции, при этом между концентрацией в сыворотке крови нуклеиновых кислот и тяжестью болезни установлена прямая корреляция [248].

Вторичный иммунодефицит, развивающийся при дизентерии, является результатом не только прямого поражения иммунокомпетентных клеток инфекционным агентом, но и патологической разбалансировкой иммунной системы, изменения которой характеризуются нарушением регуляторных и эффекторных звеньев [251].

При тяжёлом течении дизентерии происходят сенсбилизация иммуноцитов тканевыми аутоантигенами, в том числе из слизистой оболочки кишечника, и снижение уровня ауторозеткообразующих супрессоров, что свидетельствует об активации аутоиммунных процессов [97, 250].

Воспалительный процесс в различных органах сопровождается развитием аутоиммунных реакций на тканевые антигены соответствующей специфичности. В большинстве случаев такие реакции являются не признаком развития аутоиммунной агрессии, а компонентом патофизиологических процессов, имеющих место при воспалительных заболеваниях [217]. Уже на 1–2-е сутки заболевания в периферической крови появляются антигенсвязывающие лимфоциты различной тканевой специфичности, что свидетельствует о развитии аутоиммунной реакции организма на повреждение ткани (или органа) инфекционным агентом [154, 156].

Иммунологические исследования больных с различными по тяжести клиническими формами острой дизентерии позволили выявить изменения клеточного и гуморального иммунитета, наиболее выраженные у пациентов с тяжёлым течением заболевания и отягощённым преморбидным фоном, фагоцитарная активность макрофагов повышается при лёгких и среднетяжёлых формах и угнетается при тяжёлых формах шигеллёза [194].

Недавно установлено, что иммуносупрессивная активность шигелл тесным образом связана с наличием собственной плазмиды вирулентности и синтезом определённой фракции ЛПС их клеточной стенки [212]. При инфекционном процессе, вызванном *S. flexneri*, установлено усиление апоптоза активируемых иммунокомпетентных клеток [158, 172].

Имеется большое количество работ, посвящённых изучению клеточного и гуморального иммунитета при дизентерии. Получено много данных о дисбалансе иммунных показателей, что свидетельствует о целесообразности назначения иммунокорректирующей терапии.

Нами было проведено определение абсолютного и относительного количества общих Т-лимфоцитов и их субпопуляций у 50 больных шигеллёзом Флекснера (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8). Общее количество лимфоцитов определяли в ходе клинико-лабораторного исследования крови. В **табл. 3.9** представлены результаты показателей Т-системы иммунитета у больных шигеллёзом в остром периоде заболевания. Показатели субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) исследовали с помощью моноклональных АТ, производимых фирмой «Сорбент ЛТД» (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России). Объектом исследования служила периферическая венозная кровь, полученная на гепарине концентрации 10–20 ЕД/мл. Кровь разбавляли средой 199 в соотношении 1 : 2 и наслаивали на градиент фикол-верографина с плотностью 1,077 г/см<sup>3</sup>. Центрифугировали в режиме 400g 20–25 мин. Образовавшуюся интерфазу, состоящую из моноклеарных клеток, отсасывали автоматической пипеткой и дважды отмывали средой 199 в режиме центрифугирования 200g 10 мин. Количество клеток подсчитывали в камере Горяева, составляли клеточную взвесь с концентрацией 10<sup>6</sup> кл/мл, которую переносили

**Таблица 3.9.** Показатели Т-системы иммунитета у больных шигеллёзами в зависимости от тяжести течения в острый период и период ранней реконвалесценции ( $n = 50$ )

Показатель клеточного иммунитета	Здоровые (доноры) ( $n = 30$ )	Степень тяжести заболевания					
		лёгкая ( $n = 12$ )		среднетяжёлая ( $n = 32$ )		тяжёлая ( $n = 6$ )	
		острый период	период реконвалесценции	острый период	период реконвалесценции	острый период	период реконвалесценции
Лимфоциты, %	34 ± 0,6	30,0 ± 0,47 $p = 0,032$	32,1 ± 0,40 $p = 0,055$	25,2 ± 0,88 $p = 0,014$	29,6 ± 1,97 $p = 0,044$	17,0 ± 1,51 $p = 0,001$	26,5 ± 2,77 $p = 0,027$
CD3, %	69 ± 1,2	55,7 ± 5,23 $p < 0,05$	61,0 ± 1,22 $p = 0,063$	48,6 ± 2,46 $p = 0,120$	67,8 ± 2,09 $p = 0,058$	44,7 ± 2,26 $p = 0,086$	65,0 ± 5,22 $p = 0,107$
CD4, %	42,3 ± 6,6	26,2 ± 3,21 $p = 0,053$	42,0 ± 6,92 $p = 0,978$	21,0 ± 1,79 $p = 0,038$	30,2 ± 2,75 $p = 0,055$	16,5 ± 3,25 $p = 0,069$	25,0 ± 2,68 $p = 0,051$
CD8, %	29 ± 2,3	29,7 ± 5,66 $p = 0,964$	26,2 ± 0,65 $p = 0,883$	27,9 ± 1,84 $p = 0,794$	37,7 ± 2,92 $p = 0,060$	28,7 ± 0,75 $p = 0,687$	40,0 ± 3,31 $p = 0,042$
CD4/CD8	1,53 ± 0,03	1,3 ± 0,11 $p = 0,049$	2,2 ± 0,25 $p = 0,044$	0,9 ± 0,13 $p = 0,038$	1,3 ± 0,03 $p = 0,042$	0,6 ± 0,13 $p = 0,021$	0,6 ± 0,07 $p = 0,018$

*Примечание.*  $p$  — достоверность различий по отношению к группе здоровых лиц (критерий Крускала–Уоллиса).

в среду 199, содержащую раствор 1% бычьего сывороточного альбумина и 0,1% азида натрия. Бычий сывороточный альбумин использовали с целью блокировки неспецифической сорбции моноклональных АТ на клетки, азид натрия — для предотвращения формирования «шапочек», состоящих из клеточных рецепторов и маркеров.

Клеточный иммунитет исследовали у 50 больных острой дизентерией, цитокиновый профиль — у 204, факторы неспецифической резистентности организма — у 204, антиоксидантную систему (АОС) — у 400. Изучали содержание лейкоцитов, лимфоцитов и их популяций: CD3, CD4, CD8, коэффициент CD4/CD8; пять ключевых сывороточных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , а также ФАЛ, ФЧ, НСТ-тест, БАС; АОС — содержание SH- и SS-групп, ТДК. Группу сравнения составили 30 здоровых лиц.

Общее количество лимфоцитов у больных в остром периоде по отношению к группе здоровых лиц не изменялось при лёгком течении шигеллёза, а при среднетяжёлом и тяжёлом достоверно снижалось. В то же время содержание CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов было существенно снижено при любой степени тяжести заболевания, но более значительно — при среднетяжёлом и особенно тяжёлом течении (в 1,5 раза).

Аналогичные результаты, но более значительно выраженные (в 2,3–2,5 раза), выявлены при определении содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Количество CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов существенно не изменялось при всех формах тяжести болезни. Иммунорегуляторный индекс не отличался от такового у контрольной группы при лёгком течении шигеллёзов и был достоверно снижен при среднетяжёлом и особенно при тяжёлом течении.

Таким образом, выявлена чёткая зависимость изменений содержания CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов от тяжести течения шигеллёзов. В наибольшей степени проявлялась зависимость количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от тяжести болезни. В сравнении с показателями в контрольной группе было выявлено их снижение в 2,0–2,5 раза.

В периоде реконвалесценции шигеллёза у больных отмечалось повышение общего количества лимфоцитов до нормальных показателей, за исключением лиц с тяжёлой формой болезни. Содержание CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов повышалось и существенно не отличалось от показателей в группе здоровых лиц. Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов достигало нормальных показателей только у больных с лёгким течением заболевания, оставаясь достоверно сниженным при среднетяжёлой и особенно тяжёлой форме заболевания. Содержание CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов достигало нормального уровня при лёгкой степени, а при среднетяжёлой и тяжёлой формах их количество существенно превышало их содержание у лиц здоровой группы. Иммунорегуляторный индекс приходил к норме при лёгком и среднетяжёлом течении болезни и оставался сниженным более чем в 2 раза при тяжёлой форме.

Таким образом, в остром периоде шигеллёзов имеет место угнетение показателей клеточного иммунитета, наиболее выраженное у больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением, которые могут быть суммарно охарактеризованы как вторичная иммунная недостаточность по относительному гиперсупрессорному варианту.



Выявленные изменения иммунологических показателей имели чёткую зависимость от тяжести клинического течения и периодов заболевания. В периоде реконвалесценции у больных наблюдалась выраженная тенденция к нормализации большинства показателей, за исключением пациентов, перенёсших тяжёлую форму болезни.

### 3.3. Состояние фагоцитарного звена

Определяющую роль в течении и исходах шигеллёзов играет состояние естественных факторов защиты, снижение уровня лизоцима в сыворотке крови, комплементарной активности, фагоцитоза [139, 206, 230]. В частности, в формировании хронического процесса большое значение придается внутриклеточной персистенции шигелл, что сопровождается снижением уровня лизоцима в сыворотке крови, комплементарной активности, фагоцитоза [10]. В процессе развития инфекционного заболевания характер иммунного ответа на микробные антигены и токсины существенно отличается от классического иммунного ответа на неинфекционные антигены. Антигенный стимул при инфекционной патологии является длительным, связан с размножением возбудителя, его гибелью, выделением и циркуляцией антигенов [172]. Иммунная система подвергается воздействию разнообразных микробных продуктов, особенно значимо это влияние при наличии у микроорганизмов факторов патогенности [1, 239]. Дизентерия относится к числу болезней, при которых чрезвычайно важную роль играют факторы естественной резистентности макроорганизма [242]. Пусковым механизмом инфекционного процесса при шигеллёзах считается прикрепление возбудителя к эпителиоцитам кишечника с последующим проникновением в цитоплазму клеток и внутриклеточным размножением [132, 138]. При экспериментальном заражении у обезьян и у больных шигеллёзом людей в сыворотке крови обнаруживаются антитела к белкам-инвазинам шигеллы Флекснера, которые, как полагают, участвуют в формировании местного иммунитета при шигеллёзе [239].

В результате исследований установлена прямая связь между продолжительностью циркуляции и уровнем в сыворотке крови больных белков-инвазинов, входящих в состав наружной мембраны шигелл, и тяжестью инфекционного процесса [78].

Известно, что ЖКТ содержит большое число лимфоидных клеток, играющих важную защитную роль. Активация этих клеток при шигеллёзе является следствием стимуляции бактериальными антигенами, в том числе токсинами бактерий. Связывание шигелл с клетками кишечного эпителия, инвазия, внутриклеточное размножение и синтез Шига-токсина индуцируют выраженный воспалительный процесс. Кроме этого, инфекционный процесс значительно активизирует фагоцитоз, выработку лизоцима, комплемента, активацию NO-синтазы, протеолитических ферментов и ряд других механизмов [76].

Между системами макро- и микроорганизмов существуют сложные взаимоотношения, результат которых во многом зависит от способности организма хозяина с помощью своих защитных, в том числе иммунных, механизмов противостоять

патогенному действию возбудителей [121, 166]. Восприимчивость к шигеллёзной инфекции определяется способностью макроорганизма к иммунному ответу на антигены шигелл [165].

Ряд биологических свойств шигелл позволяют им сохранять свою жизнеспособность при взаимодействии с гуморальными и клеточными механизмами защиты микроорганизма. Установлена защитная роль S-специфических боковых цепей ЛПС O-антигена и цитотоксина по отношению к активности нейтрофилов макрофагов [82, 113].

Воспалительная реакция проводится посредством сигналов через функционально интактный эпителий. Она сопровождается интенсивной инфильтрацией стенки кишки полиморфноядерными лейкоцитами, которые не только проникают в собственный слой слизистой оболочки (*lamina propria*), но и обнаруживаются в интактных эпителиальных криптах и в просвете кишечника [23].

Основное значение в инактивации и дезинтеграции шигелл имеют макрофаги и особенно нейтрофильные лейкоциты, захватывающие бактерии при их выходе из эпителиальных клеток в межклеточные пространства и в собственный слой слизистой оболочки [189].

В первые часы после внесения бактерий в культуру наблюдается активное поглощение их клетками, затем происходит переваривание шигелл в макрофагах, что проявляется либо уменьшением, либо стабилизацией их содержания в лизатах культуры. В дальнейшем число жизнеспособных шигелл в цитоплазме макрофагов нарастает, что свидетельствует об их размножении, более выраженном при большей величине инфицирующей дозы бактерий [164].

Имеются данные о повышении функциональной активности нейтрофилов в процессе шигеллёзной инфекции. Низкие показатели фагоцитарной активности в разгар заболевания являются неблагоприятным прогностическим признаком, часто предвещающим затяжное и хроническое течение, обострения и рецидивы [167].

Показано специфическое ускорение миграционной активности лейкоцитов периферической крови у преобладающего числа больных шигеллёзом, впоследствии сменяющееся торможением миграции в остром периоде заболевания на фоне выраженного интоксикационного и диарейного синдромов, интенсивной циркуляции антигенов шигелл [150].

В разгар шигеллёза происходит увеличение цитотоксической активности натуральных киллеров, функциональной активности моноцитов и бактерицидной активности лейкоцитов, коррелирующее с тяжестью течения заболевания. Кроме этого, наблюдается дефицит естественных киллеров, сопровождающийся снижением их функциональной активности [219].

Местные защитные реакции при дизентерии не ограничиваются мобилизацией и активацией фагоцитирующих клеток. Имеются данные, свидетельствующие о значении иммуноглобулинов ЖКТ в защите макроорганизма от бактерий [125].

Содержание иммуноглобулинов в кале при острой дизентерии возрастает в десятки раз, причём значительный рост антител наблюдается уже в ранней стадии заболевания, а после 10-го дня титры копроантител прогрессивно уменьшаются. Увеличение содержания иммуноглобулинов в кале происходит в первую очередь

за счёт одного из классов иммуноглобулинов — А, основным продуцентом которого являются, как известно, иммунокомпетентные клетки ЖКТ. Секреторный иммуноглобулин класса А, обладающий агглютинирующей, бактерицидной и опсонизирующей активностью, наряду с описанными выше механизмами клеточной защиты признается важнейшим фактором, обеспечивающим элиминацию возбудителей из ЖКТ [157].

В связи с задачами исследования у больных оценивали неспецифическую резистентность по уровню ФАЛ, ФЧ, НСТ-тесту и БАС. Определение ФАЛ, ФЧ, фагоцитарного индекса в крови проводилось по методу И.Я. Серебрянского, М.А. Антоновой (1960). Метод основан на определении функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов и их способности поглощать и переваривать инородные частицы, микробы. Для этого в смеситель для лейкоцитов до метки 1 набирали 2% раствор лимоннокислого натрия и выдували в агглюционные пробирки, в пробирку добавляли кровь, взятую из пальца пациента. Далее в пробирку вносили взвесь суточной культуры гемолитического стрептококка, убитого нагреванием (штамм 209А). После термостатирования в течение 1 ч готовили мазки на стекле, которые затем окрашивали по Романовскому–Гимзе и в них подсчитывали нейтрофилы. Далее определяли фагоцитарный индекс — процент участвующих в фагоцитозе клеток, ФЧ — среднее количество поглощённых шигелл одним нейтрофилом.

Определение БАС крови проводили по методике О.В. Смирновой и М.А. Мартыновой (1966). «Нефелометрический метод определения бактерицидной активности сыворотки крови основан на способности сыворотки подавлять рост микроорганизмов, что зависит от уровня нормальных антител, пропердина, комплемента. Для этого к 1 мл испытуемой сыворотки добавляли 2,5 мл мясопептонного бульона, в эту же пробирку добавляли 1 каплю суточной культуры стафилококка. Контролем являлась проба с 2,5 мл мясопептонного бульона и 0,1 мл тест-культуры. Содержимое опытной и контрольной пробирок разливали на 2 равные части. Определяли исходную оптическую плотность содержимого опытной и контрольной пробирок. Вторые пробирки помещали в термостат на 3 ч, а затем измеряли БАС (в %)» [3].

Для дифференциальной оценки метаболизма и фагоцитарной активности моноцитов по J. Stuart и соавт. (в модификации В.С. Грабовского, 1996) использовали НСТ-тест фирмы «Lachema». Смесь инкубировали в термостате при 37°C в течение 1 ч, после чего содержимое чашек сливали и высушивали при комнатной температуре, фиксировали в парах 4% формалина в течение 20 мин и промывали водой. Прилипшую фракцию клеток крови окрашивали 0,1% водным раствором сафранина, промывали проточной водой и высушивали в течение 30 мин. Тёмно-синие гранулы и тёмно-синяя диффузная окраска цитоплазмы при микроскопии отражали активность фагоцитоза. Микроскопирование проводили иммерсионным объективом с подсчётом НСТ-положительных гранулоцитов в мазках и сравнивали с общим числом гранулоцитов.

Согласно полученным нами данным, средний уровень ФАЛ в остром периоде шигеллёза достоверно повышался ( $78,3 \pm 2,3$ ;  $p < 0,05$ ), что можно считать совершенно закономерным в рамках системного ответа на внедрение возбудителя, затем происходило снижение этого показателя, но и в периоде ранней реконвалесценции

он достоверно отличался от такового в контрольной группе. Такую же динамику можно отметить и в отношении ФЧ: в острый период оно возрастает, постепенно снижаясь в период ранней реконвалесценции (**табл. 3.10**).

Увеличение показателя НСТ свидетельствует о возрастании метаболической активности фагоцитов, возникающей в связи с их стимуляцией антигенами, преимущественно бактериальной природы.

Достоинством НСТ-теста по сравнению с определением ФАЛ и ФЧ является то, что он не только выявляет фагоцитирующие нейтрофилы, но и характеризует их ферментные системы, обеспечивающие выработку биоокислителей бактерицидного действия. Согласно полученным нами результатам, нарастание уровня НСТ-теста происходило не так быстро, как ФАЛ и ФЧ, и своего максимума этот показатель достигал только в периоде реконвалесценции ( $24,3 \pm 1,5$ ;  $p < 0,05$ ; **табл. 3.11**).

Определяя БАС крови, изучили воздействие комплекса иммунологических факторов, таких как антитела, комплемент,  $\beta$ -лизин и др., являющихся интегральным показателем антимикробных свойств крови. Снижение данного комплексного показателя указывает на выраженный иммунодефицит и является неблагоприятным прогностическим признаком, условием для перехода инфекционного процесса в хроническую форму и бактерионосительство.

В острый период у обследованных нами больных наблюдался максимальный уровень БАС, он был достоверно выше, чем в период ранней реконвалесценции, когда не отличался от показателей в контрольной группе (**табл. 3.12**).

Уровень БАС имел прямую корреляцию с тяжестью инфекционного процесса, т.е. нарастание тяжести сопровождалось адекватным повышением способности сыворотки нейтрализовать возбудителей инфекционного процесса.

**Таблица 3.10.** Показатели неспецифической резистентности у больных шигеллёзом в разные периоды заболевания, % ( $M \pm m$ )

Группа	ФАЛ	ФЧ
Здоровые ( $n = 30$ )	$59,1 \pm 1,1$	$3,3 \pm 0,3$
Больные шигеллёзом в остром периоде ( $n = 204$ )	$78,3 \pm 2,3^*$	$8,9 \pm 1,0^*$
Больные шигеллёзом в периоде ранней реконвалесценции ( $n = 204$ )	$67,2 \pm 1,2^*$	$5,9 \pm 0,6^*$

*Примечание.*  $*p < 0,05$  по отношению к здоровым.

**Таблица 3.11.** Уровень теста восстановления НСТ у больных шигеллёзом в разные периоды болезни ( $M \pm m$ )

Группа	НСТ-тест, %
Здоровые ( $n = 30$ )	$14,2 \pm 0,9$
Больные шигеллёзом в остром периоде ( $n = 204$ )	$19,6 \pm 1,7^*$
Больные шигеллёзом в периоде ранней реконвалесценции ( $n = 204$ )	$24,3 \pm 1,5^*$

*Примечание.*  $*p < 0,05$  по отношению к здоровым.

**Таблица 3.12.** Уровень БАС у больных шигеллёзами в разные периоды болезни, % ( $M \pm m$ )

Группа	БАС, %
Здоровые ( $n = 30$ )	$62,1 \pm 1,3$
Больные шигеллёзом в остром периоде ( $n = 204$ )	$82,5 \pm 2,3^*$
Больные шигеллёзом в периоде ранней реконвалесценции ( $n = 204$ )	$71,3 \pm 2,3^*$

Примечание.  $*p < 0,05$  по отношению к здоровым.

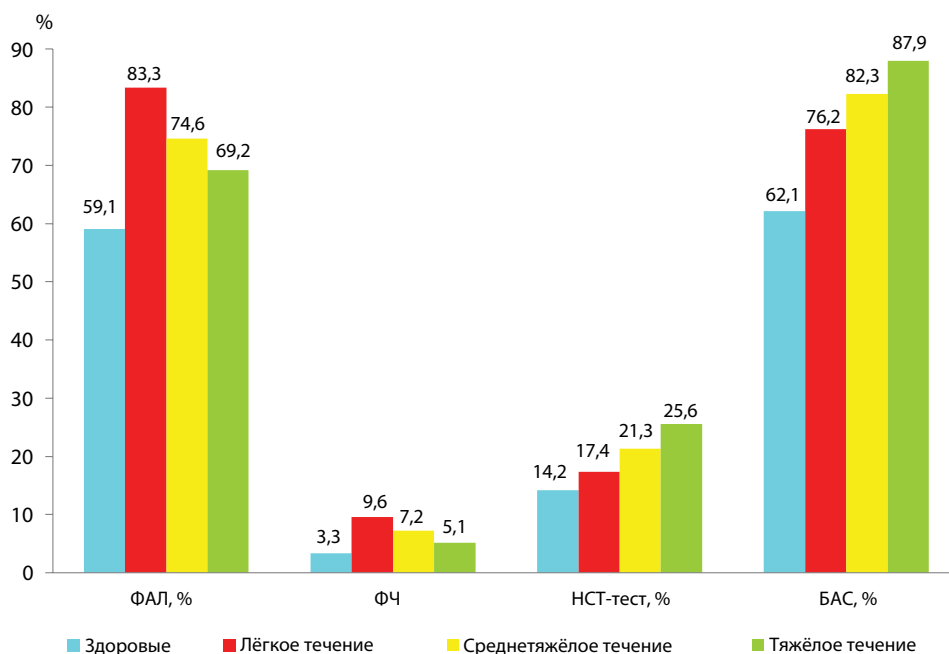
Следует отметить, что при наиболее тяжёлом течении шигеллёза показатель БАС имел наименьшие значения, имелась прямая корреляционная зависимость средней силы ( $r_{\text{Пирс}} = 0,59$ ).

Если оценивать в комплексе динамику показателей неспецифической резистентности у пациентов с острой дизентерией, то можно сделать вывод, что ФАЛ и их активность по показателю ФЧ резко возрастают в острый период, а затем снижаются, что, по-видимому, коррелирует с уровнем микробной нагрузки. Метаболическая активность фагоцитов по показателю НСТ в ходе инфекционного процесса возрастает, что является, на наш взгляд, совершенно закономерным и отражает «тренирующее» воздействие антигенов возбудителя. Наблюдаемые сдвиги в показателях неспецифической резистентности можно расценить как мобилизацию адаптационного резерва организма у больных шигеллёзом.

При этом крайне интересным представляется вопрос о связи показателей неспецифической резистентности в остром периоде шигеллёза с тяжестью его течения. При анализе данных можно выделить две разнонаправленные тенденции: ФАЛ, ФЧ с нарастанием тяжести течения острой дизентерии снижаются, что, на наш взгляд, указывает на относительную недостаточность этих показателей резистентности в случае тяжёлого течения инфекционного процесса. Причём в случае тяжёлого и среднетяжёлого течения болезни ФЧ было достоверно ниже по сравнению с лёгким течением и составляло  $5,1 \pm 0,3$ ;  $7,2 \pm 0,4$ ;  $9,6 \pm 0,3$  соответственно. При недостаточной фагоцитарной активности ограничены явления процессинга и презентации с активацией специфического иммунного ответа. При незавершённом фагоцитозе велика вероятность хронизации процесса по причине «активированности» макрофагов со слабой фагоцитарной активностью и постоянной выработкой провоспалительных цитокинов, стимулирующих эмиграцию лимфогистиоцитарных (лимфоциты, моноциты) элементов (рис. 3.2).

При проведении корреляционного анализа была выявлена высокодостоверная обратная связь между тяжестью течения шигеллёза и изменением фагоцитарного числа ( $r_{xy} = -0,999$ ;  $p < 0,001$ ).

С другой стороны, метаболическая активность фагоцитов по показателям НСТ и БАС с тяжестью инфекционного процесса возрастает, что свидетельствует, по-видимому, о сохранении в определённой степени компенсации факторов неспецифической резистентности. В то же время эта тенденция не может не указывать на риск декомпенсации, которая чревата развитием осложнений, затяжного и хронического течения шигеллёза.



**Рис. 3.2.** Динамика показателей факторов неспецифической резистентности у больных шигеллёзом в зависимости от тяжести течения.

Полученные данные обосновывают применение в комплексной терапии шигеллёза, особенно при его тяжёлом течении, средств, повышающих неспецифическую резистентность, прежде всего фагоцитарную активность нейтрофилов.

Итак, нами установлено, что функциональная активность лимфоцитов и бактерицидная активность сыворотки резко возрастают в острый период, а затем снижаются, что, по-видимому, коррелирует с уровнем микробной нагрузки. Наблюдаемые сдвиги в показателях неспецифической резистентности можно расценить как мобилизацию адаптационного резерва организма у больных острой дизентерией, однако при тяжёлом течении выявлены предпосылки декомпенсации показателей неспецифической резистентности.

Таким образом, уже в острый период шигеллёза у части больных, прежде всего при тяжёлом течении, закладываются предпосылки для длительного бактерионосительства и присоединения вторичной инфекции, поскольку возбудитель не обезврежен в условиях незавершённого фагоцитоза. Очевидно, что решение проблем, касающихся различных сторон патогенеза данного заболевания, в том числе состояния неспецифической резистентности, требует проведения углублённых научных исследований.

### 3.4. Состояние антиоксидантной системы

В генезе нарушения проницаемости капилляров и отёка при воспалительной реакции одним из важнейших механизмов является усиление генерации свободных

радикалов, что усугубляет микроциркуляторные расстройства в очаге воспаления. В острой фазе бактериальной инфекции тканевые фагоциты и лейкоциты крови продуцируют максимальное количество радикалов. Массированный выброс свободных радикалов из клеток приводит к необратимому повреждению не только микробов, но и клеток и тканей организма хозяина [135].

Для ограничения деструктивного процесса и защиты клеток от повреждающего действия свободных радикалов выработался комплекс защитных механизмов, который принято обозначать как АОС. Эндогенными антиоксидантами являются ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.), а также соединения неэнзимной природы [47]. Среди тканевых антиоксидантов особое место занимают тиолы, сульфгидрильные (SH-) группы которых способны с высокой скоростью окисляться в дисульфидные (SS), что обуславливает их антирадикальное и антиперекисное действие. Основная роль SS-групп заключается в их способности стабилизировать молекулярную структуру белка; с биологическими свойствами дисульфидных групп сопряжены механизмы тканевого дыхания, мембранной проницаемости и др. Особенно велика роль перекисного окисления липидов (ПОЛ) и АОС при ОКБ бактериальной этиологии. Эндотоксины бактерий активируют простагландиновый каскад, интенсифицируют свободнорадикальное окисление, продукты которого обладают прямым цитотоксическим эффектом, повреждают мембраны, тем самым вновь активизируют высвобождение субстрата для биосинтеза простагландинов. При рассмотрении патогенеза острой бактериальной дизентерии нельзя обойти вопрос свободнорадикального окисления, т.к. нарушение баланса в организме между окислительным стрессом и антиокислительными процессами играет важнейшую роль в течении любого инфекционного процесса. В настоящее время известно, что многие физиологические и патологические процессы в организме происходят при участии свободных радикалов — активных форм кислорода и азота, содержащих один или несколько неспаренных электронов на внешней оболочке. В норме свободные радикалы играют важнейшую роль в передаче клеточных сигналов, транскрипции генов и иммунных реакциях [240].

Свободнорадикальное окисление представляет собой процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов. Характерной чертой данной реакции является её цепной, самоиндуцирующий характер [193].

Примером позитивной роли свободных радикалов является продукция биоцидных активных форм кислорода полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами в процессе фагоцитоза. Классическим вариантом свободнорадикальных процессов в организме является и ПОЛ, протекающее преимущественно в биологических мембранах, инициирующим фактором которого выступают различные активные формы кислорода. Реакции ПОЛ являются необходимым этапом многих метаболических процессов, в том числе пролиферации клеток, метаболизма белков, липидов, нуклеиновых кислот, регуляции клеточной проницаемости и рецепторной функции мембран [227].

Свободные радикалы и активные формы кислорода оказывают воздействие на различные компоненты клеток, прежде всего на содержащие ненасыщенные

жирные кислоты липиды плазматических мембран. От скорости обмена фосфолипидов зависят интенсивность перестройки клеточной мембраны и её способность адекватно реагировать на изменения внешней и внутренней среды [183, 186].

Ещё больший интерес представляют роль и место свободнорадикального окисления при воспалении. В генезе нарушения проницаемости капилляров и отёка при воспалительной реакции одним из важнейших механизмов является усиление генерации свободных радикалов, что усугубляет микроциркуляторные расстройства в очаге воспаления. В острой фазе бактериальной инфекции тканевые фагоциты и лейкоциты крови продуцируют максимальное количество радикалов. Массированный выброс свободных радикалов из клеток приводит к необратимому повреждению не только микробов, но и клеток и тканей организма хозяина [135].

Эндогенными антиоксидантами являются ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.), соединения неэнзимной природы (липовая и мочевиная кислоты, билирубин, мелатонин, убихинол) и некоторые белки, связывающие металлы (ферритин, лактоферрин, трансферрин, церулоплазмин) [47].

При достаточном уровне АОС в организме образуется то количество продуктов ПОЛ, которое необходимо для регуляции физиологических процессов; при снижении содержания антиоксидантов в тканях продукты ПОЛ начинают оказывать патологический эффект. Угнетение АОС при инфекционном заболевании может служить прогностическим критерием тяжёлого течения процесса [63].

Особенно велика роль ПОЛ и АОС при кишечных инфекциях бактериальной этиологии. Эндотоксины бактерий активируют простагландиновый каскад, интенсифицируют свободнорадикальное окисление, продукты которого обладают прямым цитотоксическим эффектом, повреждают мембраны, тем самым вновь активизируют высвобождение субстрата для биосинтеза простагландинов [243].

Особый интерес представляет патогенез хронизации шигеллёза, сопровождающийся аллергизацией и развитием артритов. Установлена связь между развитием реактивных постшигеллёзных артритов и наличием у штаммов *S. flexneri* 2a плазмиды низкой молекулярной массы. Большое значение в формировании хронического процесса придаётся внутриклеточной персистенции шигелл, что сопровождается снижением уровня лизоцима в сыворотке крови, комплементарной активности, фагоцитоза [3].

Одновременно с развитием инфекционного процесса в макроорганизме «запускаются» механизмы, которые обеспечивают элиминацию возбудителя из организма. После перенесённого заболевания формируется как местный, так и гуморальный иммунитет. Местный иммунитет имеет решающее значение, но он кратковременный. Достаточно напряжённый местный иммунитет поддерживается только при систематическом антигенном раздражении. В отсутствие антигенных воздействий длительность сохранения специфических иммуноглобулинов класса А в защитном титре не превышает 2–3 мес при шигеллёзе Зонне и 5–6 мес при шигеллёзе Флекнера. Общий иммунитет — более специфический, но менее напряжённый [33].

В результате шигеллы, представляя собой обширную группу патогенных микроорганизмов с чрезвычайно разнообразными биологическими свойствами, вызывают в организме инфекционный процесс различной степени тяжести, ко-



торый характеризуется преобладанием 2 синдромов — интоксикационного и колитического. Формирование иммунного ответа при шигеллёзах затрудняется их внутриэпителиальным паразитированием и ускользанием от иммунной системы.

Состояние тиолдисульфидного звена АОС исследовали по методике В.В. Соколовского (1977). В ходе выполнения данного раздела работы нами было обследовано 400 больных острой дизентерией различной степени тяжести в возрасте 18–65 лет. Группу контроля составили 30 здоровых лиц.

Для оценки функционального состояния тиолдисульфидного звена АОС у больных острой дизентерией определяли содержание SH- и SS-групп в гемолизате. По соотношению SH- и SS-групп вычислялся ТДК, отражающий буферную ёмкость АОС.

Количество белковых SH-групп рассчитывали при помощи амперометрического метода определения низкомолекулярных и белковых сульфгидрильных групп в крови по разности между содержанием суммарных SH-групп и SS-групп низкомолекулярных тиоловых соединений. Содержание дисульфидных связей рассчитывали по разности между SH-группами, обнаруженными в присутствии и в отсутствие сульфита натрия. Данным методом определяли сульфгидрильные группы низкомолекулярных соединений, «свободные» и «лореагирующие» сульфгидрильные группы нативных белков, а также «замаскированные» сульфгидрильные группы белков после их денатурации.

В нашем исследовании установлено, что в острый период заболевания шигеллёзом наблюдается достоверное снижение содержания SH-групп и ТДК в сравнении с донорами ( $p < 0,05$ ), концентрация SS-групп, напротив, была повышена (табл. 3.13).

Более детальное изучение этих показателей было проведено с учётом тяжести инфекционного процесса. Выявлено, что у больных с тяжёлым течением острой дизентерии содержание в крови SH-групп ниже, чем у здоровых, в 2,3 раза, а у больных со среднетяжёлым и лёгким течением — в 1,7 и 1,5 раза соответственно, причём различие между здоровыми и пациентами с любой тяжестью течения шигеллёзов достоверно ( $p < 0,05$ ). Между содержанием SH-групп и тяжестью течения шигеллёзов установлена прямая корреляционная связь высокой степени ( $r_{\text{Пирс}} = 0,78$ ).

**Таблица 3.13.** Состояние тиолдисульфидного звена АОС у больных бактериальной дизентерией в разные периоды болезни

Группа	SH- группы, мкмоль/л	SS- группы, мкмоль/л	ТДК
Здоровые ( $n = 30$ )	12,2 ± 0,4	4,4 ± 0,2	2,8 ± 0,1
Больные шигеллёзом в остром периоде ( $n = 204$ )	6,9 ± 0,1	5,2 ± 0,1*	1,3 ± 0,04
Больные шигеллёзом в периоде ранней реconvalesценции ( $n = 204$ )	9,8 ± 0,2	4,8 ± 0,2	2,1 ± 0,1

Примечание. \* $p < 0,05$  по отношению к здоровым.

Содержание SS-групп также коррелировало с тяжестью инфекционного процесса, но в меньшей степени ( $r_{\text{Пирс}} = 0,36$ ), различия по этому показателю оказались достоверными только между здоровыми и больными тяжёлой дизентерией. Значения ТДК как производного от соотношения SH-, SS-групп также различались у здоровых доноров и больных острой дизентерией, различия были достоверны вне зависимости от тяжести течения заболевания (табл. 3.14).

Следует обратить внимание на инверсию соотношения SH-, SS-групп при тяжёлом течении острой дизентерии, что указывает на качественные изменения в соотношении свободнорадикального окисления и АОС в этом случае. Кроме этого, можно отметить, что по показателям содержания SH-, SS-групп и ТДК имеются достоверные отличия между пациентами с тяжёлым и лёгким течением шигеллёза ( $5,4 \pm 0,2$ ;  $0,98 \pm 0,04$  и  $8,1 \pm 0,2$ ;  $1,6 \pm 0,04$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, нами установлено патогенетическое значение изменений в АОС по показателям тиолдисульфидного звена в течении острой дизентерии. Изменение соотношения окислительных процессов и АОС имеет место при любой степени тяжести заболевания, но при тяжёлом течении эти изменения приобретают качественный характер. Очевидно, что наличие выявленных патогенетических механизмов следует учитывать при ведении больных острой дизентерией.

Представляется рациональным включать в стандарты обследования при дизентерии определение показателей тиолдисульфидного звена как дополнительного критерия тяжести течения и прогноза течения заболевания. Превышение концентрации SS-групп над SH-группами и инверсия ТДК являются маркером срыва АОС и прогностически неблагоприятным фактором. Если вопрос о применении лечебных средств антиоксидантного действия при острой дизентерии в общем может обсуждаться, то тяжёлое течение инфекционного процесса, по нашему убеждению, является неоспоримым обоснованием для включения в терапевтический комплекс антиоксидантных средств. Исходя из механизма выявленных нарушений в АОС, может также обсуждаться вопрос об использовании адеметионина, убидекарена и некоторых других средств, принимающих участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, в процессе

**Таблица 3.14.** Содержание SH-, SS-групп и ТДК в острый период у здоровых и больных острой дизентерией различной степени тяжести,  $M \pm SD$

Тяжесть течения	<i>n</i>	SH-группы, мкмоль/л	SS-группы, мкмоль/л	ТДК
Лёгкая	112	$8,1 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,04$
Среднетяжёлая	192	$7,1 \pm 0,12$	$5,2 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,04$
Тяжёлая	96	$5,4 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,11$	$0,98 \pm 0,04$
Здоровые	30	$12,2 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,15$	$2,8 \pm 0,08$
$p < 0,05$		$p_1, p_2, p_3$	$p_3$	$p_2, p_3$

*Примечание.*  $p_1$  — различие достоверно между здоровыми и больными лёгкой дизентерией;  $p_2$  — между здоровыми и больными среднетяжёлой дизентерией;  $p_3$  — между здоровыми и больными тяжёлой дизентерией.

обмена энергии и в реакциях окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток.

Таким образом, в ходе исследования цитокинового профиля, состояния фагоцитоза и АОС при бактериальной дизентерии нами установлены изменения этих факторов, коррелирующие с тяжестью заболевания, особенно выраженные в остром периоде. У части больных отклонения показателей сохраняются и в периоде ранней реконвалесценции, поэтому эти изменения могут быть предикторами неблагоприятного исхода острой дизентерии. Персистирующее воспаление слизистой оболочки кишечника рассматривается как центральное звено формирования патологии пищеварительной системы [142].

Очевидно, что решение проблемы терапии шигеллёзной инфекции и профилактики ПИ-патологии ЖКТ требует мероприятий, направленных на выявление и устранение нарушений защитных факторов структурно-функционального комплекса.

## Глава 4

### Оценка эффективности препаратов, применяемых в комплексном лечении больных шигеллёзами

---

Согласно современным рекомендациям, важнейшим направлением в лечении шигеллёзов, как и диарей другой этиологии, являются профилактика и устранение обезвоживания, а также электролитных нарушений [41]. Лечение больных шигеллёзом должно быть комплексным с учётом нозологической и клинической форм (вариантов); тяжести и периода болезни; наличия осложнений и сопутствующих заболеваний (в том числе глистных и протозойных инвазий); индивидуальных особенностей больного, в частности переносимости отдельных препаратов.

После первоначальной оценки состояния пациента и степени дегидратации определяются объём, состав и режим введения растворов для дегидратации. При отсутствии, например, в домашних условиях, специализированных оральных регидратационных средств на начальном этапе можно использовать любое имеющееся питье. При сильном обезвоживании или повторной рвоте после приёма любой жидкости выбирается внутривенный путь введения жидкости [255]. Адекватная патогенетическая терапия строится с учётом выраженности клинических синдромов и должна быть направлена на ликвидацию интоксикации, коррекцию водно-электролитных потерь, нормализацию функции ЖКТ [3]. Дезинтоксикационная терапия становится особенно важной в случаях колитической формы дизентерии. При развитии инфекционно-токсического шока наряду с введением кристаллоидных растворов назначаются кортикостероиды в больших дозах, ингибиторы протеолитических ферментов, дезагреганты [111]. В последнее десятилетие в комплексном лечении острого шигеллёза, как и других ОКИ, широко используют энтеросорбенты, которые обладают антидиарейным, дезинтоксикационным и иммуномодулирующим действиями [21, 24, 95]. В лечении ОКИ могут применяться как угольные, кремнийсодержащие сорбенты, так и смектиты. Обычно курс лечения не превышает 5 дней [66, 79]. Включение сорбентов, в частности диоктаэдрического смектита, в комплексную терапию ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии способствует не только более быстрому купированию основных симптомов заболевания, но и восстановлению биоценоза кишечника [99].

При тяжёлых формах шигеллёза, особенно с угрозой развития шока, обосновано применение глюкокортикостероидов, которые обеспечивают противоаллергический, противовоспалительный и заместительный эффекты. Предпочтение следует отдавать синтетическим препаратам — преднизолону, дексаметазону и метипреду [80], которые дают менее выраженные побочные эффекты. Суточная доза по преднизолону достигает 90 мг.

Одним из важнейших направлений комплексной терапии ОКИ является лечебное питание. В остром периоде назначают стол № 4 по Певзнеру; с улучшением состояния, уменьшением дисфункции кишечника и появлением аппетита у больных их переводят на стол № 2, а за 2–3 дня перед выпиской из стационара — на общий стол № 15 [54]. Рекомендуется приём пищи, богатой микроэлементами (крупы, яйца, мясо, овощи), небольшими порциями, до 6 приёмов пищи в течение дня. По окончании острого периода рекомендуется увеличение калорийности рациона в зависимости от переносимости [29].

Для купирования избыточных воспалительных реакций при остром инфекционном процессе различной степени тяжести, а также для коррекции недостаточности иммуновоспалительного ответа в настоящее время предлагаются различные лекарственные средства с иммуноопосредованным действием. К числу таких препаратов, стимулирующих функциональную активность фагоцитов (моноцитов и нейтрофилов) — ускоряющих фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-3, ФНО), индуцирующих противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирующих миграцию макрофагов и лейкоцитов, относится суперлимф (№ РУ ЛС — 000148 от 02.06.2010). По данным авторов, этот препарат обладает значительной антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций и стимулирует регенерацию тканей [1, 44]. Бактериологическое обследование проводилось трехкратно по общепринятой методике в первые часы поступления больного в стационар: до начала антибактериальной терапии, по окончании лечения и в периоде реконвалесценции.

Вопросы этиотропной терапии шигеллёза на протяжении многих лет являются предметом дискуссий. Важно отметить, что шигеллёз относится к ограниченному кругу ОКИ, при которых международными рекомендациями применение антибиотиков признаётся обоснованным. Их польза считается достоверно показанной при лечении тяжёлой степени холеры, шигеллёза, брюшного тифа и сальмонеллёза, а также кампилобактериоза с дизентериеподобной клиникой. Кроме того, на решение врача о назначении антибиотиков может влиять преморбидный фон пациента, в частности, иммунный статус. При назначении антибиотиков предпочтение отдаётся пероральному пути введения [29].

Эффективность многих, даже самых современных антибактериальных препаратов, традиционно используемых для лечения шигеллёза и других ОКИ, снижается из-за высокой распространённости полирезистентных штаммов [180]. Устойчивость бактерий к антибиотикам имеет большое клиническое, эпидемиологическое и экологическое значение. Экономическая значимость данной проблемы усугубляется стоимостью дополнительных дней госпитализации и дополнительных исследований [144]. Согласно данным одного из последних исследований, наиболее

высокий уровень резистентности шигелл Флекснера наблюдается для ампициллина и триметоприма-сульфаметатоксозола (92,9%), затем в убывающем порядке следуют тетрациклин (78,6%) и цефотаксим (58,9%), однако констатируется высокая чувствительность к ципрофлоксацину. Делается вывод о том, что устойчивость к цефалоспорином третьего поколения ставит под сомнение целесообразность их применения в данном регионе (Иран) [159].

Интересные данные, обозначающие определённые перспективы в лечении шигеллёза, приводят Н. Chung The и соавт. (2016). Они проанализировали происхождение 60 устойчивых к ципрофлоксацину изолятов *S. sonnei*, полученных в 4 азиатских странах, а также в Австралии и Ирландии. Установлено, что данный феномен связан с мутациями *gyrA-S83L*, *parC-S80I* и *gyrA-D87G*, и выявлено общее место происхождения этих штаммов — Южная Азия, откуда данные штаммы мигрировали по всему миру [134].

Однако основным фактором, способствующим развитию множественной резистентности, является частое и необоснованное применение антибактериальных средств при диарее, включая самолечение и безрецептурную продажу антибиотиков [94, 98]. В ходе исследований установлено изменение ферментативных свойств и чувствительности к широко применяемым ранее этиотропным средствам [23, 55].

В большинстве случаев лекарственная устойчивость шигеллам передаётся от бактерий ЖКТ генами трансмиссивных плазмид резистентности [56]. При этом вначале антибиотикорезистентные штаммы появляются в условиях стационара, а затем распространяются и циркулируют вне его. Быстрое нарастание резистентности зависит от объёма применения лекарственных средств в клинической практике [103]. Анализ современных тенденций в области лечения ОКИ, в частности шигеллёзов, показывает нарастающие проблемы применения антибиотиков и с позиций нарастания резистентных штаммов бактериальных патогенов, и с позиций нарастания побочных эффектов.

Выбор противомикробного препарата должен основываться на модели чувствительности штаммов возбудителей в данной местности/регионе. Однако нужно учитывать, что «важным свойством шигелл является их способность быстро изменять свою чувствительность к различным антибактериальным препаратам в зависимости от частоты их применения в том или ином регионе [56, 250]. Эмпирически в европейском регионе для лечения больных с шигеллёзом рекомендуются препараты фторхинолонового ряда, цефалоспорины III поколения, которые назначают в общетерапевтических дозах: офлоксацин (таривид, заноцин) или ципрофлоксацин, пefлоксацин [149].

В ходе определения антимикробной резистентности *Shigella* spp. в Швейцарии было проанализировано 344 изолята, собранных в течение 2004–2014 гг. Выявлено, что 78,5% из них имеют множественную лекарственную устойчивость; 10,5% были устойчивы к ципрофлоксацину [202].

По данным определения чувствительности к антибиотикам, в Центрально-азиатском регионе наиболее обоснованным считается назначение ципрофлоксацина и цефтриаксона. Большинству больных достаточно назначения одного антибактериального препарата. При тяжёлом течении при необходимости может проводиться

комбинированная антибактериальная терапия (фторхинолоны и аминогликозиды, цефалоспорины и аминогликозиды) [65].

В исследовании, касающемся вспышки шигеллёза в Индии, показана высокая распространённость штаммов, резистентных к ципрофлоксацину [137]. Схожие данные приводятся по резистентности к норфлоксацину и налидиксовой кислоте в Африканском регионе [148].

К антибактериальным средствам, которые не являются эффективными против шигелл и не должны использоваться для лечения пациентов с дизентерией, относятся налидиксовая кислота, хотя она и была препаратом выбора в течение последних десятилетий, но в настоящее время к ней наблюдается низкая чувствительность шигелл; ампициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, препараты группы тетрациклина; нитрофураны; цефалоспорины первого и второго поколения и амоксициллин, т.к. это препараты, к которым шигеллы чувствительны *in vitro*, но которые при этом плохо проникают через слизистую оболочку кишечника при развивающемся остром шигеллёзном колите [53].

Проведённые российскими авторами исследования показали, что у 100% штаммов *S. flexneri* 2a отмечалась резистентность к левомицетину и ампициллину, к тетрациклину резистентными оказались 93% штаммов *S. flexneri* 2a, к гентамицину — 43%. Наиболее высокая чувствительность возбудителя отмечалась к ципрофлоксацину — 75% штаммов *S. flexneri* 2a, остальные 25% проявляли к нему умеренную резистентность [58].

Сходные данные были получены и в других проведённых в нашей стране исследованиях: высокая частота резистентности у *S. flexner* и *S. sonnei* к цефотаксиму (96,6 и 94,2% соответственно), тетрациклину (97,7 и 92,8%), левомицетину (93,2 и 50,7%), ампициллину (95,5 и 26,1%) и ампициллину/сульбактаму (95,5 и 23,2%). Резистентность не была выявлена лишь к ципрофлоксацину, норфлоксацину и налидиксовой кислоте [54].

Антибиотикорезистентность различных штаммов отражается на их вирулентности и иммуногенности. При изучении в различные эпидемические периоды выявлено, что более высокая степень разнообразия в отношении резистентности имеет место у спорадических штаммов, спектр антибиотикорезистентности у эпидемических штаммов был менее разнообразен в помесечной динамике, чем у спорадических [93].

Устойчивость микроорганизмов — возбудителей инфекционных болезней к антибактериальным препаратам является основным фактором, ограничивающим эффективность антимикробной терапии. Поэтому антибактериальную терапию больным шигеллёзом необходимо проводить с учётом сведений о территориальной чувствительности шигелл, выделяемых от больных в данном регионе [67]. Важность выбора средств этиотропной терапии по данным изучения спектра лекарственной резистентности возбудителей подчёркивается и в ряде других работ [192, 220, 235].

В рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирован высокий уровень эрадикации возбудителя при терапии азитромицином [180]. Лечение гентамицином в настоящее время практически не проводится в связи с более вы-

сокой эффективностью фторхинолонов. При шигеллёзе Флекснера и Зонне может назначаться поливалентный дизентерийный бактериофаг, вызывающий специфический лизис шигелл Флекснера и Зонне [56], возможно ректальное введение жидкого бактериофага.

В последние годы подходы к антибактериальной терапии острой дизентерии пересмотрены, и многие авторы предлагают считать препаратами первого ряда фторированные хинолоны, которые активнее налидиксовой кислоты в отношении шигелл и резистентность к которым формируется гораздо медленнее [117, 163]. Однако в России фторхинолоны не зарегистрированы к применению в детском возрасте.

В настоящее время в лечении ОКИ фторхинолоны нашли широкое применение, они характеризуются высокой антимикробной активностью, большим диапазоном действия, выраженным накоплением в клетках и тканях и относительно слабым побочным действием на жизненно важные системы организма. По данным ряда авторов, по окончании приёма этиотропных препаратов санация макроорганизма от возбудителя произошла у всех больных, получавших фторхинолоны [57, 81, 200].

Рекомендации ВОЗ по лечению шигеллёза определяют в качестве препаратов выбора при эмпирической терапии шигеллёза ципрофлоксацин, цефтриаксон и цефтазидин (фортум) курсом 2–5 дней [29, 113].

В настоящее время закономерной представляется постановка вопроса об иммунотерапии шигеллёза. Связано это с тем, что в популяции нарастает прослойка лиц с иммунодефицитными состояниями различного происхождения. К ним относят онкологических больных, получающих химио- и радиотерапию, пациентов с аутоиммунной патологией, хроническими и персистирующими инфекциями [101]. В этих случаях наблюдаются затяжное и атипичное течение болезни, повторное бактериовыделение, замедление репарации слизистой кишечника. Клинический опыт показывает, что фармакологическая или немедикаментозная коррекция иммунологических нарушений повышает действенность традиционного лечения, способствуя выздоровлению [60]. Однако методы оценки эффективности иммунокорректирующей терапии недостаточно разработаны. Характер иммунокоррекции может меняться в зависимости от исходного уровня иммунологических расстройств у больных. Очевидно, перспективы успешной борьбы с ОКИ связаны с разработкой новых и усовершенствованием существующих методов патогенетической терапии, поиском новых средств повышения иммунного ответа.

В одной из работ в качестве иммуномодулятора в комплексной терапии ОКИ с позитивным результатом использовался препарат ликопид [22]. В другом отечественном исследовании в качестве иммуномодулятора, повышающего эффективность антибактериальных препаратов, использовался препарат селимакцид (диэтил-аммониевая соль М-метиламино-1-фенилметан-сульфоновой кислоты), при этом он в губительных для шигелл концентрациях не ингибировал рост ферментативно активной кишечной палочки. Показано, что он проявляет иммуномодулирующее действие, повышая *in vitro* функционально-метаболический потенциал нейтрофилов у больных сальмонеллезом и шигеллёзом, а также *in vivo* суммарную ФАЛ, БАС крови [62].



Оценка противомикробного действия препарата суперлимф на бактерии рода *Shigella* проводилась в эксперименте. Суперлимф — новый отечественный препарат, разработанный на кафедре иммунологии РГМУ проф. Л.В Ковальчуком и соавт., представляет собой стандартизированный комплекс природных цитокинов и противомикробных пептидов, секретируемых лейкоцитами периферической крови свиньи (ФСП 42-0185-0573-00). Препарат содержит естественный комплекс иммунопептидов с молекулярной массой менее 40 000 Да, включающий ряд цитокинов, в том числе фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, трансформирующий фактор роста.

Для количественной оценки противомикробного действия суперлимфа был применён диско-диффузионный метод, позволивший по диаметру зон подавления роста бактерий установить чувствительность и эффективность противомикробного препарата. Определение противомикробного действия препарата на возбудителей шигеллёзов проводили в опытах *in vitro* на моделях 3 типовых музейных штаммов (*S. flexneri* 2a 8565, *S. dysenteriae* 1/1362, *S. sonnei*) из коллекции микроорганизмов ГИСК им. Л.А. Тарасевича (г. Москва). Кроме того, в работе был использован 3901 штамм рода *Shigella*, выделенный от больных в 2005–2010 гг. (табл. 4.1).

Штаммы сохраняли в лиофилизированном состоянии при температуре  $5 \pm 1^\circ\text{C}$  или на полужидком питательном агаре pH  $7,6 \pm 0,1$  под слоем стерильного вазелинового масла при температуре  $5 \pm 1^\circ\text{C}$ . Пересевы производили через каждые 3 мес. Все штаммы были типичными, обладали характерными морфологическими, тинкториальными и культуральными свойствами.

Применялись также бумажные диски с антибиотиками производства Научно-исследовательского центра фармакотерапии (г. Санкт-Петербург), содержащие препарат в концентрации 100, 500 и 1000 мкг/мл. При измерении зон задержки роста ориентировались на зону полного подавления видимого роста с точностью до 1,0 мм при помощи прозрачной линейки.

Выделение культур шигелл и их идентификацию проводили общепринятыми стандартными методами по морфологическим, культуральным, биохимическим и серологическим признакам в соответствии с действующими инструкциями и методическими указаниями. Для культивирования, идентификации и выделения шигелл использовали питательные среды производства НПО «Питательные среды» — филиала ФГУП «НПО «Микроген» (г. Махачкала), ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (г. Оболенск).

**Таблица 4.1.** Перечень использованных в исследовании культур рода *Shigella*

Культура	Музейные штаммы	Свежевыделенные штаммы, абс. (%)
<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. dysenteriae</i> 1/13621	—
<i>S. flexneri</i> 2a	<i>S. flexneri</i> 2a 1/85651	3896 (99,8)
<i>S. sonnei</i> 1a	<i>S. sonnei</i> (M)	5 (0,2)
Итого	3	3901 (100)

В работе были использованы ряд питательных сред: агар Плоскирева — ГРМ, агар Эндо — ГРМ, питательный бульон, среда для первичной идентификации энтеробактерий сухая (Клиглер-агар-м), среда Ресселя, среда Гиса, среда для родовой идентификации, среда для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам сухая (среда АГВ), среда обогащения для шигелл — селенитовый бульон, среда для идентификации энтеробактерий сухая (цитратный агар Симмонса), сухой питательный агар; микротест-системы МТС-12-Е, тест-системы ПБДЭ (пластина биохимическая, дифференцирующая энтеробактерии) для биохимической идентификации выделенных культур («Диагностические системы», Нижний Новгород) (рис. 4.1).

Анализ результатов действия суперлимфа на свежевыделенные и музейные штаммы шигелл показал, что наибольшее ингибирующее действие оказал раствор суперлимфа в концентрации 500 мкг/мл, где подавление роста отмечалось в 100 и более раз, тогда как на чашках в разведениях  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  отмечалось 10-кратное подавление роста культур шигелл.

Результаты эксперимента показали рост тест-штаммов рода *Shigella* в контрольных пробирках и снижение роста культур в пробирках с концентрацией суперлимфа 50 и 100 мкг/мл, в то же время полного подавления роста тестируемых штаммов, как музейных, так и свежевыделенных, при этих концентрациях не отмечалось. Вместе с тем при инкубации в растворах с более высоким содержанием противомикробного препарата — 500 и 1000 мкг/мл — рост шигелл полностью подавлялся (табл. 4.2).

Установлено, что между концентрацией субстанции и диаметром зоны подавления роста свежевыделенных культур шигелл прослеживается прямая зависимость (табл. 4.3).

Наиболее высокая степень угнетения роста наблюдалась при концентрации субстанции в диске 1000 мкг, наименьшая — при 100 мкг. Разведение культуры в опыте взято в  $10^{-4}$  степени для получения более чётких достоверных результатов, т.к. при разведении  $10^{-5}$  степени культура полностью подавляется при концентрации суперлимфа 1000 мкг (рис. 4.2).

Полученные в эксперименте значения достоверно отличались от контроля ( $p \leq 0,05$ ), где зоны подавления роста штаммов отсутствовали.

Таким образом, нами доказано противомикробное действие суперлимфа на бактерии рода *Shigella*, причём наибольшая его эффективность отмечалась при увеличении концентрации суперлимфа до 1000 мкг/мл. В исследование были включены как музейные тест-штаммы *Shigella* spp., так и клинически свежевыделенные культуры. Сравнительные опыты показали идентичность полученных результатов по количественному и качественному определению противомикробного действия суперлимфа. Вследствие своих фармакологических свойств и способа применения, по нашему мнению, суперлимф показан при колитическом варианте, лёгком течении, а также в составе комплексной антибактериальной терапии при среднетяжёлом и тяжёлом течении шигеллёзов.

Для оценки клинических проявлений, состояния цитокинового статуса, Т-системы клеточного иммунитета у обследованных больных шигеллёзом были

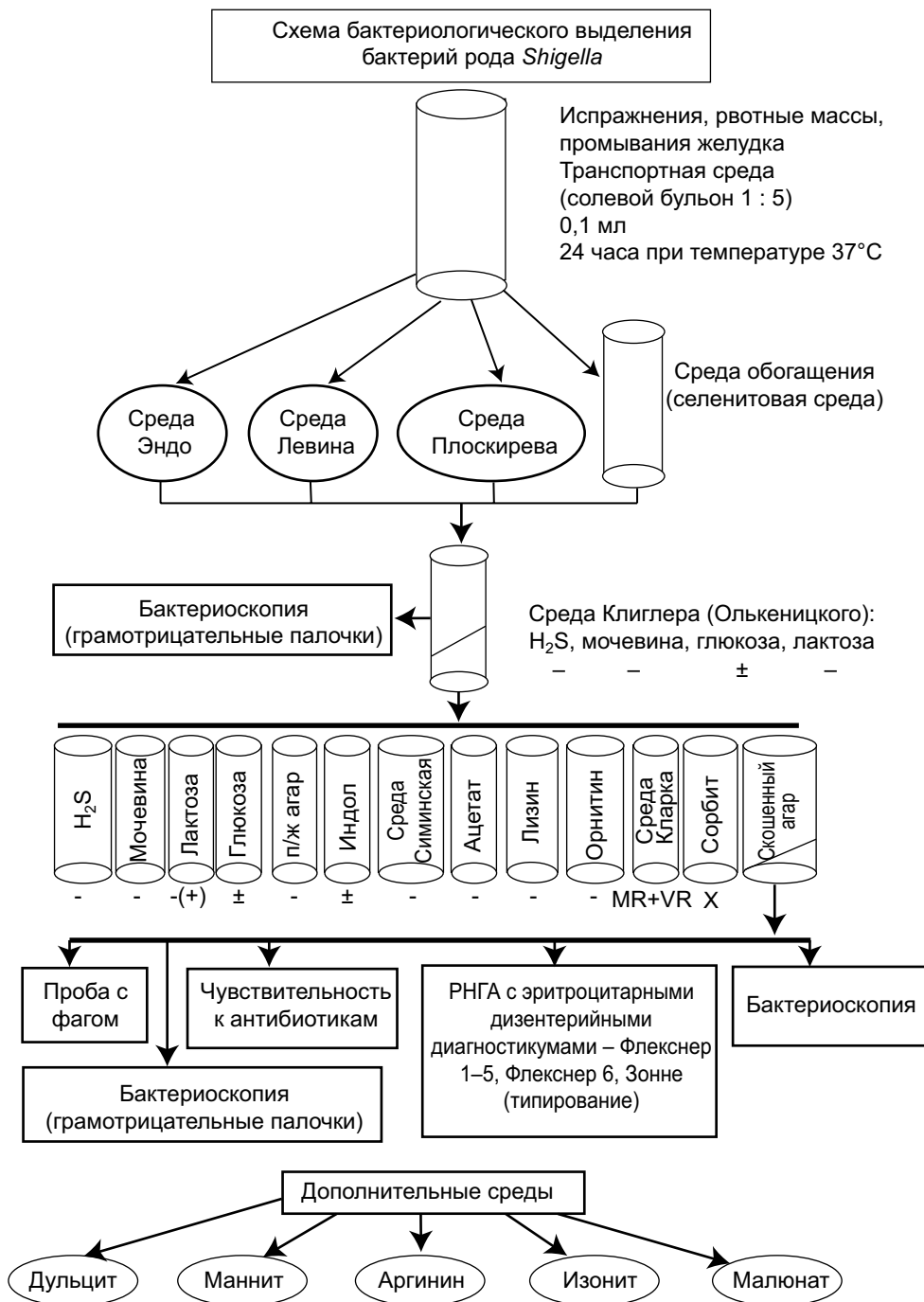


Рис. 4.1. Схема бактериологического выделения бактерий рода *Shigella*.

**Таблица 4.2.** Количественная оценка угнетения роста музейных и свежесделанных штаммов *Shigella* spp. субстанцией препарата суперлимф, КОЕ ( $M \pm m$ )

№	Культура	Количество колоний <i>Shigella</i> spp., выросших после инкубации культур с субстанцией						
		контроль	концентрация субстанции, мкг/мл					
			100		500		1000	
			$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
1	<i>S. flexneri</i> 2a/8565(M)	CP	420 ± 11	79 ± 18*	41 ± 5 <sup>#</sup>	–	–	–
2	<i>S. sonne</i> (M)	CP	360 ± 30	81 ± 15*	78 ± 11	5 ± 2 <sup>&amp;</sup>	–	–
3	<i>S. dysenteriae</i> 1/1362 (M)	CP	240 ± 20	75 ± 14*	38 ± 5 <sup>#</sup>	3 ± 1 <sup>&amp;</sup>	2 ± 1 <sup>&amp;</sup>	–
4	<i>S. flexneri</i> 2a/2966	CP	310 ± 18	82 ± 12*	45 ± 5 <sup>#</sup>	–	–	–
5	<i>S. sonne</i> 1a/3257	CP	285 ± 20	88 ± 16*	37 ± 3 <sup>#</sup>	–	–	–
6	<i>S. sonne</i> 1a/3255	CP	325 ± 15	82 ± 10*	42 ± 3 <sup>#</sup>	–	–	–
7	<i>S. sonne</i> 1a/3336	CP	270 ± 20	79 ± 12*	41 ± 3 <sup>#</sup>	10 ± 4 <sup>&amp;</sup>	3 ± 2 <sup>&amp;</sup>	–
8	<i>S. flexneri</i> 2a/2759	CP	297 ± 20	81 ± 10*	37 ± 4 <sup>#</sup>	12 ± 5 <sup>&amp;</sup>	–	–
9	<i>S. flexneri</i> 6/2765	CP	330 ± 30	83 ± 14*	43 ± 4 <sup>#</sup>	–	–	–
10	<i>S. flexneri</i> 2a/2535	CP	315 ± 20	87 ± 15*	41 ± 4 <sup>#</sup>	–	–	–
11	<i>S. flexneri</i> 2a/2538	CP	290 ± 18	71 ± 12*	37 ± 3	14 ± 5 <sup>&amp;</sup>	–	–
12	<i>S. flexneri</i> 2a/2507	CP	210 ± 15	74 ± 10*	43 ± 4	7 ± 3 <sup>&amp;</sup>	–	–
13	<i>S. flexneri</i> 2a/2540	CP	315 ± 35	70 ± 10*	35 ± 5	11 ± 5	–	–
14	<i>S. flexneri</i> 2a/2531	CP	405 ± 35	79 ± 14*	36 ± 3	9 ± 3 <sup>&amp;</sup>	–	–
15	<i>S. flexneri</i> 2a/2497	CP	280 ± 25	81 ± 16*	41 ± 2 <sup>#</sup>	5 ± 1 <sup>&amp;</sup>	–	–
16	<i>S. flexneri</i> 2a/2537	CP	340 ± 35	83 ± 15*	43 ± 4 <sup>#</sup>	–	–	–
17	<i>S. flexneri</i> 2a/2630	CP	365 ± 30	75 ± 20*	40 ± 4	3 ± 1 <sup>&amp;</sup>	–	–
18	<i>S. flexneri</i> 2a/2389	CP	310 ± 25	79 ± 22*	38 ± 3	–	–	–
19	<i>S. flexneri</i> 2a/2386	CP	330 ± 40	76 ± 14*	44 ± 2	–	–	–
20	<i>S. flexneri</i> 2a/2142	CP	405 ± 45	81 ± 16*	41 ± 4 <sup>#</sup>	–	–	–
21	<i>S. flexneri</i> 2a/2134	CP	343 ± 35	73 ± 14*	45 ± 2	5 ± 3 <sup>&amp;</sup>	–	–
22	<i>S. flexneri</i> 2a/2133	CP	350 ± 40	71 ± 15*	44 ± 4	7 ± 2 <sup>&amp;</sup>	–	–
23	<i>S. flexneri</i> 2a/2130	CP	355 ± 40	81 ± 16*	46 ± 2	–	–	–
24	<i>S. flexneri</i> 2a/682	CP	345 ± 35	83 ± 12*	41 ± 2 <sup>#</sup>	–	–	–
25	<i>S. flexneri</i> 2a/817	CP	320 ± 35	78 ± 14*	37 ± 4	–	2 ± 1 <sup>&amp;</sup>	–
26	<i>S. flexneri</i> 2a/260	CP	370 ± 40	79 ± 14*	43 ± 5	–	–	–
27	<i>S. flexneri</i> 2a/256	CP	385 ± 45	82 ± 16*	39 ± 2 <sup>#</sup>	–	–	–
28	<i>S. flexneri</i> 2a/257	CP	340 ± 30	75 ± 14*	42 ± 2	–	–	–
29	<i>S. flexneri</i> 2a/254	CP	335 ± 30	71 ± 12*	37 ± 2	–	4 ± 2 <sup>&amp;</sup>	–
30	<i>S. flexneri</i> 2a/486	CP	410 ± 45	70 ± 10*	45 ± 2	–	–	–

Окончание табл. 4.2 см. на стр. 124.

№	Культура	Количество колоний <i>Shigella</i> spp., выросших после инкубации культур с субстанцией						
		контроль	концентрация субстанции, мкг/мл					
			100		500		1000	
			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>
31	<i>S. flexneri</i> 2a/2934	CP	390 ± 40	77 ± 14*	31 ± 4 <sup>#</sup>	—	—	—
32	<i>S. flexneri</i> 2a/38	CP	380 ± 50	73 ± 12*	29 ± 3 <sup>#</sup>	6 ± 3 <sup>&amp;</sup>	—	—
33	<i>S. flexneri</i> 2a/40	CP	385 ± 40	81 ± 16*	34 ± 2 <sup>#</sup>	5 ± 2 <sup>&amp;</sup>	—	—
34	<i>S. flexneri</i> 2a/2702	CP	410 ± 50	—	30 ± 4*	1 ± 1 <sup>&amp;</sup>	—	—
35	<i>S. sonne</i> 1a/2661	CP	310 ± 35	—	33 ± 2*	—	—	—
36	<i>S. flexneri</i> 2a/2845	CP	325 ± 30	—	37 ± 3*	—	—	—
37	<i>S. flexneri</i> 2a/2792	CP	285 ± 25	—	38 ± 2*	—	3 ± 2 <sup>&amp;</sup>	—
38	<i>S. sonne</i> 1a/ 2548	CP	310 ± 30	—	29 ± 2*	—	—	—
39	<i>S. flexneri</i> 16/2543	CP	345 ± 25	77 ± 12*	39 ± 6	—	—	—
40	<i>S. flexneri</i> 2a/2673	CP	360 ± 30	78 ± 14*	33 ± 5 <sup>#</sup>	—	—	—
41	<i>S. flexneri</i> 2a/2363	CP	410 ± 20	88 ± 16*	41 ± 8 <sup>#</sup>	—	—	—
42	<i>S. flexneri</i> 16/2076	CP	385 ± 35	79 ± 12*	39 ± 6 <sup>#</sup>	—	—	—
43	<i>S. flexneri</i> 16/2081	CP	335 ± 30	80 ± 13*	37 ± 5 <sup>#</sup>	4 ± 1 <sup>&amp;</sup>	1 ± 1 <sup>&amp;</sup>	—
44	<i>S. flexneri</i> 16/1825	CP	280 ± 25	73 ± 10*	40 ± 8	—	—	—
45	<i>S. flexneri</i> 16/1786	CP	295 ± 30	78 ± 12*	35 ± 4 <sup>#</sup>	—	—	—
46	<i>S. flexneri</i> 16/1793	CP	415 ± 40	70 ± 14*	31 ± 5	—	—	—
47	<i>S. flexneri</i> 2a/1798	CP	370 ± 35	72 ± 10*	39 ± 6	—	—	—
48	<i>S. flexneri</i> 6/1931	CP	325 ± 25	77 ± 12*	41 ± 8	8 ± 3 <sup>&amp;</sup>	2 ± 1 <sup>&amp;</sup>	—
49	<i>S. flexneri</i> 2a/1932	CP	315 ± 20	81 ± 15*	45 ± 7	—	—	—
50	<i>S. flexneri</i> 2a/1032	CP	350 ± 35	83 ± 15*	37 ± 6 <sup>#</sup>	—	—	—
51	<i>S. flexneri</i> 2a/1044	CP	355 ± 40	75 ± 13*	31 ± 5 <sup>#</sup>	—	—	—
52	<i>S. flexneri</i> 2a/1027	CP	375 ± 25	78 ± 12*	37 ± 5 <sup>#</sup>	—	—	—
53	<i>S. sonne</i> 1a/1036	CP	390 ± 40	71 ± 10*	43 ± 8 <sup>#</sup>	—	—	—
54	<i>S. flexneri</i> 2a/1024	CP	335 ± 20	79 ± 13*	35 ± 5 <sup>#</sup>	—	—	—

Примечание. М — музейные штаммы; CP — сплошной рост; «—» — отсутствие роста; \* $p < 0,05$  для критерия Крускала–Уоллиса по сравнению с концентрацией 100 мкг/мл в разведении 10<sup>-5</sup>; <sup>#</sup> $p < 0,05$  — с концентрацией 100 мкг/мл; <sup>&</sup> $p < 0,05$  — с концентрацией 100 мкг/мл и концентрацией 500 мкг/мл в разведении 10<sup>-5</sup>.

сформированы 2 группы: 1-я группа (70 пациентов) — на базисной терапии, 2-я группа (78 пациентов) — с применением комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов с активным веществом.

В ходе заключительного этапа исследования нами была проведена оценка эффективности различных схем антибактериальной терапии шигеллёзов по результатам клинических и лабораторных данных. Клиническими критериями эффек-

**Таблица 4.3.** Диаметр зон угнетения роста микробных клеток при различной концентрации субстанции в разведении  $10^{-4}$

№	Культура	Диаметр задержки роста культур, мм			
		контроль	концентрация субстанции, мкг/мл		
			100	500	1000
1	<i>S. flexneri</i> 2a/856(M)	0 ± 0,1	9 ± 0,1	13 ± 0,1*	18 ± 0,1**
2	<i>S. sonne</i> (M)	0	11 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
3	<i>S. dysenteriae</i> 1/1362(M)	0	8 ± 0,1	12 ± 0,1*	17 ± 0,1**
4	<i>S. flexneri</i> 2a/2966	0	9 ± 0,1	13 ± 0,1*	18 ± 0,1**
5	<i>S. sonne</i> 1a/3257	0	7 ± 0,1	11 ± 0,1*	18 ± 0,1**
6	<i>S. sonne</i> 1a/3255	0	8 ± 0,1	12 ± 0,1*	19 ± 0,1**
7	<i>S. sonne</i> 1a/3336	0	10 ± 0,1	14 ± 0,1*	17 ± 0,1**
8	<i>S. flexneri</i> 2a/2759	0	9 ± 0,1	13 ± 0,1*	20 ± 0,1**
9	<i>S. flexneri</i> 6/2765	0	7 ± 0,1	11 ± 0,1*	19 ± 0,1**
10	<i>S. flexneri</i> 2a/2535	0	9 ± 0,1	13 ± 0,1*	17 ± 0,1**
11	<i>S. flexneri</i> 2a/2538	0	8 ± 0,1	13 ± 0,1*	20 ± 0,1**
12	<i>S. flexneri</i> 2a/2507	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
13	<i>S. flexneri</i> 2a/2540	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
14	<i>S. flexneri</i> 2a/2531	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
15	<i>S. flexneri</i> 2a/2497	0	8 ± 0,1	15 ± 0,1*	18 ± 0,1**
16	<i>S. flexneri</i> 2a/2537	0	7 ± 0,1	12 ± 0,1*	17 ± 0,1**
17	<i>S. flexneri</i> 2a/2630	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
18	<i>S. flexneri</i> 2a/2389	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
19	<i>S. flexneri</i> 2a/2386	0	9 ± 0,1	13 ± 0,1*	18 ± 0,1**
20	<i>S. flexneri</i> 2a/2142	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	17 ± 0,1**
21	<i>S. flexneri</i> 2a/2134	0	9 ± 0,1	15 ± 0,1*	18 ± 0,1**
22	<i>S. flexneri</i> 2a/2133	0	7 ± 0,1	13 ± 0,1*	18 ± 0,1**
23	<i>S. flexneri</i> 2a/2130	0	10 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
24	<i>S. flexneri</i> 2a/682	0	10 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
25	<i>S. flexneri</i> 2a/817	0	8 ± 0,1	14 ± 0,1*	17 ± 0,1**
26	<i>S. flexneri</i> 2a/260	0	9 ± 0,1	13 ± 0,1*	19 ± 0,1**
27	<i>S. flexneri</i> 2a/256	0	8 ± 0,1	12 ± 0,1*	17 ± 0,1**
28	<i>S. flexneri</i> 2a/257	0	7 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
29	<i>S. flexneri</i> 2a/254	0	8 ± 0,1	12 ± 0,1*	19 ± 0,1**
30	<i>S. flexneri</i> 2a/486	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	17 ± 0,1**
31	<i>S. flexneri</i> 2a/2934	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
32	<i>S. flexneri</i> 2a/38	0	8 ± 0,1	13 ± 0,1*	18 ± 0,1**

Окончание табл. 4.3 см. на стр. 126.

№	Культура	Диаметр задержки роста культур, мм			
		контроль	концентрация субстанции, мкг/мл		
			100	500	1000
33	<i>S. flexneri</i> 2a/40	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
34	<i>S. flexneri</i> 2a/2702	0	8 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
35	<i>S. sonne</i> 1a/2661	0	8 ± 0,1	13 ± 0,1*	17 ± 0,1**
36	<i>S. flexneri</i> 2a/2845	0	9 ± 0,1	15 ± 0,1*	18 ± 0,1**
37	<i>S. flexneri</i> 2a/2792	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
38	<i>S. sonne</i> 1a/2548	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
39	<i>S. flexneri</i> 16/2543	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
40	<i>S. flexneri</i> 2a/2673	0	8 ± 0,1	13 ± 0,1*	17 ± 0,1**
41	<i>S. flexneri</i> 2a/2363	0	8 ± 0,1	13 ± 0,1*	17 ± 0,1**
42	<i>S. flexneri</i> 16/2076	0	7 ± 0,1	12 ± 0,1*	16 ± 0,1**
43	<i>S. flexneri</i> 16/2081	0	8 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
44	<i>S. flexneri</i> 16/1825	0	7 ± 0,1	12 ± 0,1*	16 ± 0,1**
45	<i>S. flexneri</i> 16/1786	0	8 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
46	<i>S. flexneri</i> 16/1793	0	8 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
47	<i>S. flexneri</i> 2a/1798	0	9 ± 0,1	15 ± 0,1*	19 ± 0,1**
48	<i>S. flexneri</i> 6/1931	0	10 ± 0,1	15 ± 0,1*	20 ± 0,1**
49	<i>S. flexneri</i> 2a/1932	0	9 ± 0,1	14 ± 0,1*	17 ± 0,1**
50	<i>S. flexneri</i> 2a/1032	0	9 ± 0,1	13 ± 0,1*	18 ± 0,1**
51	<i>S. flexneri</i> 2a/1044	0	8 ± 0,1	14 ± 0,1*	18 ± 0,1**
52	<i>S. flexneri</i> 2a/1027	0	8 ± 0,1	14 ± 0,1*	19 ± 0,1**
53	<i>S. sonne</i> 1a/1036	0	7 ± 0,1	12 ± 0,1*	16 ± 0,1**
54	<i>S. flexneri</i> 16/1024	0			

Примечание. \* $p < 0,01$  для критерия Крускала–Уоллиса по сравнению с концентрацией 100 мкг/мл в разведении  $10^{-5}$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с концентрацией 500 мкг/мл.

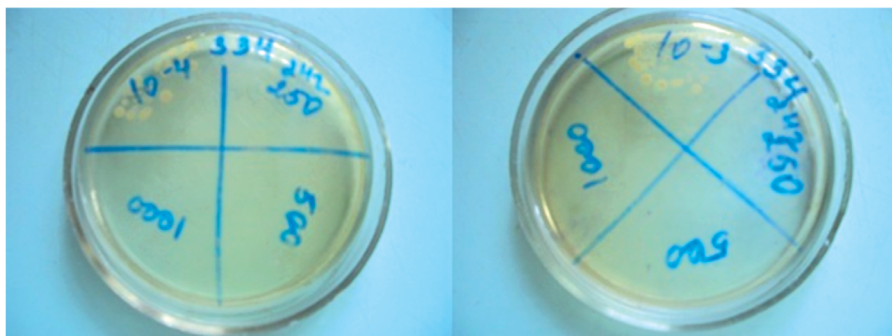


Рис. 4.2. Подавление роста шигелл при различной концентрации суперлимфа.

тивности лечения являлись исчезновение симптомов интоксикации, нормализация температуры, уменьшение болей в животе, прекращение диареи или уменьшение частоты стула и подтверждённая бактериологическими исследованиями элиминация возбудителя в периоде реконвалесценции.

При сравнительной клинической оценке эффективности различных методов лечения больных шигеллёзами с колитическим вариантом выявлены преимущества комплексной терапии, включающей сочетание традиционной терапии и иммуномодулирующего препарата — комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов суперлимф в свечах (по 1 свечке 2 раза в день, 5 дней). Это естественный комплекс иммунопептидов с молекулярной массой менее 40 000 Да, секретируемый лейкоцитами периферической крови свиньи, включающий ряд цитокинов, в том числе фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и трансформирующий фактор роста.

На заключительном этапе исследования проводилась оценка эффективности различных схем антибактериальной терапии шигеллёзов. Методом рандомизации были сформированы 4 группы больных бактериальной дизентерией. В 1-й группе (70 больных) в комплекс терапии был включен антибактериальный препарат местного действия из группы нитрофуранов — нифуроксазид (200 мг 4 раза в день 5 дней), во 2-й группе (71 больной) — антибиотик группы фторхинолонов — цiproфлоксацин (перорально по 500 мг 2 раза в день, после еды — 5 дней или внутривенно капельно по 100 мл — 2 мг/мл 2 раза в день), в 3-й группе (71 больной) — антибиотик группы аминогликозидов — амикацин (500 мг 2 раза в день внутримышечно 5 дней), в 4-й (70 больных) — цефалоспорины третьего поколения — цефиксим (400 мг 1 раз в сутки внутримышечно 5 дней). Во всех группах пациенты получали патогенетическую и симптоматическую терапию (диоктаэдрический смектит, глюкоалан, раствор Рингера, ацесоль, трисоль, раствор глюкозы 5–10%, мезим-форте, аскорутин, дротаверин, лечебные марганцевые клизмы № 5, поливитамины). С учётом доказанного неблагоприятного влияния приёма антибиотиков на биоценоз кишечника пациенты во всех группах с первого дня антибиотикотерапии получали пробиотические препараты. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, клиническому варианту, отягощённости преморбидного фона, гендерному признаку (**табл. 4.4**).

Согласно полученным нами данным, по большинству симптомов достоверные различия между группами отсутствовали. Вместе с тем продолжительность диареи была ниже в группе пациентов, получавших в качестве этиотропного средства нифуроксазид, что, по нашему мнению, связано с щадящим воздействием на биоценоз кишечника и меньшей частотой мальабсорбции. Закономерным представляется то, что у лиц, получавших нифуроксазид (1-я группа), отмечалось уменьшение болевого синдрома, сокращение продолжительности диареи, а также сроков госпитализации, в этих случаях различия недостоверны (**табл. 4.5**).

Препаратом выбора для деконтаминации тонкой кишки во многих исследованиях и рекомендациях стал рифаксимин, который показал хорошие результаты при лечении СРК. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 124 пациентам проведен 10-дневный курс рифаксими́на 400 мг 3 раза в день или



**Таблица 4.4.** Средний возраст, пол, клинический вариант и отягощённость преморбидного фона в группах сравнения

Признак	1-я группа (n = 70)	2-я группа (n = 71)	3-я группа (n = 71)	4-я группа (n = 70)
Возраст, лет	28,3 ± 3,6	30,1 ± 4,1*	27,6 ± 3,9*	29,2 ± 4,3*
Пол — м/ж, %	52,1/47,9	54,9/45,1*	51,8/48,2*	57,1/42,9*
Колитический вариант, %	62,9	67,6*	70,4*	64,3
Гастроэнтероколитический вариант, %	37,1	32,4*	29,6*	35,7*
Отягощённый преморбидный фон, %	30,0	32,4*	26,8*	32,9*

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой.

**Таблица 4.5.** Продолжительность основных симптомов ОКИ в группах сравнения, дни

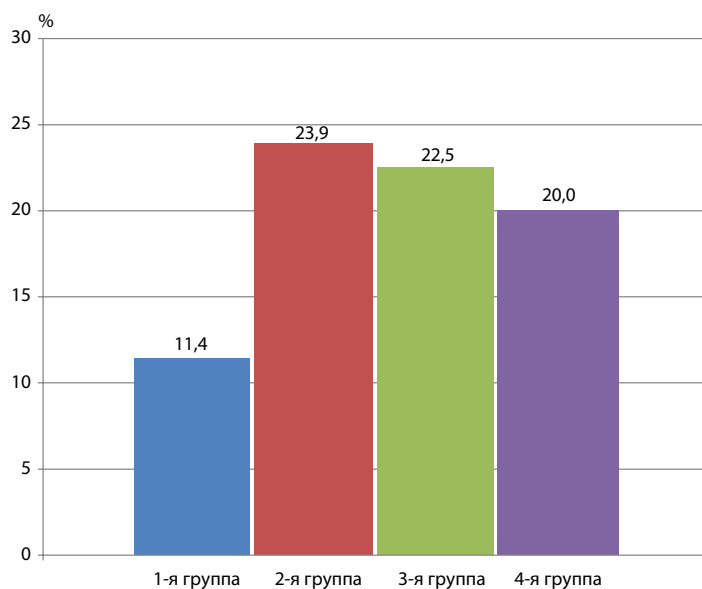
Симптом	1-я группа (n = 70)	2-я группа (n = 71)	3-я группа (n = 71)	4-я группа (n = 70)
Рвота	1,5 ± 0,83	1,9 ± 1,12*	1,7 ± 0,94*	1,2 ± 0,64*
Диарея	6,1 ± 1,9	10,8 ± 2,1*	11,3 ± 2,8*	9,2 ± 2,4*
Боли в животе	5,3 ± 1,8	7,4 ± 2,6*	7,6 ± 2,0*	6,1 ± 2,1*
Гипертермия	4,1 ± 1,8	3,3 ± 1,2*	3,9 ± 1,4*	3,1 ± 1,3*
Продолжительность госпитализации	9,8 ± 1,9	13,1 ± 2,1*	12,4 ± 1,8*	11,1 ± 1,9*

Примечание. \* $p > 0,05$  по сравнению с 1-й группой.

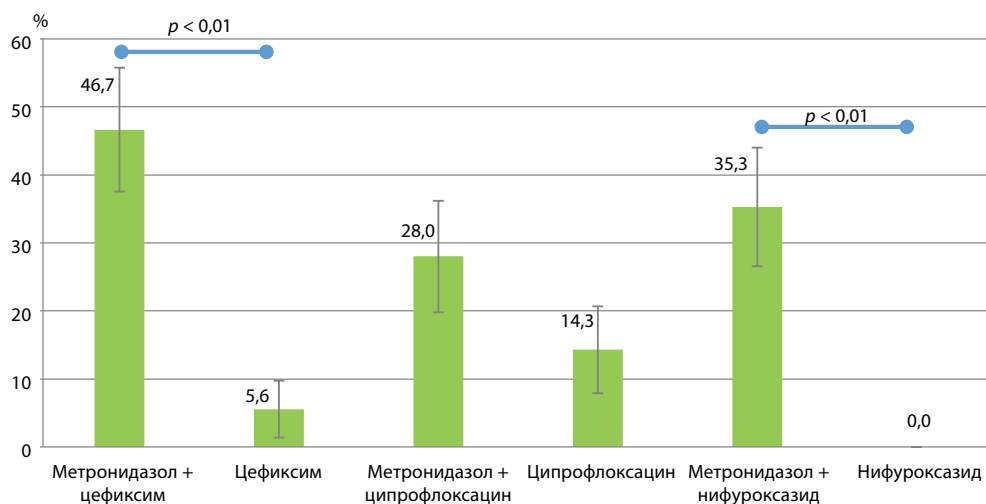
плацебо, рифаксимин статистически значимо уменьшал вздутие живота и флатуленцию [40].

У части пациентов всех групп сравнения к моменту выписки сохранялись расстройства стула и абдоминальные боли. Всего затяжная диарея продолжительностью больше 2 нед была отмечена у 53 (18,8%) больных (рис. 4.3).

Важно отметить, что в большинстве случаев затяжная диарея не сопровождалась бактериовыделением, т.е. речь шла о ПИ-расстройствах, причём в данном случае нами не было отмечено достоверных различий в группах сравнения (рис. 4.3). Таким образом, при сопоставимой динамике купирования симптомов в острый период шигеллёза среднетяжёлой степени у больных без отягощённого преморбидного фона в виде хронических гастроэнтерологических заболеваний и иммунодепрессивного состояния замена антибиотика местным кишечным антисептиком позволяет существенно снизить риск развития ПИ-осложнений. Таким образом, по результатам многочисленных исследований анализ эффективности лечения у наблюдавшихся больных позволяет считать, что вопросы этиотропной терапии при шигеллёзе и в настоящее время остаются актуальными [107, 153].



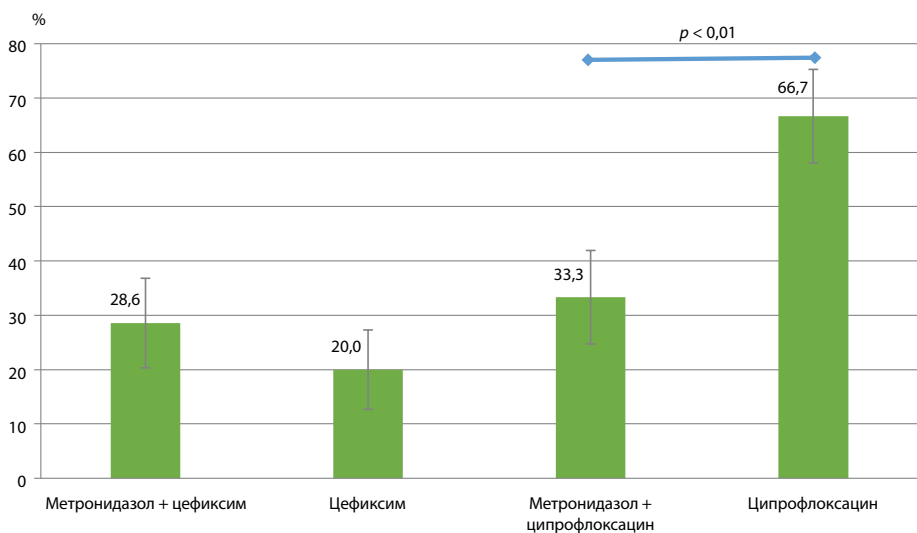
**Рис. 4.3.** Частота затяжной диареи и абдоминальных болей при шигеллёзе в группах сравнения.



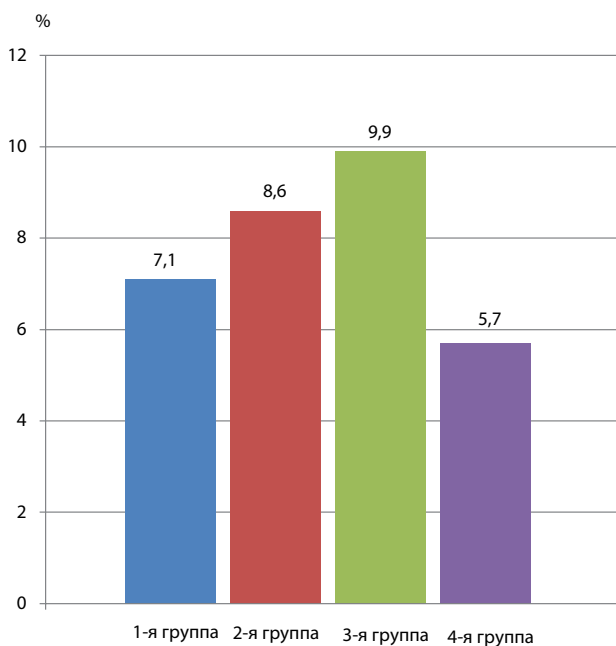
**Рис. 4.4.** Частота формирования бактериовыделения при различных схемах терапии при сочетанном течении дизентерии и хронической гастроэнтерологической патологии ( $n = 88$ ).

У пациентов с коморбидной хронической гастроэнтерологической патологией наиболее эффективно в терапии было назначение нифуроксазида, а применение в ранние сроки метронидазола в комплексной терапии неэффективно (**рис. 4.4**).

Назначение в комплексной терапии антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин, цефиксим, нифуроксазид) в комбинации с метронидазолом приводит к снижению в 2 раза частоты формирования бактериовыделения при шигеллёзах,



**Рис. 4.5.** Частота формирования бактериовыделения при различных схемах терапии при сочетанном течении дизентерии и инвазий ( $n = 56$ ).



**Рис. 4.6.** Частота бактериовыделения после окончания курса антибактериальной терапии шигеллёзов.

сочетанных с инвазиями (рис. 4.5, 4.6). Отсутствие эффекта от многих антибиотиков, нарастание по мере увеличения длительности терапии дисбактериоза и других побочных явлений приводит к затяжному течению заболевания и появлению штам-

мов, устойчивых к этим препаратам [53, 109]. Поэтому необходим поиск новых этиотропных средств и совершенствование патогенетического лечения.

Таким образом, можно предположить, что сохранение диарейного синдрома по окончании острого периода ОКИ в большей мере является следствием мальабсорбции и дисбактериоза кишечника, что было подтверждено нами при копрологическом исследовании. У 96,2% пациентов с затяжной диареей были обнаружены копрологические синдромы, чаще всего панкреатической недостаточности и коли-дистальный.

Согласно данным зарубежных исследователей, фторхинолоны и цефалоспорины достоверно увеличивают риск ассоциированной диареи с *Clostridium difficile* [140]. Широкое использование антибиотиков и химиотерапевтических препаратов при ОКИ имеет ещё один важный неблагоприятный эффект — оно способствует нарушению защитных механизмов кишечника, выраженному нарушению биоценоза. В настоящее время накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о негативной стороне действия на организм антибактериальных средств, используемых при лечении больных дизентерией. Продемонстрированы индуцированное антибиотикотерапией развитие дисбактериоза, угнетение иммуногенеза, задержка процессов репарации слизистой кишечника, развитие аллергических реакций, кишечных нарушений [69, 77, 123, 184]. Как правило, сохранение *S. flexneri* наблюдается у больных с выраженными нарушениями кишечной микрофлоры [56].

Кроме этого, нами в ходе реализации данного этапа исследования подтверждена роль неблагоприятного преморбидного фона в развитии затяжной диареи.

В данном случае нами показано, что риск повышается в 2 раза. Это обуславливает необходимость включения в терапию ОКИ препаратов, назначаемых при хронической патологии и коррекции дисбиотических нарушений в кишечнике.

Изменение нормальной микрофлоры кишечника ведёт к нарушениям колонизационной резистентности стенки кишки и способствует формированию на ней колоний условно-патогенных и патогенных возбудителей. Дисбактериоз кишечника утяжеляет течение дизентерии и затягивает ее проявления, пролонгируя симптомы диареи и интоксикации. В связи с этим неотъемлемой частью лечения больных с ОКИ является коррекция микрофлоры кишечника [100]. Следовательно, при лечении всё чаще применяют биологические бактериальные препараты — пробиотики, использование которых повышает эффективность этиотропного и патогенетического лечения [7]. Чрезвычайно важно понимать, что эффекты пробиотиков штамм-специфичны и должны быть проверены для каждого штамма в клинических исследованиях. Такие эффекты при диарее, прежде всего вирусной природы, подтверждены для *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus*, *L. casei* DN114 001 и *Saccharomyces cerevisiae*. Пероральное введение этих пробиотиков, по данным Всемирной организации гастроэнтерологов, основанным на нескольких метаанализах, сокращает продолжительность острого диарейного заболевания у детей примерно на 1 день [245]. К ятрогенным причинам патоморфоза шигеллёза относят применение препаратов, подавляющих моторику кишечника, например лоперамида. В этом случае наблюдаются затягивание и утяжеление инфекционного процесса, нарастание интоксикации в связи с тем,

что кишечная моторика является важным защитным механизмом, ограничивающим и препятствующим прикреплению и инвазии шигелл к эпителиальным клеткам [67]. Если рассматривать стратегию вирулентности шигелл с широких позиций, то нужно признать, что в неё входит не только инвазия в эпителиоцит, которая является последним шагом процесса инфекции, но и устойчивость к агрессивным факторам ЖКТ, конкуренция с микрофлорой хозяина и способность преодолевать неспецифические барьеры ЖКТ [116]. Не совсем ясно, каким образом шигеллы преодолевают антагонистическую активность нормальной микрофлоры кишечника. Не исключено, что преимущественно поражаются лица с уже нарушенным микробиоценозом или шигеллы находят на эпителии места, свободные от симбионтов, участвующих в обеспечении колонизационной резистентности слизистой кишечника [199].

Известно, что облигатные микроорганизмы оказывают антагонистическое влияние на развитие патогенной микробной флоры, антагонистами шигелл являются кишечная палочка, бифидобактерии, лактобактерии и ряд других. Проникая в кишечник человека, шигеллы подавляют его нормальную микрофлору, в результате чего нарушаются существующие микробные взаимоотношения и развивается дисбактериоз [100]. Это создает хорошие условия для размножения шигелл и развития воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки. В толстой кишке инфекционный процесс возникает несколько позже, но выражен в значительно большей степени из-за прекращения подавления инвазии панкреатическими ферментами, прогрессирующего межэпителиального покрова, снижения защитной функции макрофагов и их апоптоза [16].

Преимущественное поражение толстой кишки обусловлено более продолжительным нахождением в ней кишечного содержимого, токсинов и бактерий, создающих благоприятные условия для массивной инвазии возбудителя в колоноциты. Инвазия шигеллами слизистой оболочки толстой кишки приводит к поражению бокаловидных клеток, происходит их уменьшение, отторгаются эпителиальные клетки, что ведёт к образованию поверхностных микроэрозий [56].

При сохранении бактериовыделения нами назначались дизентерийный бактериофаг либо интестифаг, пробиотики, включая энтерол (*Saccharomyces boulardi*) курсом 7–10 дней. Энтерол (*Saccharomyces boulardii*) является природным пробиотиком с выраженными антибактериальными и антитоксическими свойствами в отношении широкого круга патогенов. Показаниями к применению сахаромиды являются острая и хроническая диарея, рецидивирующие колиты, вызванные *C. difficile*, профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи и диареи путешественников, лечение синдрома раздражённой кишки [80].

В условиях выявленной распространённой антибиотикорезистентности шигелл, даже в отношении выбора препаратов, используемых при базисной терапии, определены преимущества комплексной терапии, с дополнительным включением в неё иммуномодулирующего препарата суперлимф. СОР затяжной диареи и абдоминальных болей как проявлений ПИ-осложнений при применении лечебного комплекса с включением нифуроксазида, иммунотропного препарата и пробиотика при среднетяжёлой форме шигеллёза составило 48,6%.

Изучение основных клинических симптомов показало, что на фоне применения комплексного цитокинового препарата суперлимф достоверно снижается продолжительность всех клинических проявлений (табл. 4.6).

У 14% изолятов шигелл зарегистрирована резистентность к амикацину как препарату выбора в терапии шигеллёзов. Проведено изучение эффективности включения в сочетанную терапию комплексного цитокинового препарата суперлимф. Было установлено более быстрое купирование диареи ( $3,2 \pm 0,1$  дня), что достоверно меньше, чем в контрольной группе ( $4,4 \pm 0,1$  дня;  $p < 0,05$ ), лихорадки ( $2,4 \pm 0,1$  и  $3,4 \pm 0,3$  дня;  $p < 0,05$ ), бактериальной санации, что в конечном итоге привело к сокращению длительности госпитализации ( $7,2 \pm 0,2$  дня;  $p < 0,05$ ).

Установлено, что уровень ИЛ-1 снижается после проведённого лечения у всех больных, однако у пациентов 2-й группы уровень ИЛ-1 был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в 1-й группе, и не отличался от показателей здоровых лиц ( $15,8 \pm 1,04$ ;  $12,1 \pm 0,8$ ;  $11,1 \pm 1,1$  пг/мл соответственно). Показатели ИЛ-6 отражали положительную динамику снижения содержания изучаемого цитокина в обеих исследуемых группах после проведённого лечения. Причём уровень ИЛ-6 у больных во 2-й группе был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в 1-й группе, и приближался к показателям здоровых лиц ( $12,2 \pm 1,2$ ;  $17,4 \pm 1,1$ ;  $6,3 \pm 0,7$  пг/мл соответственно; рис. 4.7). Уровень ФНО- $\alpha$  после проведённого лечения у пациентов 2-й группы был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в 1-й группе, и не отличался от показателей здоровых лиц. Сравнительная оценка состояния цитокинового статуса у больных шигеллёзом на фоне применения базовой терапии (1-й группы) и комплексного цитокинового препарата (2-й группы) показала, что иммуномодулятор с активным

**Таблица 4.6.** Продолжительность клинических симптомов на фоне применения комплексного цитокинового препарата суперлимф

Клинические проявления	Сроки исчезновения признаков болезни, дни	
	1-я группа (базовая терапия; $n = 70$ )	2-я группа (с включением суперлимфа; $n = 78$ )
Температура	$3,4 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,1^*$
Диарея	$4,4 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1^*$
Боли в животе	$5,4 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,4$
Тенезмы	$3,4 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,1^*$
Спазм сигмовидной кишки	$6,6 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,2$
Общая слабость	$4,4 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,2$
Бактериологическая санация	$3,3 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,2^*$
Репаративные процессы в кишечнике	$7,0 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3^*$
Средний койко-день	$8,2 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,2^*$

*Примечание.* \* $p < 0,05$  для критерия Манна–Уитни — достоверность различий показателей по сравнению с 1-й группой.

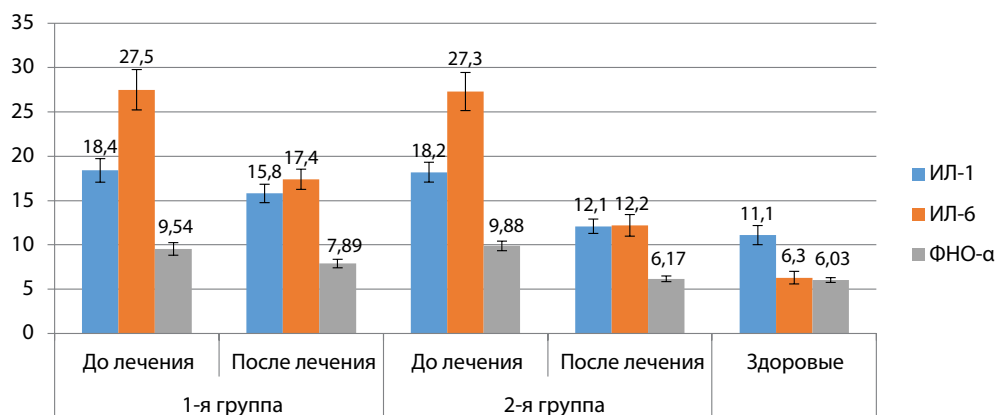


Рис. 4.7. Состояние цитокинового статуса у больных шигеллёзом на фоне применения базовой терапии (1-я группа) и комплексного цитокинового препарата суперлимф (2-я группа).

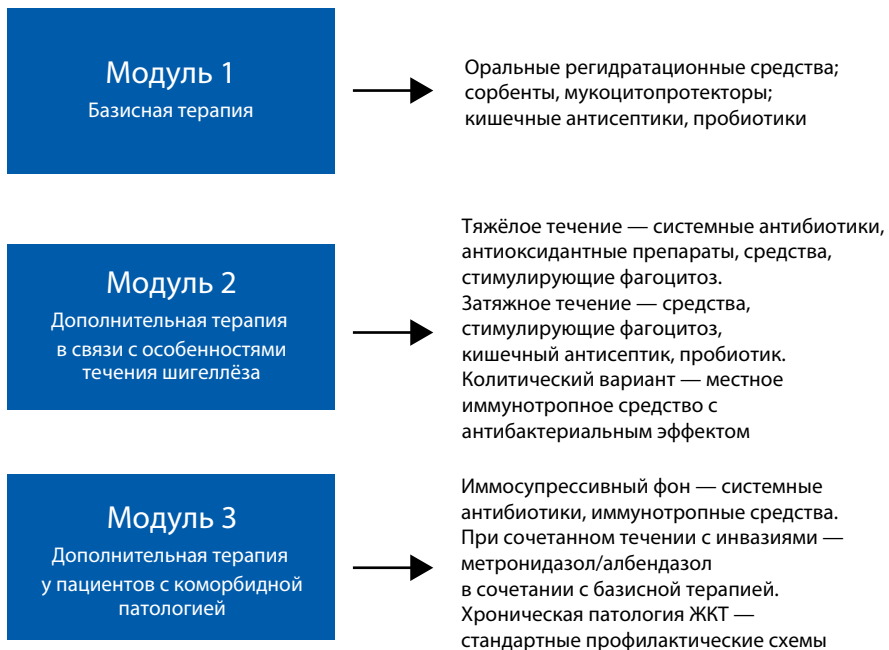
Таблица 4.7. Состояние Т-системы клеточного иммунитета у обследованных больных при лечении пептидным комплексом ( $n = 68$ )

Период обследования	L, мкм	Лимфоциты, %	CD3-клетки	CD4-клетки	CD8-клетки	CD4/CD8
Острый период	9871 ± 1094	22 ± 4**	44 ± 9**	18,1 ± 5,1*	26 ± 5,0	0,7 ± 0,2**
Период реконвалесценции	6871 ± 3764	22 ± 4**	48 ± 6**	20,8 ± 7,7	21,3 ± 0,6*	1,0 ± 0,1**
После лечения суперлимфом	8886 ± 247,4	28 ± 1,2**	64 ± 10	38,1 ± 21,4	26,8 ± 12	1,31 ± 1,4
Контрольная группа	7010 ± 1422	34 ± 0,7	69 ± 1,2	42,4 ± 6,6	28,0 ± 2,4	1,54 ± 0,02

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с группой контроля.

веществом суперлимф оказывает положительное влияние на остаточные клинические проявления шигеллёза, а также способствует нормализации показателей ИЛ.

Одновременно определялось влияние комплексного цитокинового препарата на Т-систему клеточного иммунитета (табл. 4.7). У обследованных больных шигеллёзом в остром периоде болезни отмечались выраженная лимфопения, снижение содержания CD3- и CD4-клеток. Существенно не отличалось от контрольной группы содержание CD8-клеток, а иммунорегуляторный индекс был меньше в 2 раза. В периоде реконвалесценции заметной тенденции к снижению Т-системы клеточного иммунитета не выявлено, т.е. сохранялись проявления вторичного иммунодефицита. После курса лечения комплексом цитокинов с суперлимфом существенно изменились лимфоциты, увеличилось содержание CD4-клеток, нормализовались показатели CD3- и CD8-клеток, иммунорегуляторный индекс не отличался от такового в контрольной группе, т.е. отмечалась стабилизация Т-системы иммунитета с незначительным дисбалансом.



**Рис. 4.8.** Алгоритм лечения шигеллёза с учетом клинического варианта, тяжести течения, сочетанного инфицирования и преморбидного фона.

На основе проведённых исследований был составлен алгоритм, который включает три блока и определяет персонализированный подход к пациенту. Полученные в ходе исследования данные позволили нам предложить алгоритм назначения терапии шигеллёза, учитывающий клинический вариант, тяжесть течения, преморбидный фон (**рис. 4.8**).

При составлении алгоритма мы исходили из модульного принципа — при лёгком и среднетяжёлом течении шигеллёза у пациентов с неотягощённым преморбидным фоном проводится базисная, патогенетическая и симптоматическая терапия (рис. 4.8; Модуль 1). В случае тяжёлого или затяжного течения шигеллёза дополнительно назначаются лекарственные средства из Модуля 2, а если имеет место отягощённый преморбидный фон, то лечение дифференцированно дополняется компонентами Модуля 3. Такой подход, по нашему опыту, предупреждает полипрагмазию, вместе с тем правильная оценка состояний, перечисленных в Модулях 2 и 3, строгое соблюдение рекомендаций обеспечивают адекватный подход к назначению антибактериальных, противопаразитарных и иммуностропных препаратов, что должно обеспечить полноценное выздоровление от шигеллёза и профилактику ПИ-патологии.

Вышеизложенное показывает необходимость усовершенствовать эпидемиологический надзор при шигеллёзах на проблемных территориях.



## Глава 5

### Оптимизация эпидемиологического надзора и контроля за шигеллёзами на неблагополучных территориях

---

В условиях сохранения социальной и медицинской значимости шигеллёзов на отдельных неблагополучных территориях в настоящее время встают задачи по совершенствованию управления эпидемическим процессом, которые рассматриваются в виде действия взаимосвязанных систем эпидемиологического надзора и контроля [90].

Эффективная система эпидемиологического надзора за шигеллёзами должна быть нацелена на объективную оценку ситуации. Поскольку клинические проявления шигеллёза отличаются значительным многообразием, а истинное число случаев почти в 10 раз превышает регистрируемую заболеваемость [221], к числу актуальных научных проблем, имеющих практическое значение, относится поиск надежных и быстро воспроизводимых методик лабораторного исследования для своевременного выявления эпидемических случаев [112]. Так, использование комплекса традиционных (бактериологического, серологического, ИФА) и современных (ПЦР) методов диагностики позволяет увеличить процент этиологической расшифровки диагноза в 2,5 раза — с 30,5 до 81,5% [52].

Информация, собираемая в ходе проведения эпидемиологического надзора, должна не только выявлять истинные уровни заболеваемости населения и распространённости шигеллёзов, но и работать на опережение возможного осложнения эпидемиологической ситуации. С этой целью эпидемиологический надзор должен владеть информацией о существующих рисках [89, 105]. Оценка риска основана на выявлении предпосылок и предвестников осложнения эпидемиологической ситуации, что позволяет своевременно провести необходимые профилактические мероприятия.

Научное обоснование тактики профилактических мероприятий, выделение территорий, групп, контингентов, времени, а также факторов риска проводится по результатам эпидемиологического надзора. В определённых климатогеографи-

ческих и социально-бытовых условиях на конкретных территориях, отличающихся эпидемическим неблагополучием или неустойчивостью ситуации по шигеллёзам, совершенствование системы эпидемиологического надзора приобретает первостепенное значение [61, 93, 104].

В этой связи эпидемиологический контроль (система профилактических мероприятий) за шигеллёзами, как и за другими антропонозными кишечными инфекциями, направлен на устранение путей и факторов передачи возбудителя. Система эпидемиологического контроля основана на выполнении санитарно-гигиенических мероприятий — коммунальном благоустройстве населённых пунктов, обеспечении населения доброкачественной водой, очистке канализационных систем и территорий проживания; соблюдении санитарно-гигиенического режима предприятиями общественного питания, улучшении качества и безопасности пищевых продуктов, повышении санитарной культуры населения [111].

Проблема ОКИ, в том числе шигеллёзов, в Республике Дагестан на современном этапе требует пристального внимания ввиду высокого уровня заболеваемости, обусловленного активностью фекально-орального механизма передачи возбудителей, реализуемого всеми возможными путями (водным, пищевым и контактно-бытовым), а также действием факторов риска, способствующих осложнению эпидемиологической ситуации.

В этой связи назрела необходимость в оптимизации действующих систем эпидемиологического надзора и контроля. Результаты проведённого исследования позволили дать объективную оценку эпидемиологической ситуации на территории республики, выявить этиологическую структуру заболеваемости населения, территории, группы и факторы риска.

Установление причин и условий формирования региональных особенностей эпидемического процесса шигеллёзов, прежде всего вспышечной заболеваемости, послужило основой для научного обоснования направлений дальнейшего совершенствования функциональной структуры и содержания эпидемиологического надзора за шигеллёзами с целью коррекции комплекса профилактических мероприятий и повышения их качества и эффективности.

Ведущими мероприятиями, направленными на профилактику ОКИ и шигеллёзов как типичного антропоноза, являются санитарно-гигиенические мероприятия. Между тем в существующих социально-экономических условиях развития региона имеются серьёзные ограничения в их реализации. Это в первую очередь касается обеспечения безопасного водоснабжения. Исследование показало, что, несмотря на имеющийся прогресс в этой области, в настоящее время доброкачественной водой обеспечено около 80% населения, проживающего в республике (табл. 5.1).

На протяжении ряда лет Республика Дагестан относится к территориям России с самой высокой долей проб питьевой воды из распределительной сети с превышением гигиенических нормативов по микробиологическим показателям (более 12–17%).

Особо остро стоит проблема водоснабжения в городских условиях, где сосредоточена значительная часть населения, в том числе детей, которые являются

**Таблица 5.1.** Доля населения Республики Дагестан, обеспеченная доброкачественной и условно доброкачественной питьевой водой, в 2011–2017 гг., %

Категории населения	Год						
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Все население	84,8	85,3	87	85,1	85,45	83,55	84,78
Городское население	–	–	–	–	89,55	87,35	94,52
Сельское население	–	–	–	–	80,33	80,44	76,78

**Таблица 5.2.** Доля водопроводов в Республике Дагестан, не отвечающих санитарно-гигиеническим требованиям

Причина	2011 г.		2012 г.		2013 г.		Темп прироста/ снижения в 2013 г. (к 2011 г.), %	
	всего, ед.	доля, %	всего, ед.	доля, %	всего, ед.	доля, %	по количеству	по доле
Отсутствие зон санитарной охраны	573	84,0	477	45,1	477	76,8	–96	7,2
Отсутствие необходимого комплекса очистных сооружений	207	30,3	171	26,9	165	26,5	–42	3,8
Отсутствие обеззараживающих установок	219	32,1	220	34,6	172	27,6	–47	4,5
<b>Всего</b>	<b>682</b>	<b>53,4</b>	<b>635</b>	<b>49,7</b>	<b>621</b>	<b>49,6</b>	<b>–61</b>	<b>–3,8</b>

группой риска по ОКИ и шигеллёзам. Обращает на себя внимание проблема безопасности не только поверхностных, но и подземных источников водоснабжения; доля таких источников, не отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям, в последние годы возрастает и достигает более 60%.

Кроме того, высок удельный вес водопроводов, расположенных в Республике Дагестан, не соответствующих требованиям санитарного законодательства не только из-за отсутствия организованных зон санитарной охраны, но и вследствие отсутствия очистных сооружений и обеззараживающих установок (табл. 5.2).

Эпидемиологический анализ вспышечной заболеваемости ОКИ и шигеллёзами показал, что большая часть вспышек связана с реализацией пищевого пути передачи возбудителя, в основном происходящей при употреблении пищи в местах общественного питания. Это свидетельствует о возможном наличии потенциальных источников инфекции (бактериовыделителей) среди лиц, связанных с приготовлением пищи. Несоблюдение температурного режима хранения продуктов питания, условий транспортировки и приготовления значительно повышают риски инфицирования населения. Действие пищевого и водного факторов риска усугубляется низкой санитарной грамотностью населения.

Таким образом, низкое качество мероприятий, направленных на разрыв механизма передачи возбудителя, свидетельствует о необходимости обязательного внедрения в комплекс и других групп профилактических мер, воздействующих на источник возбудителя инфекции, а также на восприимчивых лиц.

Современное клиническое течение шигеллёзов нередко сопровождается формированием длительного бактерионосительства. Это связано с рядом рассмотренных факторов, таких как неэффективные схемы лечения, в том числе из-за формирования лекарственной устойчивости возбудителя, наличия сопутствующей патологии и т.д. В этой связи представляются важными мероприятия, направленные на активное выявление стёртых и атипичных форм инфекции, а также длительного носительства среди лиц, относящихся к декретированным группам населения, прежде всего среди работников сферы общественного питания. Кроме того, необходим контроль за учётом, наблюдением, выпиской и соблюдением порядка допуска на работу реконвалесцентов.

Широкое распространение сопутствующей, в том числе инфекционной и паразитарной, патологии создаёт неблагоприятный преморбидный фон, изучению которого также было посвящено исследование. Показано, что на территории Республики Дагестан риск развития бактерионосительства чрезвычайно высок. Практически у каждого третьего заболевшего шигеллёзами выявлен такой неблагоприятный преморбидный фон.

При высоких уровнях формирования носительства шигелл, выявленных в нашем исследовании, в данных статистической отчетности на территории Республики Дагестан в последние годы не учтено ни одного носителя.

Что касается мероприятий, направленных на создание невосприимчивости населения, то они в условиях существующей эпидемиологической ситуации и неэффективности остальных профилактических мер выходят на первый план.

Организация и проведение вакцинации против шигеллёза Зонне, положительный её опыт в ряде регионов России, в том числе в Республике Дагестан, свидетельствуют о потенциальной эффективности данного мероприятия.

Иммунизация против шигеллёза Зонне в Республике Дагестан началась только в 2014 г. (табл. 5.3). За 3 года количество привитых увеличилось до 5459 человек, но данные объёмы при учёте высокой заболеваемости в регионе являются недостаточными для обеспечения невосприимчивости населения, даже из числа декретированных групп.

В условиях эпидемиологического неблагополучия вакцинация должна проводиться среди декретированных контингентов, а также среди лиц, подвергающихся риску заражения, например, находящихся в эпидемических очагах. Данное мероприятие приобретает особую актуальность в регионе на фоне нарастания эпидемиологической значимости шигеллёза Зонне. Так, на территории Самарской области специфическая профилактика активно используется среди восприимчивой прослойки населения в эпидемических очагах [86]. Вакциной «Шигеллвак» против дизентерии Зонне прививаются дети и взрослые из групп повышенного риска инфицирования (лица, занятые в сфере общественного питания, проживающие в условиях компактного проживания, выезжающие в оздоровительные лагеря и т.д.). Благодаря вакцинации

**Таблица 5.3.** Динамика охвата профилактическими прививками против шигеллёза Зонне (человек)

Территория	Год									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Россия	22 632	31 224	26 476	20 927	164 238	207 473	241 556	176 362	186 289	208 366
Республика Дагестан	–	–	–	–	–	–	–	61	100	5459

среди детей и персонала в период проведения летних оздоровительных кампаний среди пациентов и сотрудников закрытых учреждений психоневрологического профиля, а также пансионатов стационарного социального обслуживания лиц пожилого возраста не зарегистрировано ни одного случая заболевания [103].

В Ставропольском крае эффект применения вакцины «Шигеллвак» получен при купировании вспышек, предупреждении формирования вторичных очагов в организованных коллективах. На данной территории с 2008 г. проводится ежегодная иммунизация против дизентерии Зонне лиц из групп риска — работников молокоперерабатывающих предприятий, пищеблоков санаториев, лечебно-профилактических учреждений, детских организованных коллективов, в том числе летних оздоровительных учреждений, социального обеспечения населения [64]. Эффективная вакцина против *S. sonnei*, возможно, — единственное действенное средство, способное решить всё более актуальную проблему шигеллёзов и связанных с ними патологий ЖКТ [235]. В экспериментах на мышах показана эффективность живой ослабленной пероральной поливалентной вакцины по отношению к *S. sonnei* и *S. flexneri* [155].

Показала свою эффективность и вакцинация населения, проводимая на территориях Российской Федерации, подвергающихся воздействию неблагоприятных природно-климатических явлений (наводнения, паводки, подтопление территорий) [5]. Отечественными учёными разработаны препараты лактоглобулинов направленного иммунного ответа, в том числе коли-протейный, шигеллёзный, сальмонеллёзный, апробируются другие средства различного биологического действия [60, 68].

Таким образом, в общем виде эффективная система эпидемиологического контроля за шигеллёзами на неблагополучной территории в настоящее время складывается из целого ряда мероприятий (**рис. 5.1**).

Проведённое исследование позволило также разработать предложения по совершенствованию действующей системы эпидемиологического надзора. Наблюдаемый в последние годы полиэтиологичный характер вспышек свидетельствует о необходимости внедрения унифицированной системы эпидемиологического надзора за ОКИ.

С учётом функциональной структуры система эпидемиологического надзора за ОКИ на территории Республики Дагестан включает три подсистемы: информационно-аналитическую, диагностическую и управленческую (**рис. 5.2**).

Залогом эффективного функционирования системы эпидемиологического надзора за любой инфекцией является должное информационное обеспечение.



Рис. 5.1. Комплекс мероприятий по эпидемиологическому контролю за шигеллёзами на неблагополучной территории.

В надзоре за ОКИ, равно как и за шигеллёзами, необходимо обеспечить сбор, хранение и обмен информацией об объёме всех проводимых мероприятий с целью оценки их качества и эффективности.

Кроме того, информационное обеспечение надзора предусматривает организацию и проведение медико-социального и эпидемиологического мониторинга. В задачи эпидемиологического надзора также входят мониторинг за учётом и регистрацией ОКИ, бактерионосителей из числа реконвалесцентов; лабораторный мониторинг, предусматривающий мониторинг возбудителей в материале от больных и реконвалесцентов, в объектах окружающей среды (вода, пища, смывы), а также мониторинг свойств выделенных возбудителей (антибиотикорезистентность, фено- и генотипическая изменчивость); клинический мониторинг течения и исходов заболеваний.

Основной задачей системы эпидемиологического надзора за ОКИ должна стать предэпидемическая диагностика, т.е. распознавание предпосылок осложнения



Рис. 5.2. Система эпидемиологического надзора за ОКИ.

ситуации и предвестников, — признаков начавшейся активизации эпидемического процесса.

Решение перечисленных задач, направленных на снижение заболеваемости ОКИ, возможно только при координации усилий работы местных органов власти, санитарно-эпидемиологических и лечебных учреждений. В этой связи разрабатываются соответствующие региональные профилактические программы. Для обеспечения действенности данных программ необходимо при их разработке исходить из существующих социально-экономических, в том числе ресурсных, условий.

Так, в Программе, утверждённой постановлением Правительства Республики Дагестан от 22.12.2014 № 662 «Развитие здравоохранения в Республике Дагестан на 2015–2020 годы», для своевременного выявления ОКИ в Республике Дагестан на перспективу предусмотрено проведение мероприятий по укреплению материально-технической базы функционирующих бактериологических лабораторий медицинских организаций. Необходимо продолжать мероприятия по оснащению лабораторий современным лабораторным оборудованием. В целях обеспечения доступности бактериологической диагностики больным с инфекционной и неинфекционной патологией необходимо развёртывание бактериологических лабораторий в 15 лечебно-профилактических учреждениях республики с использованием

сборно-щитовых помещений под лабораторную базу. Оснащение бактериологических лабораторий современным лабораторным оборудованием и диагностикумами позволит улучшить качество проводимых бактериологических исследований, изучать антибиотикорезистентность выявляемых микроорганизмов, осуществлять мониторинг за бактериальной резистентностью микроорганизмов. Изучение антибиотикорезистентности возбудителей, а также оценка эффективности терапии будет способствовать улучшению качества проводимого лечения, снижению рисков формирования осложнений, в том числе в виде бактерионосительства.

С целью совершенствования системы эпидемиологического надзора и эффективного проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий необходимо углублённое изучение региональных особенностей развития эпидемического процесса во времени и пространстве, причин возникновения вспышечной заболеваемости, влияния иммунизации на заболеваемость населения и т.д.

В Программе предусмотрены основные мероприятия по профилактике инфекционных заболеваний, включая ОКИ и шигеллёзы. Программа включает организацию иммунопрофилактики путём приобретения вакцин для проведения иммунизации населения по эпидемиологическим показаниям за счёт федерального и регионального бюджетов, внедрения программы для персонифицированного учёта и планирования профилактических прививок, создания единой электронной сети по учёту и планированию профилактических прививок, обеспечения населения сертификатами профилактических прививок, а также обучения специалистов по ведению регистров учёта управляемых инфекций, учёту и планированию профилактических прививок. Изменение эпидемиологических особенностей шигеллёзов, включая активность различных путей передачи возбудителя, приводит к осознанию необходимости смены тактики проведения мероприятий в отношении их. Наряду с традиционно проводимыми мероприятиями, направленными на разрыв фекально-орального механизма передачи возбудителя, на некоторых территориях Российской Федерации применяется вакцинопрофилактика против дизентерии Зонне [61]. Многие патогенные свойства шигелл кодируются так называемой большой плазмидой вирулентности (*ipaB*), конкретно в её *ipa-mxi-spa*. *IpаВ* вовлечена в систему секреции типа III (Т3SS), управляет секрецией факторов вирулентности и адгезии шигелл к клеткам кишечного эпителия. Кроме этого, она стимулирует потерю электролитов, разрушает фагосомы и вызывает апоптоз или некроз иммунцитов. *IpаВ* может стать потенциальным антигеном для разработки вакцины против шигеллёза [246].

Результаты проведённого исследования показали, что в условиях внедрения региональной иммунизации против шигеллёза и изменения параметров эпидемического процесса данной инфекции под влиянием факторов риска в настоящее время является актуальным внесение дополнений в действующую систему эпидемиологического надзора за шигеллёзами с целью его оптимизации. Эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями предполагает диагностическую оценку эпидемиологической ситуации и разработку на этой основе эффективных приёмов управления эпидемическим процессом [61]. От готовности информационного обеспечения надзора зависит эффективность всей системы управления эпидемическим процессом, цель которой на современном этапе заключается в сни-



жении заболеваемости до спорадического уровня и уменьшении числа тяжёлых, затяжных форм инфекции.

Основными задачами управленческой подсистемы эпидемиологического надзора и контроля за шигеллёзами являются:

- совершенствование нормативно-правовой базы и информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора;
- совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий;
- поиск и внедрение современных научных разработок;
- оптимизация тактики иммунопрофилактики, фагирования на основе оценки её эффективности в период вспышечной заболеваемости и др.

Масштабность также меняет эпидемический процесс, влияя на все его компоненты. Все пять основных аспектов глобализации (экономический, экологический, политический, демографический и технологический) взаимосвязаны между собой и влияют как на распространённость инфекционных болезней, так и на возможность их предотвращения, контроля и лечения [20].

Эти факторы могут привести к активизации эпидемического процесса, повышению восприимчивости организма к возбудителям ОКИ, распространению ведущих путей его передачи. Изучение влияния отдельных медико-социальных факторов (медико-социальный мониторинг) на активность эпидемического процесса ОКИ позволит улучшить информационное обеспечение эпидемиологического надзора, реализовать качественную эпидемиологическую диагностику, своевременное принятие управленческих решений, что приведёт к разработке мероприятий для снижения заболеваемости ОКИ в целом и шигеллёзами в частности.

На основании результатов эпидемиологического, медико-социального мониторингов проводится эпидемиологический анализ с постановкой эпидемиологического диагноза и принимаются управленческие решения по реализации комплекса мероприятий по иммунопрофилактике ОКИ.

Результаты исследования показали, что в условиях региональной иммунизации и фагирования населения республики назрела необходимость оптимизации системы эпидемиологического надзора за ОКИ, предполагающая дополнение информационного блока эпидемиологического надзора мониторингом эффективности иммунопрофилактики.

Оптимизация системы эпидемиологического надзора за ОКИ (шигеллёзами) в части введения дополнительных потоков информации в мониторинги проявлений эпидемического процесса позволит снизить риски распространения кишечных инфекций. Кроме того, внедрение в практику здравоохранения усовершенствованной системы эпидемиологического надзора за ОКИ, в том числе шигеллёзами, с её информационной, диагностической и управленческой подсистемами обеспечит эффективный контроль за данной группой инфекций и будет способствовать своевременному принятию комплекса управленческих решений по предупреждению возникновения вспышек. Таким образом, современная ситуация требует дальнейшего совершенствования региональных систем эпидемиологического надзора и контроля, основанного на понимании закономерностей возникновения и развития эпидемического процесса шигеллёзов.

## Заключение

---

На фоне тенденции к снижению заболеваемости в мире ежегодно регистрируется 100–200 млн случаев шигеллёза, более 1 млн заболевших умирает [113]. Аналогичная тенденция к росту заболеваемости шигеллёзами наблюдается в Республике Дагестан. Особой медицинской и социально-экономической значимостью в регионе характеризуются шигеллёзы, удельный вес которых среди ОКИ установленной этиологии достигает 27%, а уровень регистрируемой заболеваемости превышает среднеголетние показатели по Российской Федерации более чем в 3 раза, составляя 50 случаев на 100 тыс. населения.

По данным Е.А. Черепановой, доля вспышечной заболеваемости шигеллёзом в 2005–2017 гг. в России колебалась в пределах от 2,5 до 10%. Максимальное число вспышек наблюдалось среди организованных дошкольников (28%), в общеобразовательных организациях (13%), а также среди взрослого неорганизованного населения (22%), с которым было связано максимальное число случаев (37%) [104]. К современным эпидемиологическим особенностям шигеллёзов в Республике Дагестан с высокой активностью эпидемического процесса относится наличие вспышечной заболеваемости, регистрируемой преимущественно среди городского населения (более 70% регистрируемых случаев), что обусловлено действием социальных, природных и биологических факторов риска, а также реализацией пищевого, водного и контактно-бытового путей передачи возбудителей.

В этиологической структуре шигеллёзов на территории Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, преобладает *S. flexneri* [45, 198]. По данным статистической отчетности, в России в 2005–2017 гг. среди лабораторно подтверждённых случаев шигеллёза 53% приходилось на *S. flexneri*, 44% — на *S. sonnei*, 3% — на прочие редко встречаемые возбудители [104]. По данным других авторов, на разных территориях наблюдается различная этиологическая структура дизентерии [146, 159, 225]. По нашим данным, факторами, способствующими развитию крупной водной вспышки в 2016 г. в Махачкале с числом заболевших 2927 человек, явились смена доминирующего вида возбудителя *S. flexneri* на *S. sonnei*; нарастание доли полирезистентных к антибиотикам штаммов *S. flexneri* 2а и *S. flexneri* 6 до 65%, а также формирование на территории Северного Кавказа уникального генотипа *S. sonnei*, обладающего высоким эпидемическим потенциалом.

Течение шигеллёза особенно неблагоприятно у больных с отягощённым преморбидным фоном, нередко он сопровождается другими бактериальными инфекциями с вовлечением иных систем — респираторной, нервной, мочевой [5]. У наблюдаемых нами пациентов с коморбидной патологией (хроническими заболеваниями ЖКТ и аутоиммунной патологией, а также сопутствующими бактериальными кишечными инфекциями), в клинических проявлениях шигеллёзов Зонне и Флекснера нами установлено более тяжёлое течение заболеваний с длительным сохранением диарейного синдрома и гипертермии, особенно при колитическом варианте. В условиях вспышки тяжёлые формы шигеллёза Зонне регистрируются реже (7,1%), чем при спорадической заболеваемости (24,0%).

При изучении иммунного статуса больных дизентерией в период разгара заболевания выявляются снижение абсолютного количества циркулирующих Т-лимфоцитов с дисбалансом их субпопуляционного состава, повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов за счёт наиболее токсичных средних и низкомолекулярных комплексов [181], а также выраженное снижение показателей Т-клеточного иммунитета и иммунорегуляторного индекса, фагоцитарной активности нейтрофилов, существенное повышение иммуноглобулинов классов А и G на протяжении всего заболевания [241]. У больных, у которых дизентерия протекала с осложнениями, имелись достоверно более выраженные изменения АОС, их нормализация не происходила к периоду ранней реконвалесценции [37]. Результаты наших исследований показали, что в острой стадии шигеллёзов отмечаются снижение количества CD3- и CD4-лимфоцитов, инверсия ТДК, повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, а также концентрации SS-групп в сравнении с SH-группами и сывороточных цитокинов. Маркерами сохранения воспалительной реакции, увеличивающими риск развития гастроинтестинальных ПИ-расстройств, являются повышенные уровни ИЛ-6 и сниженные показатели ФАЛ и ФЧ, превышение концентрации SS-групп над SH-группами и инверсия ТДК. Динамика провоспалительных цитокинов может иметь определённое прогностическое значение при шигеллёзе [59]. В результате действия полисахаридного компонента ЛПС высвобождается колониестимулирующий фактор, и макрофаги секретируют медиаторы воспаления — провоспалительные ИЛ — ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$ , концентрация которых уже в первые часы заболевания значительно возрастает, при этом степень увеличения продукции цитокинов зависит от периода и тяжести течения болезни, максимально повышаясь при тяжёлом течении заболевания с сопутствующей патологией [88, 96].

Прогностическими критериями риска развития ПИ-патологии являются наличие неблагоприятного преморбидного фона, сопутствующей кишечной патологии, обсеменённость паразитами — всё это приводит к тяжёлому течению шигеллёза и развитию постдизентерийной патологии.

Представляется перспективным использование препаратов, направленных, с одной стороны, на подавление роста патогенных микроорганизмов, с другой — на регуляцию иммунных процессов [43]. В условиях выявленной нами распространённой антибиотикорезистентности шигелл к препаратам, используемым для базисной терапии (до 14% резистентных к амикацину штаммов), определены преимущества

комплексной терапии с включением в неё иммуномодулятора с активным веществом суперлимфа и антимикробного препарата нифуроксазид. Назначение в комплексной терапии антибактериальных препаратов (ципрофлоксацин, нифуроксазид, цефиксим) в комбинации с метронидазолом позволяет уменьшить вероятность развития длительного бактериовыделения при шигеллёзах, сочетанных с инвазиями.

По мнению исследователей из Москвы, Свердловской области, Краснодарского края, вакцина «Шигеллвак» демонстрирует высокий профиль иммуногенности у взрослого населения, а иммунопрофилактика декретированных лиц оказывает влияние на активность эпидемического процесса в масштабах регионов [71]. По республиканским данным, нами научно обоснована необходимость оптимизации эпидемиологического контроля, заключающаяся в реализации профилактических (противоэпидемических) мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, включая организацию специфической профилактики шигеллёза, расширение опыта региональной иммунизации населения с использованием вакцины «Шигеллвак», а также экстренного применения бактериофагов.

Для повышения эффективности терапии шигеллёзов и совершенствования эпидемиологического надзора и контроля в Республике Дагестан целесообразно проведение постоянного мониторинга свойств циркулирующих штаммов возбудителей, в том числе с определением их чувствительности к антибиотикам.

В комплекс базисной, патогенетической и симптоматической терапии шигеллёза у конкретного пациента необходимо включать дополнительные лекарственные средства с учётом преморбидного фона: при наличии хронической гастроэнтерологической патологии — схемы профилактики обострений, при иммуносупрессии на фоне аутоиммунных заболеваний, персистирующих инфекций — иммуностропные средства, при сочетанной паразитарной инвазии — противопаразитарные препараты.

В условиях внедрения региональных программ иммунизации населения против шигеллёзов, а также широкого использования фагирования рекомендовано дополнить эпидемиологический надзор оценкой эффективности данных мероприятий, а также медико-социальным мониторингом.

## Литература

---

1. Аведова Т.А. Мультифункциональность иммуномодулятора Суперлимф (комплекс природных цитокинов): прямые противобактериальные эффект *in vitro*: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. 108 с.
2. Алжанбекова И.Г. Ситуация по заболеваемости ОКИ в Дагестане остается напряжённой // Общество – здравоохранение. РИА «Дагестан», 27.12 2014. URL: [https://riadagestan.ru/news/health/situatsiya\\_po\\_zabolevaemosti\\_oki\\_v\\_dagestane\\_ostaetsya\\_napryazhennoy/](https://riadagestan.ru/news/health/situatsiya_po_zabolevaemosti_oki_v_dagestane_ostaetsya_napryazhennoy/) (дата обращения: 29.03.2023).
3. Амирова Д.М. Состояние неспецифической резистентности и цитокинового статуса у больных острой бактериальной дизентерией, совершенствование терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Махачкала; 2010. 23 с.
4. Андреев Д.Н., Самсонов А.А. Функциональная диспепсия и инфекция *Helicobacter pylori*: насколько очевидна взаимосвязь? // Фарматека. 2015. № 2. С. 21–25.
5. Апарин П.Г. Полисахаридные вакцины против бактериальных кишечных инфекций: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. С. 14.
6. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: учеб. пособие. М.; 2011. 56 с.
7. Арчакова Е.Г. Совершенствование методов контроля специфической активности пробиотиков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2004. 24 с.
8. Атауллаханов Р.И., Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Особенности патогенеза, диагностики и лечения // РМЖ. 2009. № 2. С. 66.
9. Ахмедов Д.Р. Острые кишечные инфекции. Шигеллёзы // Сборник научных трудов. Махачкала; 1997. 208 с.
10. Бактериальные болезни: учебное пособие / под ред. Н.Д. Ющука. М.; 2014. 976 с.
11. Баснакян И.А., Бондаренко В.М., Мельникова В.А. Стрессор-индуцибельные бактериальные белки и вирулентность // Микробиология. 2001. № 5. С. 101–108.
12. Белая О.Ф., Гюлазян Н.М., Мартынова Н.Н. Клиническое, диагностическое и прогностическое значение выявления маркера Шига-токсина у больных острыми кишечными инфекционными заболеваниями // Инфекционная клиническая больница. 2002. № 2. С. 11–15.
13. Бельмер С.В., Акопян А.Н., Ардатская М.Д. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника // Вопросы детской диетологии. 2014. Т. 12, № 5. С. 3–9.
14. Беляев Д.Л., Долгина Е.Н., Бабаянц А.А. Участие хронических микст-инфекций с вирусами группы герпеса в формировании тяжёлого синдрома смешанных инфекций микробно-вирусной этиологии // Российский аллергологический журнал. 2008. № 1, п. 1. С. 41–42.

15. Богвилене Я.А. Клинико-иммунологическая характеристика и нарушения метаболизма лимфоцитов крови у детей с шигеллёзом и сальмонеллезом: дис. ... канд. мед. наук. Красноярск; 2004. С. 13.
16. Бондаренко В.М. «Острова» патогенности бактерий // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 4. С. 67–74.
17. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. М.; Тверь; 2007. 62 с.
18. Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Корита Т.В. и др. Эпидемиологическое маркирование шигелл в анализе заболеваемости дизентерией Зонне в Хабаровском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2013. № 23. С. 36–45.
19. Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И. и др. Эпидемиология: в 2 т.: учебник. М.; 2013. Т. 1.
20. Бухарин О.В., Бондаренко В.М., Малеев В.В. Шигеллы и шигеллёзы. Екатеринбург; 2003. 180 с.
21. Ватутина О.В., Бутова С.В., Соколова Л.В. и др. Энтеросорбент-фильтрум в лечении острой дизентерии Флекснера // Лечебное дело. 2006. № 4. С. 32–36.
22. Голубев А.О. Клинико-иммунологические особенности сочетанных сальмонеллезом у детей и иммунотерапия постинфекционного бактерионосительства: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013. 24 с.
23. Горбачева Е.В. Роль фенотипа ацетилирования в клиническом течении острой дизентерии у детей и оптимизации проводимой фармакотерапии: дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск; 2004. 28 с.
24. Горелов А.В. Энтеросорбенты в лечении ротавирусной инфекции у детей // Российский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 1. С. 48–49.
25. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году». М.; 2013. 176 с.
26. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». М.; 2015. 200 с.
27. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2016 г.». М.; 2017. 220 с.
28. Григорович М.С., Вычужганина Е.Ю. Клиническая и лабораторная характеристика шигеллёзной инфекции у детей // Вопросы практической педиатрии. 2011. № 2. С. 71–73.
29. Диарея. Информационный бюллетень. ВОЗ № 330. Апрель 2013 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/> (дата обращения: 05.12.2015).
30. Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Танасова А.Н. и др. Герпес-вирусная инфекция: клиническое значение и принципы терапии // РМЖ. 2004. № 7. С. 459.
31. Дьяченко А.Г., Липовская В.В., Дьяченко П.А. Особенности иммунного ответа при острых кишечных инфекциях, вызванных патогенными энтеробактериями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 5. С. 108–113.
32. Егорова Т.Н., Бондаренко В.М., Зверев Д.В. и др. Роль бактериальных токсинов в патогенезе гемолитико-уремического синдрома, вызываемого энтерогеморрагическими эшерихиями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 1. С. 82–90.
33. Ершов В.И. Иммуно-эпидемиологическое изучение вакцины ШИГЕЛЛВАК: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
34. Железнякова Г.Ф., Волохова О.В. *Salmonella enteritica* и система цитокинов хозяина // Эпидемиология и иммунобиология. 2009. № 5. С. 98–104.
35. Иванов А.С. Фармакодинамическая оптимизация антибактериальной терапии шигеллёзов: дис. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2004.

36. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей. СПб.; 2006. 96 с.
37. Каблахова Ю.О. Состояние свободнорадикальных процессов при острых кишечных инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10. Нальчик; 2005. 22 с.
38. Карцев А.Д. Цикличность и прогнозирование заболеваемости шигеллёзами в России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000. № 1. С. 57–60.
39. Кессаева И.К., Калоева З.Д., Голубева М.В. Сравнительная эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций на отдельных территориях Северо-Кавказского федерального округа // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-1. С. 3.
40. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.; 2008. 552 с.
41. Клинические рекомендации «Шигеллёз у взрослых». Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по инфекционным болезням Минздрава России на заседании 8 октября 2014 года. URL: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Shigelles\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Shigelles_adult.pdf) (дата обращения: 21.05.2015).
42. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов: учебное пособие. М.; 2000.
43. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф. Иммуномодулятор с прямым противомикробным действием // Вестник РГМУ. 2003. № 4. С. 28–33.
44. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф. и др. Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) *in vitro* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005. № 1. С. 57–60.
45. Кожухова Е.А., Иващенко В.Д. Возможности и проблемы верификации шигеллёза и сальмонеллеза при острых диареях у взрослых // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 2. С. 137–142.
46. Латкин А.Т. Иммуномагнитная сепарация с последующей АТФ-метрией в экспресс-индикации шигелл Зонне: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005. С. 25.
47. Лаура А., Коста Д., Бадави А. и др. Нутригенетика и модуляция окислительного стресса // Питание и метаболизм. 2012. Т. 60, Прил. 3. С. 27–36.
48. Либерова Р.Н., Бондаренко А.П., Иванова С.Е. и др. Зимняя водная вспышка дизентерии Зонне в северном поселке // Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее. СПб.; 2001. С. 183–184.
49. Лобзин Ю.А. Руководство по инфекционным болезням. СПб.; 2000. С. 45–59.
50. Маалел Т. Клинико-иммунологическая характеристика шигеллёза у детей раннего возраста и эффективность иммунокорректирующей терапии: дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2003. С. 27.
51. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. и др. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV // Русский медицинский журнал. 2017. № 10. С. 718–722.
52. Малеев В.В., Горелов А.В., Усенко Д.В. и др. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 1. С. 4–8.
53. Малеев В.В., Иванов А.С., Страчунский Л.С. Резистентность и шигелл и современные возможности антибактериальной терапии шигеллёзов // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7, № 4. С. 350–368.
54. Малов В.А., Горобченко Н.А. Шигеллёзы (дизентерия) // Лечащий врач. 2003. № 5. С. 10–15.
55. Малов В.А., Малова Е.Я. Инфекционные болезни с курсом ВИЧ-инфекции и эпидемиологии. М.; 2010. 316 с.

56. Малый В.П., Волобуева О.В., Лядова Т.И. Шигеллёз // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2008. № 15. С. 150–167.
57. Малявко В.А. Сравнительная эпидемиологическая оценка заболеваемости вирусным гепатитом А, шигеллёзами Флекснера и Зонне в Республике Карелия: автореф. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005. С. 14.
58. Маржохова М.Ю. Некоторые патогенетические аспекты состояния иммунитета, свободно-радикальных процессов и синдрома интоксикации у больных острыми кишечными инфекциями: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. С. 43.
59. Мартынова Н.Н. Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительного ИЛ-10 у больных сальмонеллезом и острым шигеллёзом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 24 с.
60. Мескина Е.Р. Оптимизация тактики применения иммунобиологических препаратов в лечении острых кишечных инфекций у детей: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2013. 341 с.
61. Миндлина А.А. Эпидемиологические особенности антропонозных инфекций различной степени управляемости и научное обоснование оптимизации надзора на современном этапе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2014. С. 23–24.
62. Муртазина Г.Х. Клинико-лабораторное и экспериментальное обоснование применения селимакцида при сальмонеллезе и шигеллёзе: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2004. С. 17.
63. Нагоев Б.С., Бжахова Ф.К. Состояние свободнорадикального перекисного окисления липидов у больных сифилисом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 2. С. 54–56.
64. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю. Бактериальная дизентерия. Нальчик; 2003. 151 с.
65. Надирбекова Р.А. Клинико-лабораторная характеристика дизентерии у детей // Молодой ученый. 2014. № 16. С. 121–123.
66. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В. и др. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей // Лечащий врач. 2009. № 7. С. 78–80.
67. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Тихонова О.Н. и др. Рациональная этиотропная терапия ОКИ бактериальной и вирусной этиологии у детей на современном этапе // Доктор РУ. 2007. № 2. С. 5–12.
68. Новокшенов А.А., Учайкин В.Ф., Соколова Н.В. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Лечащий врач. 2010. № 1. URL: [www.lvrach.ru/2010/01/11755040](http://www.lvrach.ru/2010/01/11755040).
69. Норман Л.Л. Изменение вирулентности и выживаемости шигелл в присутствии антибактериальных препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005. 26 с.
70. Ныркова О.И. Клинические и патобиохимические особенности интоксикационного синдрома при дизентерии у детей и тактика терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005. 22 с.
71. Осипова С.Н., Романенко В.В., Юровских А.И. и др. Иммунизация против шигеллёза Зонне эпидемиологически значимых групп населения в Свердловской области и влияние ее на эпидемиологический процесс // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2, № 1–2. С. 47–48.
72. Парфенов А.И. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: вопросы лечения и профилактики // Consilium medicum. 2001. № 6. С. 298–300.
73. Печеник А.С., Брусина Е.Б., Дроздова О.М. Эпидемиологические аспекты заболеваемости острыми кишечными инфекциями в городе Кемерово на современном этапе // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2, № 1–2. С. 48–49.



74. Плетнева Н.Г., Лещенко В.И. Диагностические возможности копрограммы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. Т. 8, № 6. С. 26–30.
75. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.; 2003. 664 с.
76. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. М.; 2002. 256 с.
77. Потапова Т.В. Течение осложнённой дизентерии Флекснера 2а: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2004. 18 с.
78. Рамазанова К.Х. Клинико-иммунологические особенности шигеллёза на фоне алкоголизма; совершенствование этиотропной терапии: дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2005. С. 57.
79. Ратникова Л.И. Энтеросорбция в лечении интоксикационного синдрома // Материалы III Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011). М.; 2011. С. 306–307.
80. Ингерлейб М.Б., Инькова А.Н. Рецептурный справочник врача. М.; 2007. С. 161, 169.
81. Ретгаби Эль Кбир. Современные клинико-эпидемиологические особенности инвазивных диарей у детей и совершенствование их терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2004. 20 с.
82. Романова Н.П. Клинико-патогенетическое и диагностическое значение специфических антигенов, антител и циркулирующих иммунных комплексов у больных острой дизентерией Зонне и Флекснера: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. 27 с.
83. Ручкина И.Н., Белая О.Ф., Парфенов А.И. и др. Роль *Campylobacter jejuni* в патогенезе синдрома раздраженного кишечника // Российский гастроэнтерологический журнал. 2000. № 2. С. 118–119.
84. Савицкая К.И., Миронов А.Ю., Аваш Ю.Б. и др. Мониторинг возбудителей острых кишечных инфекций в регионе Московской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002. № 6. С. 10–13.
85. Сергеевич В.И. Острые кишечные инфекции: этиологическая структура, проблемы лабораторной диагностики, экологическая классификация. Лекция // Врач. 2013. № 6. С. 37–40.
86. Сергеева Н.М., Галимова Р.Р., Спиридонов А.М. и др. Современный подход к использованию средств специфической защиты в предупреждении заболеваемости кишечными инфекциями на территории Самарской области // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2, № 1–2. С. 10.
87. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 1. С. 9–17.
88. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13, № 3. С. 18–40.
89. Симонова Е.Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 4. С. 4–7.
90. Симонова Е.Г. Концепция управления эпидемическим процессом — от теории к практике // Медицинский альманах. 2012. № 3. С. 43–46.
91. Солодовников Ю.П. Теория этиологической избирательности главных (первичных) путей передачи и их неравнозначности при различных нозологических формах кишечных инфекций // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999. № 5. С. 67–72.
92. Солодовников Ю.П., Иваненко А.В., Устюжанин Ю.В. Дизентерия Зонне — очередной этап эволюции шигеллёзов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008. № 3. С. 121–124.
93. Сперанская Е.В. Эпидемиологическая и микробиологическая характеристика шигеллёзов при sporadических заболеваниях и вспышках: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2011. 18 с.

94. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.; 2002. 381 с.
95. Токмалаев А.К. Применение энтеросорбентов при лечении острых кишечных инфекций // Лечащий врач. 2011. № 5. С. 69.
96. Туркадзе К.А. Значение определения генов инвазивности, шигаподобных и энтеротоксинов методом ПЦР для клиники и диагностики острой дизентерии: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004. 159 с.
97. Тюрин Ю.А. Протеиназная активность микрофлоры кишечника при острых кишечных инфекциях у детей: дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2003. С. 22–25.
98. Улуханова Л.У., Халипаева А.Г. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей за период с 1997 по 2007 г. по Республике Дагестан // Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Антибиотикорезистентность и антимикробная химиотерапия». Махачкала; 2008. С. 87–88.
99. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В. и др. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии: пособие для врачей. М.; 2008. 24 с.
100. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.; 2006. 413 с.
101. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.; 2000. 432 с.
102. Хунафина Д.Х., Шамсиева А.М., Бурганова А.Н. и др. Острые кишечные инфекции // Успехи современного естествознания. 2010. № 9. С. 35–36.
103. Хусейн Дж.М.С. Роль этиопатогенетических механизмов в обосновании антимикробной терапии дизентерии Флекснера у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2002. 24 с.
104. Черепанова Е.А., Симонова Е.Г., Раичич Р.Р. и др. Оценка эпидемиологического риска в системе надзора за актуальными для Российской Федерации острыми кишечными инфекциями // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 3. С. 23–28. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-300-3-23-28
105. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. М.; 2007. 480 с.
106. Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. М.; 2001. 558 с.
107. Чернышков А.В. Некоторые особенности клиники и резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам при шигеллёзах и сальмонеллёзах у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2003. 18 с.
108. Шамхалов М.М. Особенности эпидемиологии острых кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии и совершенствование санитарно-эпидемиологического надзора: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006. 21 с.
109. Шипилов М.В. Диарея. Руководство для врачей. СПб.; 2011. С. 334–354.
110. Шкарин В.В., Чубукова О.А. Эволюция сезонности шигеллёзов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. № 4. С. 48–56.
111. Юшук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В. и др. Эпидемиология инфекционных болезней: учебное пособие. М.; 2014. 495 с.
112. Юшук Н.Д., Мартынов Ю.В. Эпидемиология: учебное пособие. М.; 2003. 448 с.
113. Юшук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г. и др. Острые кишечные инфекции: учебное пособие. М.; 2012. 397 с.
114. Agtini M.D., Soeharno R., Lesmana M. et al. The burden of diarrhea, shigellosis, and cholera in North Jakarta, Indonesia: findings from 24 months surveillance // BMC Infect. Dis. 2005. Vol. 5. P. 89. DOI: 10.1186/1471-2334-5-89
115. Al-Moyed K.A., Harmal N.S., Al-Harasy A.H. et al. Increasing single and multi-antibiotic resistance in *Shigella* species isolated from shigellosis patients in Sana'a, Yemen // Saudi. Med. J. 2006. Vol. 27, N 8. P. 1157–1160.

116. Anderson M., Sansonetti P.J., Marteyn B.S. *Shigella* diversity and changing landscape: insights for the twenty-first century // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016. Vol. 6. P. 45. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00045
117. Aragón T.J., Vugia D.J., Shallow S. et al. Case-control study of shigellosis in San Francisco: the role of sexual transmission and HIV infection // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 44, N 3. P. 327–334. DOI: 10.1086/510593
118. Ashida H., Sasakawa C. *Shigella* hacks host immune responses by reprogramming the host epigenome // EMBO J. 2014. Vol. 33, N 22. P. 2598–2600. DOI: 10.15252/embj.201489934
119. Basualdo W., Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2003. Vol. 22, N 4. P. 347–377.
120. Baker S., The H.C. Recent insights into *Shigella* // Curr. Opin. Infect. Dis. 2018. Vol. 31, N 5. P. 449–454. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000475
121. Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases // Immunol. Rev. 2009. Vol. 227, N 1. P. 248–263. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00733.x
122. Bhattacharya S.K., Sarkar K., Nair G.B. et al. A regional alert of multidrug-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 in South Asia // Lancet. Inf. Dis. 2003. Vol. 3, N 12. P. 755. DOI: 10.1016/s1473-3099(03)00829-6
123. Biswas T. Role of porin of *Shigella dysenteriae* type 1 in modulation of lipopolysaccharide mediated nitric oxide and interleukin-1 release by murine peritoneal macrophages // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2000. Vol. 29, N 2. P. 129–136. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2000.tb01515.x
124. Bonnet M., Tran Van Nhieu G. How *Shigella* utilizes Ca<sup>2+</sup> jagged edge signals during invasion of epithelial cells // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016. Vol. 6. P. 16. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00016
125. Bopana N., Saxena S. *Asparagus racemosus* — ethnopharmacological evaluation and conservation needs // J. Ethnopharmacol. 2007. Vol. 110, N 1. P. 11–15. DOI: 10.1016/j.jep.2007.01.001
126. Buchrieser C., Glaser P., Rusniok C. et al. The virulence plasmid pWR100 and the repertoire of proteins secreted by the type III secretion apparatus of *Shigella flexneri* // Mol. Microbiol. 2000. Vol. 38, N 4. P. 760–771. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.02179.x
127. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 28, N 16. P. 2978–2990. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
128. Cassel S., Sutterwala F. Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 inflammasome // Eur. J. Immunol. 2010. Vol. 40, N 3. P. 607–611. DOI: 10.1002/eji.200940207
129. Castell Monsalve J., Gutiérrez Avila G., Rodolfo Saavedra R. et al. Shigellosis outbreak with 146 cases related to a fair // Gac. Sanit. 2008. Vol. 22, N 1. P. 35–39. DOI: 10.1157/13115108
130. Cavaillon J.-M., Adib-Conquy M., Fitting C. Cytokine cascade in sepsis // Scand. J. Infect. Dis. 2003. Vol. 35, N 9. P. 535–544. DOI: 10.1080/00365540310015935
131. Centers for Disease Control and Prevention. *Shigella sonnei* outbreak among men who have sex with men—San Francisco, California, 2000–2001 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2002. N 50. P. 92.
132. Chen J., Ng C.P., Rowlands D.K. et al. Interaction between enteric epithelial cells and Peyer’s patch lymphocytes in response to *Shigella* lipopolysaccharide: effect on nitric oxide and IL-6 release // World J. Gastroenterol. 2006. N 12. P. 3895–3900. DOI: 10.3748/wjg.v12.i24.3895
133. Chompook P., Todd J., Wheeler J.G. et al. Risk factors for shigellosis in Thailand // Int. J. Infect. Dis. 2006. Vol. 10, N 6. P. 425–433. DOI: 10.1016/j.ijid.2006.05.011
134. Chung The H., Rabaa M.A., Pham Thanh D, et al. South Asia as a Reservoir for the global spread of ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei*: a cross-sectional study // PLoS Med. 2016. Vol. 13, N 8. P. e1002055. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002055

135. Dalle Donne I., Rossi R., Colombo R. et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease // Clin. Chem. 2006. Vol. 52, N 4. P. 601–623. DOI: 10.1373/clinchem.2005.061408
136. Datta D., Bhattacharya M.K., Dutta S. et al. Emergence of multidrug-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 causing sporadic outbreak in and around Kolkata, India // J. Health Popul. Nutr. 2003. Vol. 21, N 1. P. 79–80.
137. De Lappe N., O'Halloran F., Fanning S. et al. Antimicrobial resistance and genetic diversity of *Shigella sonnei* isolates from Western Ireland, an area of low incidence of infection // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41, N 5. P. 1919–1924. DOI: 10.1128/JCM.41.5.1919-1924.2003.
138. De Lappe N., O'Connor J., Garvey P. et al. Ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* associated with travel to India // Emerg. Infect. Dis. 2015. Vol. 21, N 5. P. 894–896. DOI: 10.3201/eid2105.141184
139. Desai D., Faubion W.A., Sandborn W.J. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25, N 3. P. 247–255. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03184.x
140. Deshpande A. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis // J. Antimicrob. Chemother. 2013. Vol. 68, N 9. P. 1951–1961. DOI: 10.1093/jac/dkt129
141. Deten A., Volz H., Briest W. et al. Cardiac cytokine expression is up-regulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 55, N 2. P. 329–340. DOI: 10.1016/s0008-6363(02)00413-3
142. Drossman D.A. Treatment for bacterial overgrowth in the irritable bowel syndrome // Intern. Med. 2006. Vol. 145, N 8. P. 626–643. DOI: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00012
143. Dadswell J.V. Laboratory acquired shigellosis // Br. Med. J. 1983. Vol. 286, N 6358. P. 58. DOI: 10.1136/bmj.286.6358.58-b
144. Dutta S., Ghosh A., Ghosh K. et al. Newly emerged multiple-antibiotic-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 strains in and around Kolkata, India, are clonal // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41, N 12. P. 5833–5834. DOI: 10.1128/JCM.41.12.5833-5834.2003
145. Ekdahl K., Andersson Y. The epidemiology of travel-associated shigellosis — regional risks, seasonality and serogroups // J. Infect. 2005. Vol. 51, N 3. P. 222–229. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.02.002
146. Gendrel D., Moulin F. Fluoroquinolones in paediatrics // Paediatr. Drugs. 2001. Vol. 3, N 5. P. 365–377. DOI: 10.2165/00128072-200103050-00005
147. Gopal A., Chidambaram I.S., Devaraj N. *Shigella dysenteriae* infection activates proinflammatory response through  $\beta$ -catenin/NF- $\kappa$ B signaling pathway // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 4. P. e0174943. DOI: 10.1371-journal.pone.0174943
148. Gu B., Cao Y., Pan S. et al. Comparison of the prevalence and changing resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin of *Shigella* between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2009 // Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. Vol. 40, N 1. P. 9–17. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.02.005
149. Guerrant R.L., Gilder T.V., Steiner T.S. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 32, N 3. P. 331–350. DOI: 10.1086/318514
150. Guh S., Xingbao C., Poulos C. et al. Comparison of cost-of-illness with willingness-to-pay estimates to avoid shigellosis: evidence from China // Health Policy Plan. 2008. Vol. 23, N 2. P. 125–136. DOI: 10.1093/heapol/czm047
151. Gutiérrez R.M., Mitchell S., Solis R.V. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology // J. Ethnopharmacol. 2008. Vol. 117, N 1. P. 1–27. DOI: 10.1016/j.jep.2008.01.025
152. Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C. et al. The role of psychological and biological factors in post-infective gut dysfunction // Gut. 1999. Vol. 44, N 3. P. 400–406. DOI: 10.1136/gut.44.3.400

153. Hartley D.M., Klontz K.C., Ryan P. et al. Shigellosis and cryptosporidiosis, Baltimore, Maryland // Emerg. Infect. Dis. 2006. Vol. 12, N 7. P. 1164–1165. DOI: 10.3201/eid1207.060449
154. Hartman A.B., Essiet I.I., Isenbarger W.I. et al. Epidemiology of tetracycline resistance determinants in *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli*: characterization and dissemination of Tet (A)-1 // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41, N 3. P. 1023–1032. DOI: 10.1128/JCM.41.3.1023-1032.2003
155. Heine S.J., Franco-Mahecha O.L., Chen X. et al. Shigella IpaB and IpaD displayed on *L. lactis* bacterium-like particles induce protective immunity in adult and infant mice // Immunol. Cell Biology. 2015. Vol. 93, N 7. P. 641–652. DOI: 10.1038/icb.2015.24
156. Herrera-León S., Alvarez-Castillo C., Taveira J.A. et al. Molecular characterization of the strain causing a shigellosis outbreak in a Madrid school // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2007. Vol. 25, N 4. P. 250–252. DOI: 10.1157/13100466
157. Hilbi H., Puro R.J., Zychlinsky A. Tripeptidyl peptidase II promotes maturation of caspase-1 in *Shigella flexneri*-induced macrophage apoptosis // Infect. Immun. 2000. Vol. 68, N 10. P. 5502–5508. DOI: 10.1128/IAI.68.10.5502-5508.2000
158. Hiranattana A., Mekmullica J., Chatsuwan T. et al. Childhood shigellosis at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand: a 5-year review (1996–2000) // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 2005. Vol. 36, N 3. P. 683–685.
159. Hosseini Nave H., Mansouri S., Sadeghi A. et al. Molecular diagnosis and anti-microbial resistance patterns among *Shigella* spp. isolated from patients with diarrhea // Gastroenterology and Hepatology Bed Bench. 2016. Vol. 9, N 3. P. 205–210.
160. Huang Y., Tsang S.Y., Yao X. et al. Biological properties of baicalein in cardiovascular system // Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. 2005. Vol. 5, N 2). P. 177–184. DOI: 10.2174/1568006043586206
161. Hughes M.A., Lee C.W., Holm C.F. et al. Identification of Entamoeba histolytica thiol-specific antioxidant as a GalNAc lectin-associated protein // Mol. Biochem. Parasitol. 2003. Vol. 127, N 2. P. 113–120. DOI: 10.1016/s0166-6851(02)00326-2
162. Iwamoto M., Hlady G., Jeter M. et al. Shigellosis among swimmers in a freshwater lake // South Med. J. 2005. Vol. 98, N 8. P. 774–778. DOI: 10.1097/01.smj.0000172764.14147.e5
163. Jeong Y.S., Lee J.C., Kang H.Y. et al. Epidemiology of nalidixic acid resistance and TEM-1 and TEM-52-mediated ampicillin resistance of *Shigella sonnei* isolates obtained in Korea between 1980 and 2000 // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47, N 12. P. 3719–3723. DOI: 10.1128/AAC.47.12.3719-3723.2003
164. Jones R.C., Liberatore M., Fernandez J.R. et al. Use of a prospective space-time scan statistic to prioritize shigellosis case investigations in an urban jurisdiction // Public Health Rep. 2006. Vol. 121, N 2. P. 133–139. DOI: 10.1177/003335490612100206
165. Karacan C., Tavil B., Topal Y. et al. Evaluation of shigellosis in a Turkish children's hospital // Pediatr. Int. 2007. Vol. 49, N 5. P. 589–592. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02425.x
166. Karas J.A., Pillay D.G., Sturm A.W. The catalase reaction of *Shigella* species and its use in rapid screening for epidemic *Shigella dysenteriae* type 1 // Ann. Trop. Med. Parasitol. 2007. Vol. 101, N 1. P. 79–84. DOI: 10.1179/136485907154575
167. Kehoe S.C., Barer M.R., Devlin L.O. et al. Batch process solar disinfection is an efficient means of disinfecting drinking water contaminated with *Shigella dysenteriae* type I // Lett. Appl. Microbiol. 2004. Vol. 38, N 5. P. 410–414. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2004.01515.x
168. Kim D.R., Ali M., Thiem V.D. et al. Geographic analysis of shigellosis in Vietnam // Health Place. 2008. Vol. 14, N 4. P. 755–767. DOI: 10.1016/j.healthplace.2007.12.003
169. Kimura T., Inoue A., Kawakami Y. et al. Shigellosis in Kobe City, Japan, after school excursion to Malaysia and Singapore // Jpn. J. Infect. Dis. 2006. Vol. 59, N 4. P. 274.

170. Koletzko S., Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children // Dtsch. Arztebl. Int. 2009. Vol. 106, N 33. P. 539–547. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0539
171. Kolling G., Wu M., Guerrant R.L. Enteric pathogens through life stages // Front. Cell Infect. Microbiol. 2012. Vol. 2. P. 114. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00114
172. Kosek M., Bern C., Guerrant R.L. The global burden of diarrhoeal diseases, as estimated from studies published between 1992 and 2000 // Bull. World Health Organ. 2003. Vol. 81, N 3. P. 197–204.
173. Koterski J.F., Nahvi M., Venkatesan M.M. et al. Virulent *Shigella flexneri* causes damage to mitochondria and triggers necrosis in infected human monocyte-derived macrophages // Infect. Immun. 2005. Vol. 73, N 1. P. 504–513. DOI: 10.1128/IAI.73.1.504-513.2005
174. Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C. et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study // Lancet. 2013. Vol. 382, N 9888. P. 209–222. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60844-2
175. Kuehl C.J., Dragoi A.M., Agaisse H. The *Shigella flexneri* type 3 secretion system is required for tyrosine kinase-dependent protrusion resolution, and vacuole escape during bacterial dissemination // PloS One. 2014. Vol. 9, N 11. P. e112738. DOI: 10.1371/journal.pone.0112738
176. Kumarasamy Y., Nahar L., Byres M. et al. The assessment of biological activities associated with the major constituents of the methanol extract of ‘wild carrot’ (*Daucus carota* L) seeds // J. Herb. Pharmacother. 2005. Vol. 5, N 1. P. 61–72.
177. Lederer I., Much P., Allerberger F. et al. Outbreak of shigellosis in the Vienna Zoo affecting human and non-human primates // Int. J. Infect. Dis. Vol. 9, N 5. P. 290–291. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.11.003
178. Lee E., Lee T.A., Kim J.H. et al. CNBP acts as a key transcriptional regulator of sustained expression of interleukin-6 // Nucleic Acids Res. 2017. Vol. 45, N 6. P. 3280–3296. DOI: 10.1093/nar/gkx071
179. Lee H., Kotloff K., Chukaserm P. et al. Shigellosis remains an important problem in children less than 5 years of age in Thailand // Epidemiol. Infect. 2005. Vol. 133, N 3. P. 469–474. DOI: 10.1017/s0950268804003590
180. Lin L., Nonejuie P., Munguia J. et al. Azithromycin synergizes with cationic antimicrobial peptides to exert bactericidal and therapeutic activity against highly multidrug-resistant gram-negative bacterial pathogens // EBioMedicine. 2015. Vol. 2, N 7. P. 690–698. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.05.021
181. Lukasiewicz J., Niedziela T., Jachymek W. et al. Structure of the lipid A-inner core region and biological activity of *Plesiomonas shigelloides* O54 (strain CNCTC 113/92) lipopolysaccharide // Glycobiology. 2006. Vol. 16, N 6. P. 538–550. DOI: 10.1093/glycob/cwj094
182. Mandomando I., Sigaúque B., Vallès X. et al. Epidemiology and clinical presentation of shigellosis in children less than five years of age in rural Mozambique // Pediatr. Infect. Dis. J. 2007. Vol. 26, N 11. P. 1059–1061. DOI: 10.1097/INF.0b013e31812e55a2
183. Marnett L.J. Oxyradicals and DNA damage // Carcinogenesis. 2000. Vol. 21. P. 361–370. DOI: 10.1093/carcin/21.3.361
184. Martino M.C., Rossi G., Martini I. et al. Mucosal lymphoid infiltrate dominates colonic pathological changes in murine experimental shigellosis // J. Infect. Dis. 2005. Vol. 92, N 1. P. 136–148. DOI: 10.1086/430740
185. Martynova N.N., Allenov M.N., Pak S.G. et al. Time course changes in cytokines content and gas composition in blood of patients with salmonellosis and acute shigellosis // Ter. Arkh. 2006. Vol. 78, N 11. P. 24–27.
186. Masella R. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes // J. Nutr. Biochemical. 2005. Vol. 16. P. 577–586. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2005.05.013

187. Matsushita S., Kawamura M. Bacillary dysentery shigellosis // *Nippon Rinsho*. 2007. Vol. 65. Suppl 3. P. 74–77.
188. McIver C., White P.A., Jones L.A. et al. Epidemic strains of *Shigella sonnei* biotype G carrying integrons // *J. Clin. Microbiol.* 2002. N 40. P. 1538–1540. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1538-1540.2002
189. McKee K.T., Shields T.M., Jenkins P.R. et al. Application of a geographic information system to the tracing and control of an outbreak of shigellosis // *Clin. Inf. Dis.* 2000. Vol. 31, N 3. P. 728–733. DOI: 10.1086/314050
190. McKeown E.S., Parry S.D., Stansfield R. et al. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection // *Neurogastroenterol. Motil.* 2006. Vol. 18, N 9. P. 839–843. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00821.x
191. Mearin F., Perez-Oliveras M., Perello A. et al. Dyspepsia after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak (one-year follow-up cohort study) // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129, N 1. P. 98–104. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.012
192. Min Y.S., Lim H.S., Lee K. et al. Epidemiologic investigation on an outbreak of shigellosis in Seongju-gun, Korea, 2003 // *J. Prev. Med. Pub. Health*. 2005. Vol. 38, N 2. P. 189–196.
193. Mulligan K., Nelson S., Friedman H.S., Andrews P.I. Shigellosis-associated encephalopathy. Affiliations expand // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992. Vol. 11, N 10. P. 889–890. DOI: 10.1097/00006454-199210000-00017
194. Moorthy G., Murali M.R., Devaraj S.N. Protective role of lactobacilli in *Shigella dysenteriae* 1-induced diarrhea in rats // *Nutrition*. 2007. Vol. 23, N 5. P. 424–433. DOI: 10.1016/j.nut.2007.03.003
195. Murray C.J., Ezzati M., Flaxman A.D. et al. GBD 2010: a multi-investigator collaboration for global comparative descriptive epidemiology // *Lancet*. 2012. Vol. 380, N 9859. P. 2055–2058. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62134-5
196. Naheed A., Kalluri P., Talukder K.A. et al. Fluoroquinolone-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 in northeastern Bangladesh // *Lancet Infect. Dis.* 2004. Vol. 4, N 10. P. 607–608. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)01143-0
197. Neal K.R., Barker L., Spiller R.C. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study // *Gut*. 2002. Vol. 51, N 3. P. 410–413. DOI: 10.1136/gut.51.3.410
198. Niebuhr K., Jouihri N., Allaoui A. et al. IpgD, a protein secreted by the type III secretion machinery of *Shigella flexneri*, is chaperoned by IpgE and implicated in entry focus formation // *Mol. Microbiol.* 2000. Vol. 38, N 1. P. 8–19. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.02041.x
199. Niyogi S.K., Mitra U., Dutta P. Changing pattern of serotypes and antimicrobial susceptibilities of *Shigella* species isolated from children in Calcutta, India // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2001. Vol. 54, N 3. P. 121–122.
200. Niyogi S.K., Vargas M., Vila J. Prevalence of the sat, set and sen genes among diverse serotypes of *Shigella flexneri* strains isolated from patients with acute diarrhea // *Clin. Microbiol. Infect.* 2004. Vol. 10, N 6. P. 574–576. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00897.x
201. Nygren B.L., Schilling K.A., Blanton E.M. et al. Foodborne outbreaks of shigellosis in the USA, 1998–2008 // *Epidemiol. Infect.* 2013. Vol. 141, N 2. P. 233–241. DOI: 10.1017/S0950268812000222
202. Nüesch-Inderbinen M., Heini N., Zurfluh K. et al. *Shigella* antimicrobial drug resistance mechanisms, 2004–2014 // *Emerg. Infect. Dis.* 2016. Vol. 22, N 6. P. 1083–1085. DOI: 10.3201/eid2206.152088
203. Núñez-Samudio V., Landires I. Ekiri syndrome complicating shigellosis // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2007. Vol. 25, N 7. P. 492–493. DOI: 10.1157/13108716
204. Oboh G. Nutritive value, antioxidant and antimicrobial properties of *Struchium sparganophora* leaves // *J. Med. Food*. 2006. Vol. 9, N 2. P. 276–280. DOI: 10.1089/jmf.2006.9.276

205. Pedra J., Cassel S., Sutterwala F. Sensing pathogens and danger signals by the inflammasome // *Curr. Opin. Immunol.* 2009. Vol. 21, N 1. P. 10–16. DOI: 10.1016/j.coi.2009.01.006
206. Pédrón T., Sansonetti P. Commensals, bacterial pathogens and intestinal inflammation: an intriguing ménage à trios // *Cell Host. Microbe.* 2008. Vol. 3, N 6. P. 344–347. DOI: 10.1016/j.chom.2008.05.010
207. Peng X., Luo W., Zhang J. et al. Rapid detection for *Shigella* species in environmental sewage by an immunocapture PCR with universal primers // *Appl. Environ. Microbiol.* 2002. Vol. 68, N 5. P. 2580–2583. DOI: 10.1128/AEM.68.5.2580-2583.2002.
208. Pérez-Fuentes R., del Carmen Sánchez-Guillén M., Velázquez-Rojas M. et al. Increased nitric oxide levels in patients with acute intestinal amebiasis // *Arch. Med. Res.* 2000. Vol. 31, N 4, Suppl. S. 87–88. DOI: 10.1016/s0188-4409(00)00179-x
209. Philpott D.J., Yamaoka S., Israel A. et al. Invasive *Shigella flexneri* activates NF- $\kappa$ B through an LPS-dependent innate intracellular response and leads to IL-8 expression in epithelial cells // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165, N 2. P. 903–914. DOI: 10.4049/jimmunol.165.2.903
210. Pike B.L., Paden K.A., Alcalá A.N. et al. Immunological biomarkers in postinfectious irritable bowel syndrome // *J. Travel Med.* 2015. Vol. 22, N 4. P. 242–250. DOI: 10.1111/jtm.12218
211. Pimenyel M., Park S., Mirocha J. et al. The effect of a non-absorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145, N 8. P. 557–563. DOI: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00004
212. Prakash R., Devaraj H., Devaraj S.N. Identification of an atypical form of 30 kDa SOD — a possible virulence factor in clinical isolates of *Shigella* spp. // *Mol. Cell Biochem.* 2004. Vol. 267, N 1-2. P. 91–98. DOI: 10.1023/b:mcbi.0000049369.78195.b1
213. Rabbani G.H., Islam S., Chowdhury A.K. et al. Increased nitrite and nitrate concentrations in sera and urine of patients with cholera or shigellosis // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96, N 2. P. 467–472. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03528.x
214. Raqib R., Mia S.M., Qadri F. et al. Innate immune responses in children and adults with Shigellosis // *Infect. Immun.* 2000. Vol. 68, N 6. P. 3620–3629. DOI: 10.1128/IAI.68.6.3620-3629.2000
215. Roy S.K., Raqib R., Khatun W. et al. Zinc supplementation in the management of shigellosis in malnourished children in Bangladesh // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 62, N 7. P. 849–855. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602795
216. Saeed A., Johansson D., Sandström G. et al. Temperature depended role of *Shigella flexneri* invasion plasmid on the interaction with *Acanthamoeba castellanii* // *Int. J. Microbiol.* 2012. e917031. DOI: 10.1155/2012/917031
217. Sansonetti P.J., Phalipon A., Arondel J. et al. Caspase-1 activation of IL-1 $\beta$  and IL-18 are essential for *Shigella flexneri* induced inflammation // *Immunity.* 2000. Vol. 12, N 5. P. 581–590. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80209-5
218. Sansonetti P.J., Arondel J., Huerre M. et al. Interleukin-8 controls bacterial transepithelial translocation at the cost of epithelial destruction in experimental shigellosis // *Infect. Immun.* 1999. Vol. 67, N 3. P. 1471–1480. DOI: 10.1128/IAI.67.3.1471-1480.1999
219. Sansonetti P.J., Phalipon A. M cells as ports of entry for enteroinvasive pathogens: mechanisms of interaction, consequences for the disease process // *Semin. Immunol.* 1999. Vol. 11, N 3. P. 193–203. DOI: 10.1006/smim.1999.0175
220. Sarkar K., Ghosh S., Niyogi S.K. et al. *Shigella dysenteriae* type 1 with reduced susceptibility to fluoroquinolones // *Lancet.* 2003. Vol. 361, N 9359. P. 785. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12644-x
221. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J. et al. Foodborne illness acquired in the United States — major pathogens // *Emerg. Infect. Dis.* 2011. Vol. 17, N 1. P. 7–12. DOI: 10.3201/eid1701.p11101



222. Sidik S.M., Salsman J., Dellaire G. et al. *Shigella* infection interferes with SUMOylation and increases PML-NB number // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 4. P. e0122585. DOI: 10.1371/journal.pone.0122585
223. Sharara A.I., Aoun E., Abdul-Baki H. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101, N 2. P. 326–333. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00458.x
224. Shen H., Chen J., Xu Y. et al. An outbreak of shigellosis in a Children Welfare Institute caused by a multiple-antibiotic-resistant strain of *Shigella flexneri* 2a // J. Infect. Public Health. 2017. Vol. 10, N 6. P. 814–818. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.01.003.
225. Shigellosis: disease burden, epidemiology and case management // Wkly. Epidemiol. Rec. 2005. Vol. 80, N 11. P. 94–99.
226. Shilpi J.A., Taufiq-Ur-Rahman M., Uddin S.J. et al. Preliminary pharmacological screening of *Bixa orellana* L. leaves // J. Ethnopharmacol. 2006. Vol. 108, N 2. P. 264–271. DOI: 10.1016/j.jep.2006.05.008
227. Shim D.H., Suzuki T., Chang S.Y. et al. New animal model of shigellosis in the Guinea pig: its usefulness for protective efficacy studies // J. Immunol. 2007. Vol. 178, N 4. P. 2476–2482. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2476
228. Spiller R.C., Campbell E. Post-infectious irritable bowel syndrome // Curr. Opin. Gastroenterol. 2006. Vol. 22, N 1. P. 13–17. DOI: 10.1097/01.mog.0000194792.36466.5c
229. Stafford R., Kirk M., Selvey C. et al. An outbreak of multi-resistant *Shigella sonnei* in Australia: possible link to the outbreak of shigellosis in Denmark associated with imported baby corn from Thailand // Euro. Surveill. 2007. Vol. 12, N 9. E070913.1. DOI: 10.2807/esw.12.37.03266-en
230. Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease // Trends Microbiol. 2008. Vol. 16, N 3. P. 107–114. DOI: 10.1016/j.tim.2007.12.008
231. Sur D., Bhattacharya S.K. (eds.) Research and development of vaccines against diarrhoeal diseases // Infectious diseases in children and newer vaccines: Part II // IAP Infectious Diseases Chapter Publication. Kolkata; 2003. P. 158–165.
232. Suzuki T., Yoshikawa Y., Ashida H. et al. High vaccine efficacy against shigellosis of recombinant noninvasive *Shigella* mutant that expresses *Yersinia* invasion // J. Immunol. 2006. Vol. 177, N 7. P. 4709–4717. DOI: 10.4049/jimmunol.177.7.4709
233. Taneja N. Changing epidemiology of shigellosis and emergence of ciprofloxacin-resistant *Shigellae* in India // J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45, N 2. P. 678–679. DOI: 10.1128/JCM.02247-06
234. Taylor D.N., McKenzie R., Durbin A. et al. Systemic pharmacokinetics of rifaximin in volunteers with shigellosis // Antimicrob. Agents Chemother. 2008. Vol. 52, N 3. P. 1179–1181. DOI: 10.1128/AAC.01108-07
235. Thompson C.N., Duy P.T., Baker S. The rising dominance of *Shigella sonnei*: an intercontinental shift in the etiology of bacillary dysentery // PLoS Negl. Trop. Dis. 2015. Vol. 9, N 6. P. e0003708. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003708
236. Taneja N., Mewara A. Shigellosis: epidemiology in India // Indian J. Med. Res. 2016. Vol. 143, N 5. P. 565–576. DOI: 10.4103/0971-5916.187104
237. Tran Van Nhieu G., Bourdet-Sicard R., Dume G. et al. Bacterial signal and cell responses during *Shigella* entry into epithelial cells // Cell Microbiol. 2000. N 2. P. 187–193. DOI: 10.1046/j.1462-5822.2000.00046.x
238. Tran Van Nhieu G., Caron E., Hall A. et al. IpaC determines filopodia formation during *Shigella* entry into epithelial cells // EMBO J. 1999. Vol. 18, N 12. P. 3249–3262. DOI: 10.1093/emboj/18.12.3249

239. Upton A., Roy S.K., Raqib R. et al. High prevalence of CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase among contacts of patients with shigellosis due to *Shigella flexneri* carrying CTX-M-15 // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Vol. 60, N 4. P. 906–908. DOI: 10.1093/jac/dkm277
240. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // J. Biochemical Cell Biol. 2007. Vol. 39, N 1. P. 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001
241. Van den Broek J., Roy S.K., Khan W.A. et al. Risk factors for mortality due to shigellosis: a case-control study among severely-malnourished children in Bangladesh // J. Health Popul. Nutr. 2005. Vol. 23, N 3. P. 259–265.
242. Van Opstal I., Bagamboula C.F., Theys T. et al. Inactivation of *Escherichia coli* and *Shigella* in acidic fruit and vegetable juices by peroxidase systems // J. Appl. Microbiol. 2006. Vol. 101, N 1. P. 242–250. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2006.03002.x
243. Wang X.Y., Du L., Von Seidlein L. et al. Occurrence of shigellosis in the young and elderly in rural China: results of a 12-month population-based surveillance study // Am. J. Trop Med Hyg. 2005. Vol. 73, N 2. P. 416–422.
244. Watson C. Death from multi-resistant shigelloses: a case study from Fiji // Pac. Health Dialog. 2006. Vol. 13, N 2. P. 111–114.
245. WGO Practice Guideline «Probiotics and Prebiotics». URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics> (дата обращения: 22.03.2017).
246. Yang S.C., Hung C.F., Aljuffali I.A. et al. The roles of the virulence factor IpaB in *Shigella* spp. in the escape from immune cells and invasion of epithelial cells // Microbiol. Res. 2015. Vol. 181. P. 43–51. DOI: 10.1016/j.micres.2015.08.006
247. Ye Z., Ting J. NLR, the nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing gene family // Curr. Opin. Immunol. 2008. Vol. 20. P. 3–9. DOI: 10.1016/j.coi.2008.01.003
248. Yavzori M. Prevalence of the genes for *Shigella* enterotoxin 1 and 2 among clinical isolates of *Shigella* in Israel // Epidemiol. Infect. 2002. Vol. 128, N 3. P. 533–535. DOI: 10.1017/S0950268802006866
249. Youn Y.H., Kim H.C., Lim H.C. et al. Long-term clinical course of post-infectious irritable bowel syndrome after shigellosis: a 10-year follow-up study // J. Neurogastroenterol. Motil. 2016. Vol. 22, N 3. P. 490–496. DOI: 10.5056/jnm15157
250. Yu H.L., Chang Z.R., Zhang L.S. et al. Analysis on the status of *Shigella* spp. antimicrobial resistance through data from the National Shigellosis Surveillance System in China, in 2005 // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2007. Vol. 28, N 4. P. 370–373.
251. Yu L.Z., Wu J.Y., Luo J.B. et al. Effects of different compositions of Gegenqinlian decoction on experimental shigellosis in rabbits // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005. Vol. 25, N 9. P. 1132–1134.
252. Zheng Z., Wei C., Yuan K. et al. Bacterial E3 ubiquitin ligase IpaH4.5 of *Shigella flexneri* targets TBK1 to dampen the host antibacterial response // J. Immunol. 2016. Vol. 196, N 3. P. 1199–1208. DOI: 10.4049/jimmunol.1501045
253. Von Seidlein L., Kim D.R., Ali M. et al. A multicentre study of *Shigella diarrhoea* in six Asian countries: disease burden, clinical manifestations, and microbiology // PLoS Med. 2006. Vol. 3, N 9. e353. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030353
254. Way S.S., Borczuk A.C., Dominitz R. et al. An essential role for gamma interferon in innate resistance to *Shigella flexneri* infection // Infect. Immun. 1998. Vol. 66, N 4. P. 1342–1348. DOI: 10.1128/IAI.66.4.1342-1348.1998
255. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Geneva, 2005. P. 1–14.



Набор реагентов АмплиСенс® Пневмо-квант-FL предназначен для количественного определения ДНК *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в биологическом материале человека методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации.

## АмплиСенс® Пневмо-квант-FL

Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16467 от 01.02.2022г.

### Клинический материал

- мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки
- мокрота
- бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)
- жидкость из полости среднего уха
- спинномозговая жидкость (ликвор)
- цельная венозная кровь
- тканевой (аутопсийный) материал

Набор реагентов предназначен для проведения амплификации ДНК с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени», представлен двумя формами:

**Форма 1** - включает ПЦР-комплект (нераскапанный формат).

**Форма 2** - лиофилизированная форма, готовая реакционная смесь в пробирках 0,2 мл.

Аналитическая чувствительность набора реагентов при исследовании биологических образцов составляет не менее  $1 \times 10^3$  ГЭ/мл микроорганизмов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Линейный диапазон от  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^8$  ГЭ/мл. Специфичность подтверждена методом секвенирования детектируемых фрагментов амплификации.

Выдача результатов **в количественном** формате. Тест позволяет эффективно диагностировать инфекции, вызванные *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также давать прогнозы эпидемической опасности и лечения конкретных больных.

**Форма 1** рассчитана на 110 тестов, включая контроли.

Для проведения полного ПЦР-исследования необходимо использовать комплект реагентов для экстракции ДНК.

**Форма 2** рассчитана на проведение 96 тестов, включая контроли.

### Возможность работы на амплификаторах:

- роторного типа (например, Rotor-Gene 3000/6000 (Corbett Research, Австралия), Rotor-Gene Q (QIAGEN GmbH («Киаген ГмбХ»), Германия));
- планшетного типа (например, CFX96 (Bio-Rad, США), ДТ-96, ДТпрайм («ДНК-Технология», Россия)).



## Курсы повышения квалификации по молекулярной диагностике

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора приглашает специалистов лабораторной службы России и стран СНГ пройти обучение на базе Центра геномных исследований по обеспечению биологической безопасности и технологической независимости.

После прохождения обучения слушатель получает удостоверение/сертификат об окончании курса.

### ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

<b>ПР-А</b>	ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний	10 раб.дн. 72 ак.ч.	
<b>ПР-С</b>	Применение метода ПЦР в реальном времени (real-time PCR) для генодиагностики инфекционных заболеваний	5 раб.дн. 36 ак.ч.	
<b>ПР-А + ПР-С</b>	ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний + Применение метода ПЦР в реальном времени (real-time PCR) для генодиагностики инфекционных заболеваний	15 раб.дн. 72+36 ак.ч.	
<b>ПР-А online</b>	ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний	15 раб.дн. 44 ак.ч.	

**edu.cmd.su**

Информация о записи на курс, стоимости и расписание занятий.

Группа повышения квалификации  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора  
+7 (495)974-96-46, вн. 2262, 2330  
e-mail: training@cmd.su

Лицензия №1591 от 03.08.2011 г. (бессрочная) на право ведения образовательной деятельности

*Научное издание*

Акимкин Василий Геннадьевич  
Тагирова Зарема Гаджимирзоевна

**СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ИЗУЧЕНИЯ ШИГЕЛЛЁЗОВ:  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ,  
ТЕРАПИЯ  
(на примере Республики Дагестан)**

Монография

Выпускающий редактор *О.В. Устинкова*  
Литературный редактор *Е.А. Степник*  
Корректор *Е.А. Степник*  
Верстка *В.И. Архипов*

Источник фотографии «*Shigella flexneri* invading embryonic stem cell» на обложке:  
<https://openverse.org/> под лицензией CC BY-NC 4.0.

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора  
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А. [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Подписано в печать 26.04.2023. Формат 70 × 100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Объем 10,25 п.л.

Тираж 100 экз.

Отпечатано в Типографии «Радуга».  
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А  
[www.raduga-print.ru](http://www.raduga-print.ru)