**Некоторые вопросы антимикробной терапии кишечных инфекций**SOME ASPECTS OF ANTIMICROBIAL THERAPY FOR INTESTINAL INFECTIONS

**Е.Н. Падейская
Ye.N. Padeiskaya**

В статье представлены возбудители различных кишечных инфекций и рассмотрены вопросы этиотропной терапии этих заболеваний. Используемые для этой цели препараты делятся на две группы: средства, плохо всасывающиеся и оказывающие лишь местное действие,и системные препараты, способные, тем не менее, достигать высоких концентраций в содержимом кишечника.
Особое внимание уделено препаратам группы фторхинолонов. Даны рекомендации по использованию антибактериальных средств с учетом этиологии заболеваний.

The paper presens pathogens of various intestinal infections and considers their etiotropic therapy. The agents used for this purpose are divided into two groups: those which are poorly absorbed and produce only local effects and those which have systemic effects and, nevertheless. can achieve high concentrations in the intestinal contents.

Particular attention is given to a group of fluoroquinolones. Recommendations are given on the use of antibiotics according to the etiology of the diseases.

Е.Н. Падейская, профессор, д.м.н., Москва
Prof Ye.N. Padeiskaya, Doctor of Medical Sciences, Moscow

**Ш**ироко распространенный термин “кишечные инфекции” относится к большой группе инфекционных заболеваний с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и соответствующей симптоматикой (диарея, боли в области живота, в подложечной области, тошнота, иногда рвота, в тяжелых случаях – выраженная интоксикация, обезвоживание). Эти инфекции вызываются главным образом различными патогенными или условно-патогенными бактериями, вирулентные и токсигенные свойства которых определяют особенности патогенеза. Кроме того, поражение ЖКТ может быть вызвано некоторыми протозоа и вирусами [(табл. 1)](http://www.rmj.ru/rmj/t5/n24/#T1). Общим для этой группы инфекций является орально-фекальный путь заражения (через пищу, воду, контактно-бытовым путем – “болезни грязных рук”), входные ворота инфекции – ЖКТ, основные формы заболевания – гастроэнтерит, энтероколит, колит, гастроэнтероколит или гастрит. При тяжелых формах инфекции (в том числе на фоне иммунодефицитных состояний) могут иметь место токсинемия или бактериемия, реже – септицемия или септикопиемия. Учитывая особенности возбудителей инфекций, патогенез, характер течения и тяжесть процесса, определяющие тактику терапии, каждое заболевание в зависимости от этиологии следует рассматривать отдельно. К кишечным инфекциям, учитывая путь инфицирования и поражение тонкой кишки, обычно относят брюшной тиф и паратифы. При этих заболеваниях на фоне поражения кишечника и инвазии в кровь возбудителя развивается тяжелый генерализованный инфекционный процесс с бактериемией и интоксикацией. Высвобождающийся после гибели сальмонелл эндотоксин оказывает нейротропное действие, вызывает дистрофические изменения в миокарде, повреждает костный мозг. Генерализация процесса с поражением внутренних органов происходит при осложненных формах амебной дизентерии (амебный гепатит, абсцесс печени, поражение центральной нервной системы). Таким образом, понятие “кишечные инфекции” является в значительной степени условным.
   Инфекционные диареи различного генеза широко распространены в разных регионах мира, могут протекать в тяжелой форме с выраженной токсинемией, в развивающихся странах остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности [1 – 6].
**Таблица 1. Возбудители и клинические формы кишечных инфекций**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Микроорганизмы | Заболевание | Основные клинические формы (краткая характеристика) |
| V. cholerae classica, V. cholerae El-Tor | Холера | Острое инфекционное заболевание, поражение слизистой оболочки тонкой кишки, нарушение водно-электролитного баланса, обезвоживание; опасны тяжелые формы |
| S. typhi, S. paratyphi А и В | Брюшной тиф Паратифы А и В | Острое инфекционное заболевание с циклическим течением; поражение ЖКТ, воспалительный процесс в лимфатическом аппарате кишечника (до некроза), бактериемия, интоксикация. Бактерионосительство |
| Salmonella spp., чаще – S. typhimurium, S. enteritidis, S. heidelberg, S. panama Shigella spp.: S. dysenteria, S. flexneri, S. boydi, S. sonnei | Шигеллез (бактериальная дизентерия)Сальмонеллез | Гастроэнтерит, колит; реже – генерализованная инфекция. Бактерионосительство Поражение дистального отдела толстой кишки(колитическая форма); возможны гастроэнтероколит, общая интоксикация, редко – бактериемия |
| Escherichia coli – токсигенные, энтеропатогенные штаммы | Эшерихиоз | Интоксикация, поражение ЖКТ, чаще – слизистой толстой кишки, иногда “холероподобный эшерихиоз”, возможен геморрагический колит с гомолитической уремией |
| Yersinia enterocolitica | Иерсиниоз | Гастроэнтероколит; возможны желтушная, экзантемная, септическая формы |
| Campylobacter spp. | Кампилобактериоз | Желудочно-кишечная форма (гастроэнтероколит, гастроэнтерит или энтерит; мезаденит, аппендицит) или генерализованная инфекция |
| Helicobacter pylori | Геликобактериоз | Острый или хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, редко – эзофагит, энтерит, проктит |
| Различные аэробные и некоторые анаэробные бактерии | Острые бактериальные диареи | Энтериты, энтероколиты, гастроэнтероколиты |
| Ротавирусы (главным образом) парвовирусы, аденовирусы, энтеровирусы, кальцивирусы, астровирусы, корнавирусы | Вирусные диареи | Гастроэнтериты, энтериты; у части больных – общая интоксикация |
| Entamoeba histolytica | Амебиаз – амебная дизентерия | Кишечный амебиаз – преимущественное поражение толстой кишки, иногда язвенные поражения. Внекишечные формы(осложнения) – инвазия возбудителя в кровь, абсцессы печени, гепатит, поражения кожи, ЦНС |
| Lamblia intestinalis (Giardia lamblia) | Лямблиоз | Поражение тонкой и двенадцатиперстной кишки; возможно длительное течение заболевания с переходом в хроническую форму. Часто – латентные формы инфекции |

   К кишечным инфекциям бактериальной этиологии относятся холера, эшерихиоз, шигеллез, кампилобактериоз, геликобактериоз, иерсиниоз, сальмонеллы, брюшной тиф и паратифы, а также острые диареи, часто недиагностированные по этиологическому фактору. Причиной последних могут быть как возбудители перечисленных выше инфекций, так и некоторые другие условно-патогенные аэробные бактерии. Характер течения заболевания зависит от свойств штаммов, в первую очередь от их токсигенных и инвазивных свойств. Одна из тяжелых свойств эшерихиоза – геморрагический колит с синдромом гемолитической уремии – вызывается токсигенным штаммом кишечной палочки 0156:Н7 [5].
   Серьезную проблему для ВИЧ-инфицированных представляют диареи, вызванные Campylobacter spp.: описано до 10 различных представителей Campylobacter, которые могут быть причиной этих диарей [6].
   Возбудителем инфекции у человека может быть Cyclospora cayetanensis – энтеропатогенный микроорганизм, вызывающий иногда очень длительную (до 70 дней) диарею [7].
   **Особое место занимают пищевые токсикоинфекции, патогенез которых определяют бактериальные экзотоксины с энтеротропными свойствами (энтеротоксины, цитотоксины).** Они продуцируются различными аэробными и некоторыми анаэробными бактериями, причем и вне организма человека, в частности при размножении бактерий в пищевых продуктах, что и является причиной пищевой интоксикации. Клиника заболевания связана в первую очередь с поражением верхних отделов ЖКТ. Энтеротоксины мoгут продуцировать токсигенные штаммы P. vulgaris, P. mirabilis, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Pseudomonas spp., Aeromonas spp., S. aureus, C. perfringens. Наиболее серьезную опасность представляют термостабильные энтеротоксины, в частности энтеротоксин стафилококка. Чаще энтеротоксины относятся к термолабильным токсинам [2].
   К пищевым токсикоинфекциям, с учетом источника заражения и пути инфицирования, можно было бы отнести и заболевание, вызванное токсином Clostridium botulinum. Однако этот токсин характеризуется не энтеротропными, а нейроплегическими свойствами, и заболевание (ботулизм) по патогенезу и клинике принципиально отличается от инфекций с преимущественным поражением ЖКТ.
**Таблица 2. Группы антимикробных препаратов, применяющихся для этиотропной терапии бактериальных кишечных инфекций**

|  |  |
| --- | --- |
| Препараты, действующие местно в кишечнике; при генерализации процесса неэффективныПрепараты системного действия; обеспечивают местное действие в кишечнике и эффект при генерализации процесса |   |
| Производные 5-нитрофурана  | Фторхинолоны |
| (фуразолидон, фурадониин, фурагин) | Хлорамфеникол |
| Производные 8-оксихинолина (хлорхинальдол, интестопан), в том числе комбинированные препараты (типа интетрикса) | Бета-лактамы (главным образом – ампициллин, амоксициллин) Тетрациклины |
| Нефторированные хинолоны (налидиксовая кислота и аналоги) | Производные сульфаниламида в сочетании с производными диаминопиримидина (ко-тримоксазол, сульфатон и аналоги) |
| Плохорастворимые и плоховсасывающиеся производные сульфаниламида (типа фталилсульфатиазола); в настоящее время применяются ограниченно | Аминогликозиды, рифампицин – при осложненных формах, в комбинированной терапии |
| Аминогликозиды (плоховсасывающиеся) | 5-Нитроимидазолы, некоторые макролиды – при кампилобактериозе, геликобактериозе, анаэробной микрофлоре |
| *В скобках – примеры некоторых препаратов* |

   Лечение кишечных инфекций является комплексным и включает патогенетическую терапию (прежде всего – дезинтоксикацию, при обезвоживании – регидратацию), этиотропное лечение, направленное на инактивацию возбудителя инфекции, диетотерапию (сбалансированную и тщательно подобранную в зависимости от характера ферментативных нарушений при той или иной инфекции), коррекцию нарушений нормальной микрофлоры кишечника с помощью биопрепаратов для предупреждения развития дисбактериоза.
   Задачей настоящей работы является рассмотрение разных аспектов этиотропной терапии. Вместе с тем следует подчеркнуть, что патогенетическая и диетотерапия в сочетании с коррекцией микрофлоры должны рассматриваться как важнейшие компоненты лечения кишечных инфекций, а при легких формах заболевания могут быть эффективны и без применения антимикробных препаратов. С другой стороны, этиотропные средства являются важнейшим копонентом терапии при среднетяжелых и тяжелых (особенно генерализованных) формах инфекции, кроме того, они используются для лечения и профилактики бактерионосительства.
   Учитывая широкий профиль возбудителей [(см. табл. 1)](http://www.rmj.ru/rmj/t5/n24/#T1), трудности быстрой микробиологической диагностики острых диарей в большистве случаев на первом этапе проводят эмпирическую терапию. В связи с этим, важно, чтобы антимикробный препарат характеризовался широким антимикробным спектром, включающим, по возможности, всех потенциальных возбудителей этих инфекций. Необходимо также, чтобы препарат:
   **– достигал высокой концентрации в содержимом кишечного тракта после перорального применения;**
**– хорошо проникал в клетки фагоцитарной системы** (микроорганизмы с внутриклеточной локализацией – одни из важнейших в этиологии рассматриваемых заболеваний);
**– оказывал минимальное отрицательное влияние на нормальную микрофлору кишечника;**
**– не вызывал побочных реакций со стороны ЖКТ.**
   Кроме того, важно, чтобы у энтеропатогенных бактерий как можно реже развивалась выраженная резистентность к данному препарату.
**При пищевых токсикоинфекциях основное значение имеет дезинтоксикационная патогенетическая терапия, и в большинстве случаев нет необходимости прибегать к применению этиотропных средств.**

   Антибактериальные препараты для этиотропной терапии кишечных инфекций делятся на две группы [(табл. 2):](http://www.rmj.ru/rmj/t5/n24/#T2)
   – средства, которые после приема внутрь обеспечивают антимикробный эффект практически только в содержимом кишечника и не оказывают общерезорбтивного действия (эти препараты часто объединяют под названием кишечные антисептики);
   – препараты, которые хорошо всасываются из тонкой кишки, оказывают системное действие, но одновременно достигают терапевтических концентраций в содержимом кишечника (в частности, в толстой кишке), которые могут поддерживаться выведением препарата с желчью или трансинтестинальной секрецией (например, ципрофлоксацин).
   При выборе препарата в первую очередь следует учитывать чувствительность возбудителя инфекции. Исходя из этого, а также с учетом частого использования эмпирической терапии, важно располагать региональными данными о чувствительности энтеропатогенов к химиотерапевтическим препаратам. Если не менее 80% штаммов чувствительны к препарату, он может использоваться для эмпирической терапии.
   Как видно из [табл. 2](http://www.rmj.ru/rmj/t5/n24/#T2), имеется большое число препаратов, которые при условии чувствительности к ним возбудителя инфекции могут достаточно успешно применяться при кишечных инфекциях. Высокие концентрации в ЖКТ препаратов первой группы являются существенной гарантией успеха. Следует иметь в виду, что эти препараты не могут быть эффективными в случае генерализации процесса, так как не обеспечивают терапевтических концентраций в крови и тканях внутренних органов.
   Достоинством производных 5-нитрофурана и 8-оксихинолина является то, что к ним практически никогда не развивается резистентность энтеропатогенов; к недостаткам препаратов можно отнести эффективность только при легких формах заболевания, недостаточно широкий спектр антимикробного действия, отсутствие эффекта при кампилобактериозе и геликобактериозе. Производные 8-оксихинолина заслуживают наибольшего внимания в комбинировнных препаратах.
   С появлением хлорамфеникола в 1948 г. принципиально изменились возможности терапии брюшного тифа, повысилась эффективность лечения и снизилась смертность. Альтернативой хлорамфениколу являются ампициллин, амоксициллин, препараты группы ко-тримоксазола. При чувствительности возбудителя эффективность лечения достигает 70%. Однако при использовании этих препаратов практически не снижается как число рецидивов, так и частота формирования бактерионосительства.
**Таблица 3. Эффективность ципрофлоксацина при лечении больных с различными формами сальмонеллеза и бактерионосителей [1, 4, 10, 12, 14, 16, в модификации]**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Возбудитель инфекции | Клиническая форма | Число больных | Доза препарата, мг (кратность приема в сутки) | Длительность лечения, дни | Число полностью излеченных, % |
| S. typhi | Брюшной тиф | 138 | 500 – 750 (2 – 3) | 5 – 14 | 135 (98) |
| S. typhi | Брюшной тиф | 25 | 500 (2) | 7 | 21 (84) |
| S. paratyphi A | Паратиф А | 25 | 750 (2) | 10 | 24 (96) |
|   |   | 17 | 500 (20) | 7 | 17 (100) |
|   |   | 31 | 500 (2) | 6 | 31 (100) |
|   |   | 28 | 500 (2) | 3 | 24 (85) |
| Salmonella spp. | Сальмонеллез:  | 21 | 500 (2) | 3 – 5 | 19 (90) |
|   | желудочно-ки- шечная форма, гастроэнтерит | 100 | 500 (2) | 5 | 94 (94) |
| S. typhi | Бактерионоси- тельство | 73 | 500 – 700 | 9 – 30 | 65 (89) |
| S. paratyphi B |   | 22 | (2 – 3) |   | 19 (86) |

   Проблема лекарственной резистентности существенно осложнила этиотропную терапию кишечных инфекций. Особенно демонстративным в этом отношении является пример дизентерии и брюшного тифа. Изучение чувствительности шигелл к антимикробным препаратам в 14 штатах США за период с 1985 – 1986 по 1995 г. показало повышение частоты выделения устойчивых к ампициллину штаммов с 32 до 67%, к ко-тримоксазолу – с 7 до 35% [8]. Значительно возросло число штаммов сальмонелл, в том числе S. typhi, устойчивых к хлорамфениколу, ко-тримоксазолу и ампициллину, причем уровень резистентности может быть очень высоким: минимальная ингибирующая концентрация (МИК) достигает 400 мг/л. Одновременно в ряде регионов отмечается и более тяжелое клиническое течение кишечных инфекций, в частности шигеллеза, что проявляется увеличением продолжительности и тяжести интоксикации и диареи в сочетании с более глубокими деструктивными изменениями в стенке толстой кишки [9].
   **Для этиотропной терапии кишечных инфекций с учетом лекарственной резистентности в настоящее время успешно используются препараты группы фторхинолонов, эффективность которых при этих заболеваниях очень высокая.**
   Уже внедренные в практику с 1962 г. нефторированные хинолоны (налидиксовая кислота и аналоги) оказались эффективными при пероральном приеме при дизентерии, вызванной штаммами, устойчивыми к сульфаниламидам и хлорамфениколу. Однако широкое использование этих препаратов способствовало формированию резистентности к ним энтеропатогенов и снижению эффективности. В связи с особенностями фармакокинетики нефторированные хинолоны оказались неэффективными при генерализации процесса, не могли применяться для лечения брюшного тифа и паратифов, несмотря на высокую активность in vitro.

**Таблица 4. Эффективность перорального приема офлоксацина при брюшном тифе и сальмонеллезах 1)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Число больных | Возбудитель инфекции (число штаммов) | Доза препарата, мг (кратность приема в сутки) | Длительность лечения, дни | Клиническая эффективность, % | Средние (крайние) сроки нормализации температуры, дни |
| 28 | S. typhi (21)  | 200 (2) | 8 | 100\* | 3,1 (1,6 – 5,3) |
|   | S. paratyphi A (6)  |   |   |   |   |
|   | S. paratyphi B (1) |   |   |   |   |
| 32 | S. typhi (25) | 200 (2) | 10 – 14 |   | 2,8 (1 – 7) |
|   | S. paratyphi B (2) |   |   |   | 100\* |
|   | S. typhimurium (4) |   |   |   |   |
|   | S. enteritidis (1) |   |   |   |   |
| 39 | S. typhi (39)  | 400 (2) | 7 – 14 | 95\* | (3 – 7) |
| 12 | Salmonella spp.  | 400 (2) | 7 – 14 | 75\*\* | (5 – 7) |
| \* Элиминация возбудителя коррелирует с клинической эффективностью. |
| \*\* Элиминация возбудителя в 91% (в 11 из 12) случаев. |
| 1) По данным М. Sabbour и соавт.; D. Tanphaichitra и соавт. – Proc. 3 rd Intern. Symp. New Quinolones, Vanconver, 1990. |

   За последние 15 лет накоплен большой клинический опыт, свидетельствующий о высокой эффективности фторхинолонов при кишечных инфекциях бактериальной этиологии [1, 4, 10 – 18].
   **Фторхинолоны высокоэффективны в отношении практически всех возбудителей бактериальных кишечных инфекций, включая штаммы с множественной устойчивостью к бета-лактамам (в частности к ампициллину), хлорамфениколу, препаратам группы ко-тримоксазола.** Несмотря на высокую биодоступность, препараты при применении перорально обеспечивают достаточно высокие концентрации в содержимом кишечника, колеблющиеся в пределах 100 – 2500 мг/кг и выше, что на несколько порядков превышает МИК и минимальную бактериостатическую концетрацию фторхинолонов для энтеропатогенов. Препараты создают высокие концентрации в слизистой кишечника и в макрофагах; это особенно существенно, учитывая внутриклеточную локализацию сальмонелл, шигелл, иерсиний, стафилококков. Высокая бактерицидная активность фторхинолонов в сочетании с активностью в отношении полирезистентных штаммов энтеробактерий, высокими концентрациями препаратов в содержимом кишечника и клетках фагоцитарной системы обеспечивают клинический и бактериологический эффект и, как правило, предотвращают формирование бактерионосительства. При генерализованных инфекциях важное значение имеет длительная циркуляция фторхинолонов в организме, хорошее проникновение в органы и ткани и высокие тканевые и внутриклеточные концентрации. Последнее особенно важно при лечении брюшного тифа и паратифов, а также других форм генерализованных сальмонеллезов.
**Таблица 5. Эффективность фторхинолонов при лечении больных холерой; курс лечения – 3 дня [12, 17,21, 22, в модификации]**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Число больных | Доза, мг (кратность приема в сутки) | Клиническая эффективность, % | Частота выделения V. cholerae после окончания лечения, % |
| Ципрофлоксацин | 100 | 250 (2) | 100 | 1 |
|   | 20 | 500 (2) | 100 | 0 |
|   | 20 | 500 (2) | 90 | 0 |
|   | 21 | 250 (2) | 90 | 0 |
|   | 100 | 250 (1) | 84 | 0 |
| Норфлоксацин | 34 | 400 (1) | 100 | 0 |
| Ломефлоксацин | 68 | 400 (1) | 100 | 0 |
| Тетрациклин | 137 | 500 (4) | 100 | 0 |

   При применении в терапевтических дозах и даже при длительных курсах лечения (3 – 4 нед и более) фторхинолоны не оказывают подавляющего действия на нормальную анаэробную микрофлору. В отдельных наблюдениях клиницисты отмечали возможность подавления лакто- и бифидобактерий [10, 19]. Фторхинолоны, несмотря на высокую концентрацию в содержимом кишечника, не действуют на C. difficile и не инактивируют токсин этого анаэроба. Поэтому при терапии этими препаратами (длительные курсы) необходимо иметь в виду возможность развития псевдомембранозного колита. Однако это осложнение наблюдается крайне редко: за 15 лет применения препаратов в клинической практике имеется информация только о единичных случаях. Подавление аэробной флоры отмечается уже в первые 2 дня лечения, причем в первую очередь это касается грамотрицательных микроорганизмов, в меньшей степени – грамположительных (стафилококки, энтерококки). После окончания лечения в течение 1 – 3 нед наблюдается полная нормализация микрофлоры кишечника [1, 4, 14, 19].
**Таблица 6. Этиотропные препараты для лечения амебной дизентерии и лямблиоза**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Инфекция (возбудитель) | Клинические формы, локализация возбудителя | Препараты, действующие на возбудителя в определенных местах локализации | Препараты системного действия при всех формах заболевания |
| Амебная дизентерия (E. histolytia) | Кишечная форма: –амебы в просвете кишечника– тканевые формы амеб в стенке кишкиВнекишечные формы,амебный гепатит | Производные 8-оксихинолина (интестопан, ятрен, энтеросептол),препараты, содержащие мышьяк (осарсол, аминарсол)Алкалоид эметин и его производные (дигидроэметин,эметин висмут-йодид)Производные 4-аминохинолина(хлорохин), 5-нитроимидазола и 5-нитротиазола | Производные 5-нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол) и 5-нитротиазола (ниридазол) |
| Лямблиоз (L. intestinalis) | Кишечная форма | Производные 4-аминохинолина, 8-оксихинолина, 5-нитроимидазола |   |

   Фторхинолоны практически не различаются между собой по степени активности в отношении энтеропатогенов, однако имеются различия в особенностях фармакокинетики и разработанных лекарственных формах. Это определяет выбор препарата в зависимости от этиологии и патогенеза инфекции с учетом генерализации процесса. В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлено пять препаратов группы фторхинолонов: три препарата (ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин) выпускаются в двух лекарственных фомах – пероральной и инъекционной, два – ломефлоксацин и норфлоксацин – только в пероральной.
   При легких и среднетяжелых формах острых диарей, включая диарею путешественников, возможно успешное применение любого из перечисленных выше препаратов короткими курсами 3 – 5 дней в минимальных из рекомендуемых доз. Назначение фторхинолонов наиболее оправдано в случаях, когда имеются данные о возможном инфицировании полирезистентными штаммами энтеропатогенов (результаты бактериологических исследований материалов от больных, данные о региональной чувствительности бактерий к антибактериальным препаратам) или речь идет о заболеваниях в эндемических очагах инфекции. В последнем случае, но только при высоком риске инфицирования, препараты могут быть применены и с профилактической целью.
   Все фторхинолоны можно успешно применять перорально для лечения дизентерии (среднетяжелые и тяжелые формы) и холеры, вызванных штаммами, резистентными к традиционным препаратам (ко-тримоксазол и аналоги, тетрациклины, хлорамфеникол, нитрофураны) [1, 2, 4, 12, 14, 15, 17, 20 – 22].
   При тяжелых генерализованных формах бактериальных кишечных инфекций наиболее обосновано назначение ципрофлоксацина или офлоксацина, наиболее активных фторхинолонов. По показаниям и при невозможности пероральной терапии могут быть применены инъекционные формы ципрофлоксацина, офлоксацина или нефлоксацина и затем возможна последовательная терапия с переходом (при клиническом улучшении) на пероральный прием препаратов. Ципрофлоксацин показан в основном при тяжелых генерализованных формах сальмонеллезов (включая сальмонеллезный менингит). Трансинтестинальная секреция ципрофлоксацина в сочетании с высокими концентрациями в макрофагах и нейтрофилах является важным фактором, обеспечивающим высокую терапевтическую эффективность при кишечных инфекциях.
   Для лечения хронического сальмонеллезного бактерионосительства показаны в первую очередь ципрофлоксацин, затем офлоксацин.
   Хорошие результаты отмечены при применении ципрофлоксацина и нефлоксацина в комплексной терапии иерсиниозов [11, 13]. Курс лечения составляет обычно 5 – 7 (не более 10) дней [11].
   Фторхинолоны эффективны при кампилобактериозах; терапия может оказаться менее успешной в связи с природной резистентностью ряда штаммов к препаратам или в связи с развитием устойчивости микроорганизмов в процессе лечения. Для окончательных выводом о степени терапевтического эффекта необходимо накопление клинического материала.
   В [табл. 3](http://www.rmj.ru/rmj/t5/n24/#T3) – [5](http://www.rmj.ru/rmj/t5/n24/#T5) приведены данные, демонстрирующие эффективность некоторых фторхинолонов при брюшном тифе, сальмонеллезах (включая сальмонеллезное бактерионосительство) и холере. В сравнении с традиционными препаратами, как правило, отмечаются более быстрое клиническое выздровление, более высокий показатель элиминации возбудителя и более выраженное снижение частоты рецидивов заболевания. Достаточно подробно обсуждаются вопросы дозировок фторхинолонов и длительности курсов лечения. Так, в обзоре, обобщающем 12 публикаций, показано, что применение офлоксацина в дозе 200 мг (реже 400 мг) 2 раза в сутки обеспечивает терапевтический эффект практически у всех больных при инфекциях, вызванных сальмонеллами и шигеллами. Длительность лечения составляла от 3 до 7 дней, при брюшном тифе – до 3 – 4 нед. В большинстве случаев препарат применяли при неэффективности хлорамфеникола или при выделении штаммов энтеробактерий, устойчивых к ампицилину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу. Показано преимущество офлоксацина в сравнении с хлорамфениколом в величине доз. При шигеллезах могут быть эффективными однодневные курсы 3 раза по 200 мг, однако недостаточно данных по отдаленным результатам терапии по этой схеме [18].
   В большом числе наблюдений показана высокая клиническая эффективность ципрофлоксацина при кишечных инфекциях, как при установленной этиологии заболевания, так и при диареях (в том числе диарее путешественников), когда отсутствует бактериологический диагноз. Основная доза препарата при дареях различного генеза и при шигеллезах составляет 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Прекращение выделения шигелл регистрируют уже на 2-е сутки лечения. Практикуют и одноразовое назначение ципрофлоксацина в дозе 750 мг или 1 г. При шигеллезе, вызванном S. dysenteriae I типа, был необходим 5-дневный курс, доза составила 500 мг 2 раз в сутки.
   Обсуждается вопрос и о целесообразности назначения фторхинолонов (в частности, ципрофлоксацина) при острых диареях, в том числе диарее путешественников; полагают, что назначение препаратов обосновано только в регионах, где выделяются лекарственно-устойчивые штаммы энтеропатогенов.
   Ципрофлоксацин высокоэффективен при различных формах сальмонеллезов. При брюшном тифе препарат назначается по 500 мг 2 раза , реже – по 750 мг 2 раза или 500 мг 3 раза в сутки. Длительность лечения в большинстве наблюдений составляет 10 – 14 дней; описаны курсы лечения до 3 – 4 нед и короткие – 3 дня [16]. В последнем случае эффективность была наиболее низкой (67%). Ципрофлоксацин занимает важное место в терапии брюшного тифа и паратифов, вызванных полирезистентными штаммами сальмонелл. Препарат является необходимым средством для лечения бактериемий, вызванных нетифозными видами сальмонелл, особенно на фоне иммунодефицитных состояний; это же касается и бактериемий, осложняющих тяжелые формы шигеллезных энтеритов.
   Следует отметить, что если этиологическим фактором являются чувствительные к традиционным препаратам штаммы энтеробактерий, то преимущества фторхинолонов не всегда очевидны. Для лечения 98 больных среднетяжелой формой дизентерии в условиях стационара применяли производные 5-нитрофурана или 8-оксихинолина, или препараты группы ко-тримоксазола. Другая группа больных (97 человек) получала ципрофлоксацин. Не выявлено статистически достоверных различий в эффективности лечения больных первой и второй группы [23].
   Резистентность энтеропатогенов к фторхинолонам пока не приобрела клинического значения, хотя резистентные штаммы некоторых возбудителей (Campylobacter spp.) стали выделять чаще. Основой механизма этой резистентности являются одноступенчатые мутации по гену, кодирующему субъединицу А ДНК-гиразы. Описаны резистентные к фторхинолонам штаммы E. coli с мутациями по ДНК-гиразе и топоизмеразе IV. Иногда возможно развитие в процессе терапии резистентности к фторхинолонам у сальмонелл [1, 12, 24].
   **Тяжелые формы кишечных инфекций, в том числе шигеллез и брюшной тиф, вызванные полирезистентными к другим антибактериальным препаратам штаммами бактерий, рассматриваются в ряду возможных показаний для назначения фторхинолонов детям, несмотря на возрастные ограничения к применению препаратов этой группы.** Имеется положительный опыт применения фторхинолонов (норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин) при тяжелых кишечных инфекциях в педиатрической практике [12, 25, 26].
   Кишечные инфекции, вызванные вирусами (вирусные диареи), связаны обычно с поражением верхних отделов ЖКТ и проявляются симптомами гастроэнтерита или энтерита; могут сопровождаться катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. Чаще всего заболевание вызывается ротавирусами, однако причиной вирусных диарей могут быть парвовирусы, аденовирусы, энтеровирусы, кальцивирусы, корнавирусы, астровирусы, цитомегавирусы [2]. Специфической этиотропной терапии, направленной на возбудителя инфекции, пока нет. Патогенетическая и диетотерапия являются основными лечебными мероприятиями. Вместе с тем, для купирования бродильной диспепсии могут применяться производные 5-нитрофурана и 8-оксихинолина; обосновано с этой целью применение биопрепаратов.
   К кишечным инфекциям, вызванным протозоа, относятся амебная дизентерия и лямблиоз. Для лечения кишечного амебиаза в первую очередь применяют антимикробные препараты, обеспечивающие гибель амеб в просвете и в стенке кишечника [27]. При осложнении процесса и инвазии возбудителя через стенку кишки в кровь развивается поражение внутренних органов, в первую очередь печени (амебные гепатиты, амебный абсцесс печени). В этом случае необходимы препараты системного действия. Химиотерапевтические средства, применяющиеся для лечения амебиаза в зависимости от клинической формы заболевания и локализации возбудителя, представлены в [табл. 6.](http://www.rmj.ru/rmj/t5/n24/#T6) В этой же таблице представлены препараты, применяющиеся для лечения лямблиоза. Это большой набор препаратов, различных по химическому строению, степени активности, фармакокинетическим и токсикологическим характеристикам. Следует подчеркнуть, что наибольшее значение в терапии указанных инфекций имеют производные 5-нитроимидазола и 5-нитротиазола, которые активны как в отношении возбудителей (амебы, лямблии), локализующихся в кишечнике, так и при лечении внекишечных форм амебиоза [27].
   Выбор препарата и схемы его назначения (дозы, длительность курса) в качестве монотерапии или в комбинации с другими антимикробными средствами должны рассматриваться в зависимости от нозологической формы заболевания с учетом сроков начала лечения, стадии болезни, тяжести процесса, возможности развития осложнений и формирования бактерионосительства. Кишечные инфекции могут осложнять то или иное инфекционное или неинфекционное заболевание, в связи с чем врач должен дополнительно учитывать совместимость назначаемых препаратов различных фармакологических групп.

**Литература:**

   1. Пихлер Э., Дирия Д., Сайберн Д. и др. // Применение ципрофлоксацина для лечения инфекции желудочно-кишечного тракта. – Антибиотики и химиотерапия, 1993, 38, 2–3, 15–17.
   2. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. // Кишечные инфекции (стратегия и тактика лечения), Санкт-Петербург, “ССЗ”, 1995, 53с.
   3. Руководство по клинике, диагностике и лечению опасных инфекционных болезней; ред. Покровский В.И., Иванов К.С. // Москва, “Медикас”, 1994, 221с.
   4. Akalin HE. Quinolone in the treatment of acute bacterial diarrheal diseases. Drugs 1993;45(Suppl.3):114–8.
   5. Ackers M, Mahron B, Leahy E, et al. An outbreak of Escherichia coli 0157:H7 infection associated with leaf lettuce consumption. 36th Intersc. Conf. Antimicr. Agents Chee mother., New Orleans, 1996, Abstracts, K-43, p.257.
   6. Kuyper E, Snijders F, Wever DE, et al. Campylobacter other than Campylobacter jejuni and Campylobacter coli are an importent cause of diarrhea in HIV-infected individuals. Drugs 1995;49(Suppl.2):1–36
   7. Carter R, Guido F, Jacquette G, et al. Outbreak of Cyclosporiasis associated with drinking water. 36th Intern. Conf., Antimicrob. Agents Chemother., New Orleans, Abstracts, K-52.
   8. Cook K, Doyce T, Puhr N, et al. Increasing antimicrobial resistant Schigella infections in United States. 36th Intern. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., New Orleans, Abstracts, E-20, p.84.
   9. Лучшев В.И., Шахмарданов М.З., Исаев Н.П. и др. // Клиническое течение шигеллеза Флекснера на современном этапе. – Инфектология. Достижения и перспективы. Юбилейная научн. конф., Санкт-Петербург, 1996. Тез. докл., 144–145.
   10. Грачева Н.М., Аваков А.А., Пожалостина Л.В. и др. // Ципринол в клинике инфекционных заболеваний. – Шаг вперед в антимикробной терапии, 1992, “KRKA”, 17–26.
   11. Михайлова Л.М., Андриевская С.Г., Соколова Л.В. и др. // Оценка эффективности лечения иерсиниозов препаратами группы фторированных хинолонов. – Инфектология. Достижения и перспективы. Юбилейная нучн. конф., Санкт-Петербург, 1996. Тез. докл.,157.
   12. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. // Фторхинолоны, Москва, Биоинформ, 1995, 208 с.
   13. Ющук Н.Д., Кузнецов В.Д., Кареткина Г.Н. и др. // Опыт применения абактала (пефлоксацина) в лечении иерсиниозов. – Урология и нефрология, 1991, Приложение, 85–88.
   14. DuPon HL. Quinolones in Salmonella typhi infection. Drugs 1993;45(Suppl.3):34–9.
   15. Halstensen A, Voltersvik P, Gossiilus G, et al. Double-blind comparison of ofloxacin for 3 days and placebo in acute bacterial enteritis. Drugs 1995;49(Suppl.2):454–6.
   16. Nelwan RHH, Hendarwanto, Zulkarain I, et al. A comparative study of short course of ciprofloxacin treatment in typhoid and paratyphoid fever. Drugs 1995;49(Suppl.2):463–5.
   17. Salam MA, KanWA, Begum M, et al. Antimicrobial treatment of cholera. Drugs 1995;49(Suppl2):466–9.
   18. Todd PA, Faulds D. Ofloxacin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacology and therapeutic use. Drugs 1991;42:825–76.
   19. Nord CE. Effect of Quinolone on the human intestinal microflora. Drugs 1995; 49 (Suppl.2); 81–5.
   20. Петров В.А., Турьянов М.Х., Алюшин А.М. Лечение холеры (опыт работы в Дагестане). Инфектология. Достижения и перспективы. Юбилейная научн. конф., Санкт-Петербург, 1996, Тез. докл., 171–172.
   21. Gutuzzo E, Seas C, Echevarria J, et a. Oral ciprofloxacin in the treatment of cholera. Drugs 1995;49(Suppl.2):451–3.
   22. Kahn W.A., Dhar U., et al. Antimicrobial treatment of adults with cholera due to Vibrio cholerae 0139 (synonym Bengal). Drugs 1995; 49 (Suppl. 2): 460-5.
   23. Иванов К.Н., Любимов Ф.С., Ставицкая Е.Л. Лечение современной дизентерии. – Инфектология. Достижения и перспективы. Юбилейная научн. конф., Санкт-Петербург, 1996. Тез. докл., 102–103.
   24. Howard AJ, Joseph TD, Bloodwirth LLO, et al. The emergence of ciprifloxacin resistance in Salmonella typhi murium. J Antimicrob Chemother 1990;26:296–8.
   25. Милютина Л.Н., Белова Н.В., Вильман Л.М. др. // Этиотропная терапия сальмонеллезов у детей на современном этапе. – IV Российский нац. конгр. “Человек и лекарство”, 1997. Тез. докл., 200.
   26. Hassan M. Muliple-resistant Salmonella typhi in children. Drugs 1995;49(Suppl.2):457–9.
   27. Овчинникова А.К., Кремнева В.Ф. // Фармакология антипротозойных средств, Москва, Университет Дружбы Народов, 1990, 163 с.