

Получена: 3 ноября 2018 / Принята: 12 декабря 2018 / Опубликовано online: 28 февраля 2019

УДК: 616.34-002:616.345:616.34-008.314.4

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШИГЕЛЛ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Шолпан А. Кулжанова ¹, <https://orcid.org/0000-0002-4118-4905>

Гульсимжан О. Туребаева ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8777-4874>

Кафедра инфекционных болезней, АО «Медицинский университет Астана»,
г. Астана, Республика Казахстан

Резюме

Введение. Одна из больших проблем практического здравоохранения на современном этапе – это рост антибиотикорезистентности шигелл к тем антибактериальным препаратам, которые широко сегодня используются в их лечении.

Цель исследования: изучить чувствительность штаммов *Shigella* spp., выделенных из кишечника больных острой дизентерией, к широко используемым в клинической практике антимикробным препаратам.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 236 медицинских карт пациентов с диагнозом острой дизентерии, пролеченных на базе Городской инфекционной больницы г. Астана за период 2014-2016 годы. Чувствительность шигелл к антибактериальным препаратам определяли в соответствии с руководством Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2010) [9]. Степень дисбактериоза кишечника определялась в соответствии с классификацией Н.М. Грачевой [1, 3]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 12.0.2 для Windows.

Результаты. В этиологической структуре шигеллезов на современном этапе доминируют *Sh.flexneri* 2a, 2в,1в, *Shigella Sonnei* 2e и 2д. Доксициклин, триметоприм, ампициллин, тетрациклины, гентамицин и хлорамфеникол не могут являться препаратами стартовой терапии шигеллезов из-за развившегося за последние годы достаточно высокого уровня резистентности к ним шигелл. Кроме того, в настоящее время отмечается тенденция к выработке резистентности шигелл к фторхинолоновым препаратам (ципрофлоксацину) и цефалоспорином (цефотаксиму, цефтриаксону), широко используемых в терапии данного заболевания. У больных шигеллезами наблюдаются субкомпенсированные и декомпенсированные нарушения в микрофлоре кишечника, которые усугубляются под влиянием антибактериальных препаратов.

Заключение: Развитие тенденции к выработке резистентности возбудителей шигеллезов к ципрофлоксацину и цефалоспорином (цефтриаксону, цефотаксиму) на современном этапе требуют надзора за резистентностью шигелл к этим антибиотикам, что послужит основанием для принятия своевременных мер по коррекции антимикробной терапии, рациональному выбору антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: шигеллы, острая дизентерия, антибиотикорезистентность.

Summary

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF SHIGELLA AT THE PRESENT STAGE

Sholpan A. Kulzhanova ¹, <https://orcid.org/0000-0002-4118-4905>

Gulsimzhan O. Turebaeva ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8777-4874>

¹ Department of infectious diseases, JSC Astana Medical University,
Astana, Republic of Kazakhstan

Introduction. One of the major problems of practical public health at the present stage is the growth of *Shigella*'s high antibiotic resistance to those antibacterial drugs that are widely used today in their treatment.

Objective: to study the sensitivity of the *Shigella* spp. strains isolated from the intestines of patients with acute dysentery to antimicrobials widely used in clinical practice.

Materials and methods.

A retrospective analysis of 236 medical records of patients with a diagnosis of acute dysentery treated on the basis of the Astana City Infectious Diseases Hospital for the period 2014-2016 was carried out. The sensitivity of *Shigella* to antibacterial drugs was determined in accordance with the guidelines of the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI, 2010) [9]. The

degree of intestinal dysbiosis was determined in accordance with the classification of NM Gracheva and others [1, 3]. Statistic analysis of getting information was carried with SPSS program 12.0.2 for Windows.

Results. At the present stage, *Sh.flexneri* 2a, 2b, 1b, *Shigella Sonnei* 2e and 2d dominate in the etiological structure of shigellosis. Doxycycline, trimethoprim, ampicillin, tetracyclines, gentamicin and chloramphenicol cannot be used as starting therapy for shigellosis because of the fairly high level of resistance to them for shigella that has developed in recent years. In addition, currently there is a tendency to develop resistance of shigella to fluoroquinolone drugs (ciprofloxacin) and cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone), which are widely used in the treatment of this disease. In patients with shigellosis, subcompensated and decompensated disorders in the intestinal microflora are observed, which are aggravated under the influence of antibacterial drugs.

Conclusion: The development of a tendency to develop resistance of shigellosis pathogens to ciprofloxacin and cephalosporins (ceftriaxone, cefotaxime) at the present stage requires the supervision of the resistance of shigella to these antibiotics, which will serve as a basis for taking timely measures for antimicrobial therapy, rational choice of antimicrobial therapy.

Key words: *shigella, acute dysentery, antibiotic resistance.*

Түйіндеме

ҚАЗІРГІ САТЫДАҒЫ ШИГЕЛЛАЛАРДЫҢ АНТИБИОТИКТЕРГЕ ТӘЗІМДІЛІГІ

Шолпан А. Кулжанова ¹, <https://orcid.org/0000-0002-4118-4905>

Гульсимжан О. Туребаева ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8777-4874>

¹ Жұқпалы аурулар кафедрасы, «Астана медицина университеті» АҚ,
Астана қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Қазіргі кезеңдегі практикалық денсаулық сақтаудың негізгі проблемаларының бірі - шигеланың емдеуде кеңінен қолданылатын антибактериалды препараттарға жоғары антибиотикалық төзімділігінің өсуі.

Мақсаты: жедел дизентериямен ауыратын науқастардың шигела микробы изоляттарды клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданылатын антибактериалды препараттарға сезімталдығын зерттеу.

Материалдары және әдістері. 2014-2016 жылдар арасында Астана қалалық жұқпалы аурулар ауруханасында емделіп шыққан жедел дизентерия диагнозымен ауыратын 236 пациенттің медициналық карталарына ретроспективті талдау жүргізілді. Шигеллалардың антибактериалды препараттарға сезімталдығы Клиникалық зертханалық стандарттар институты (Clinical Laboratory Standards Institute, 2010) нұсқаулығына сәйкес анықталды [9]. Ішек дисбактериозының дәрежесі М.Н. Грачеваның жіктелуіне сәйкес анықталды [1, 3]. Деректерді статистикалық өңдеу Windows-қа арналған SPSS 12.0.2 программа бойынша жасалды.

Нәтижелері. Қазіргі кезеңде шигеллездердің этиологиялық құрылымында *Sh.flexneri* 2a, 2b, 1b, *Shigella Sonnei* 2e, 2d басым. Доксициклин, триметоприм, ампициллин, тетрациклин, гентамицин және хлорамфеникол соңғы жылдары дамығандықтан шигеллездердің бастапқы терапиясының препараттары бола алмайды. Сонымен қатар, қазіргі уақытта осы ауруды емдеуде кеңінен қолданылатын фторхинолонды препаратқа (ципрофлоксацинге) және цефалоспоринге (цефотаксимға, цефтриаксонға) шигеллалардың резистенттілігін өңдеу үрдісі байқалады. Шигеллезбен ауыратын науқастарда ішек микрофлорасында субкомпенсирленген және декомпенсирленген бұзылулар байқалады, олар антибактериалды препараттардың әсерімен күрделенеді.

Қорытынды: Ципрофлоксацин мен цефалоспориндерге (цефтриаксонға, цефотаксимға) шигеллез қоздырғыштарының резистенттілігін өзіндік үрдісінің дамуы қазіргі кезеңде осы антибиотиктерге шигеллалардың резистенттілігін қадағалауды талап етеді, бұл микробқа қарсы терапияны түзету, антибактериалды препараттарды ұтымды таңдау бойынша уақтылы шаралар қабылдауға негіз болады.

Түйінді сөздер: *шигелла, сыртқы дизентерия, антибиотикке төзімділік.*

Библиографическая ссылка:

Кулжанова Ш.А., Туребаева Г.О. Антибиотикорезистентность шигелл на современном этапе // Наука и Здравоохранение. 2019. 1 (Т.21).С. 74-79.

Kulzhanova Sh.A., Turebaeva G.O. Antibiotic resistance of shigella at the present stage // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 1, pp. 74-79.

Кулжанова Ш.А., Туребаева Г.О. Қазіргі сатыдағы шигеллалардың антибиотиктерге төзімділігі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 1 (Т.21). Б. 74-79.

Введение

Актуальность шигеллезов на современном этапе определяется все еще их широким распространением в мире, в том числе и в Республике Казахстан, и более тяжелым течением заболевания на современном этапе. По данным ВОЗ ежегодная летальность в мире от шигеллезной инфекции составляет более 500 тысяч человек. Одна из больших проблем практического здравоохранения на современном этапе – это рост высокими темпами антибиотикорезистентности шигелл к тем антибактериальным препаратам, которые широко сегодня используются в их лечении [2, 4, 6, 8, 13].

Широкое и бессистемное применение антимикробных средств, назначение их без показаний, использование антибиотиков, к которым патогенные бактерии уже устойчивы, назначение несоответствующих антибиотиков, в дозах ниже оптимальных, неправильно подобранные сроки лечения, доступность для населения антибиотиков, отпускаемых без рецепта, неконтролируемое применение антибактериальных препаратов в животноводстве и сельском хозяйстве, все это привело к росту устойчивости шигелл к антибиотикам, и по прогнозам ученых эта проблема еще больше будет усугубляться [5, 7].

Вопрос этиотропной терапии острых бактериальных кишечных инфекций является одним из важных вопросов, который всегда стоит перед практическим врачом при назначении терапии этим больным. С одной стороны, ряд исследователей считают нецелесообразным использование антибиотиков при легких и среднетяжелых формах инвазивных диарей. Но с другой стороны, как известно, антибактериальная терапия уменьшает длительность лихорадочного периода, выраженность диарейного синдрома, сокращает период бактериовыделения, снижает риск формирования бактерионосительства [2, 4].

У шигелл существовала природная чувствительность к тетрациклинам, аминогликозидам, полусинтетическим пенициллинам (амоксциллин, ампициллин, пиперациллин и их комбинации с ингибиторами β -лактамаз), цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу. Однако по данным литературы, за последние годы свое клиническое значение утратили тетрациклины, полусинтетические пенициллины, ко-тримоксазол, хлорамфеникол, т.е. наиболее применяемые в последние десятилетия препараты [4, 14]. И перечень препаратов, к которым у шигелл существуют уже изначальная природная резистентность (бензилпенициллину, оксациллину, макролидам (кроме азитромицина), линкозамидам, гликопептидам, рифампицину, фузидиевой кислоте), дополняется новыми лекарственными препаратами, к которым в настоящее время вырабатывается резистентность, но уже приобретенная.

Основной причиной развития резистентности шигелл к антибиотикам, является факт, что гены резистентности практически ко всем «антишигеллезным» препаратам, расположенные на плазмидах шигелл, могут свободно передаваться к чувствительным штаммам как в пределах рода *Shigella*,

так и от других представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Свободный обмен плазмидами позволяют выживать большинству микробных клеток в условиях терапевтических концентраций противоинфекционных лекарственных средств. Плазмиды встраиваются в бактериальную хромосому или вызывают мутацию в ней, модулируя уровень чувствительности бактерий [4, 15].

Свободный обмен генами резистентности, расположенных на плазмидах шигелл, приводит к утрате активности антибиотиков в отношении возбудителя и соответственно к снижению их эффективности, развитию осложнений, бактерионосительства, хронизации процесса, неблагоприятных исходов при данном заболевании [15].

Известно, что среди возбудителей бактериальных кишечных инфекций, в том числе шигелл, выделенных в разных географических зонах, существуют значительные различия в частоте распространения антибиотикорезистентности [13, 14]. Поэтому изучение антибиотикочувствительности шигелл именно на территории Казахстана на современном этапе представляет большой клинический интерес.

Цель исследования – изучить чувствительность штаммов *Shigella* spp., выделенных из кишечника больных острой дизентерией, к широко используемым в клинической практике антимикробным препаратам.

Материалы и методы исследования.

Нами проведен ретроспективный анализ 236 медицинских карт пациентов с бактериологически подтвержденным диагнозом острой дизентерии, пролеченных на базе Городской инфекционной больницы г. Астана за период 2014-2016 годы. Возраст пациентов варьировал от 15 до 78 лет. Больные в возрасте 15-30 лет составили - 134 (56,7%), 31-60 лет - 89 (37,7%), старше 60 лет - 13 (5,5%), 119 мужчин (50 %) и 117 (50%) женщин.

Клинический диагноз устанавливался на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждался бактериологическими исследованиями. Определение формы и тяжести заболевания осуществлялось согласно принятой классификации В.И. Покровского и др. (1982). Чувствительность шигелл к антибактериальным препаратам определялась в соответствии с руководством Клинической лаборатории Института стандартов (Clinical Laboratory Standards Institute – CLSI, 2010) [9]. Степень дисбактериоза кишечника определялась в соответствии с классификацией Н.М. Грачевой [1, 3]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 12.0.2 для Windows.

От всех пациентов получено информированное согласие на обследование при поступлении в стационар.

Руководство ГИБ г. Астаны информировано о проводимом исследовании и не возражает о дальнейшем использовании результатов исследования и опубликовании их в открытой печати

Результаты исследования.

Анализ этиологической структуры шигеллезов на современном этапе показал преимущественную встречаемость шигеллеза, вызванного шигеллой

Флекснера (63%), подвиговая характеристика которого была представлена: *Sh.flexneri* 2a – в 33%, *Sh.flexneri* 1b – в 20,7%, *Sh.flexneri* 2b – в 21,4%, *Sh.flexneri* 3b – в 2%, *Sh.flexneri* 2b – в 2,6%, *Sh.flexneri* 4a – в 1,3%, *Sh.flexneri* 4b – в 1,3%, *Sh.flexneri* 6 (Newcastle) – в 8,4%, *Sh.flexneri* 6 (Boyd 88) – в 7,1%, *Sh.flexneri* 1b в 2% случаев.

В 36,8% случаев шигеллезы были вызваны шигеллой Зонне, подвиговая структура, которой была представлена: *Sh.sonnei* 2e – в 63,2%, *Sh.sonnei* 2d – в 22%, *Sh.sonnei* 1a – в 4,6%, *Sh.sonnei* 2a – в 2,3%, биовар К – в 8% случаев.

Анализ результатов антибиотикограмм *Shigella* spp. показал, что их резистентность к цефтриаксону (*Ceftriaxone*) составляет 84,7%, гентамицину (*Gentamicin*) – 92,4%, доксициклину (*Doxycyclin*) – 100%, триметоприму (*Trimethoprim*) – 99,1%, ампициллину (*Ampicillin*) – 94,9%, хлорамфениколу (*Chloramphenicol*) – 79,7%, цефотаксиму (*Cefotaxim*) – 41,5%, ципрофлоксацину (*Ciprofloxacinum*) – 56,8%.

При анализе антибиотикорезистентности *Shigella* spp. в зависимости от ее вида установлено, что *Sh.Flexneri* и *Sh.sonnei* имеют 100% резистентность к доксициклину, 98,7% и 100% соответственно к триметоприму, 94,0% и 97,7% к ампициллину, 94,6% и 88,5% к гентамицину, 91,3% и 73,6% к цефтриаксону, 89,3% и 63,2% к хлорамфениколу, 44,4% и 36,8% к цефотаксиму, 58,4% и 54,0% к ципрофлоксацину и 0% к дизентерийному бактериофагу.

При шигеллезном процессе в кишечнике происходит нарушение качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, которое усугубляется при лечении антибактериальными препаратами. При исследовании микрофлоры кишечника у больных острой дизентерией до лечения в 27,6% случаев выявлены субкомпенсированные нарушения микрофлоры 2-й степени, в 59% случаев – декомпенсированные нарушения III степени и в 1,8% случаев – нарушения микрофлоры кишечника IV степени. Нарушения микрофлоры кишечника характеризовались снижением бифидобактерий на 1-2 порядка у 46,1% больных, более чем на 2 порядка – у 46,1% пациентов, снижение количества лактобактерий на 1-2 порядка – у 40,3% больных и более, чем на 2 порядка – у 30,3% пациентов.

На фоне снижения и/или исчезновения бифидобактерий и лактобактерий, как известно, идет рост условно-патогенных представителей микрофлоры. Эта закономерность есть результат сложного комплекса взаимодействия микроорганизмов с организмом хозяина (человека), выработанных в ходе эволюции.

В ходе исследования нами установлено, что у больных шигеллезом до лечения в микрофлоре кишечника отмечается повышение содержания гемолитических эшерихий (в 40% случаев), кишечной палочки (в 38,3% случаев), условно-патогенных энтеробактерий (в 49,2% случаев), стафилоккока (в 24,2% случаев), энтерококка (в 31,7% случаев), грибов рода *Candida* (в 47,5% случаев).

Нами также проанализировано влияние антибактериальных препаратов (ципрофлоксацина, цефтриаксона, гентамицина) на состояние микрофлоры кишечника у больных острой дизентерией. Назначение фторхинолонового препарата ципрофлоксацина

сопровождалось в 33,3% случаев достоверным снижением содержания лактобактерий и бифидобактерий, тогда как назначение цефтриаксона сопровождалось ухудшением состояния микрофлоры только в 7,7% случаев бифидобактерий и 15,4% лактобактерий, а применение гентамицина только в 12,5% случаев снижало содержание только лактобактерий, содержание бифидобактерий на фоне лечения гентамицином в большинстве случаев (81,2%) не изменялось. Полученные данные свидетельствуют о преимущественном угнетающем влиянии ципрофлоксацина на состояние бифидофлоры и лактофлоры у больных шигеллезом. Тогда как на фоне применения антибактериальной терапии отмечается нарастание количества гемолитических эшерихий в 20% случаев, условно-патогенных энтеробактерий в 13,3%, энтерококков в 10% случаев.

Обсуждение

Знание современного спектра чувствительных к определенным антибиотикам возбудителей острых кишечных инфекций, и проведение мониторинга их резистентности к наиболее используемым в практике химиопрепаратам, безусловно, необходимые составляющие современной терапевтической тактики [2, 4, 5, 7].

Анализ этиологической структуры шигеллезов на современном этапе показал, что ведущим возбудителем острой дизентерии является шигелла Флекснера, в структуре которой преобладают биовары 2a, 2b, 1b, а также биовар 6 (Newcastle и Boyd 88). В структуре шигелл Зонне преобладают биовары 2e и 2d.

Результаты изучения антибиотикочувствительности *Shigella* spp. согласуются с международными данными [2, 6, 8, 10, 11, 12] и свидетельствуют об отсутствии эффекта в настоящее время от широко используемых ранее в лечении шигеллезов антибактериальных препаратов (гентамицина, доксициклина, триметоприма, ампициллина и хлорамфеникола) и настораживает рост процента антибиотикорезистентности шигелл к цефтриаксону, ципрофлоксацину и цефотаксиму, которые являются препаратами выбора в лечении шигеллезов в настоящее время. К дизентерийному бактериофагу, который широко не используется в лечении шигеллезов на современном этапе, чувствительность шигелл сохранена полностью (100%), что свидетельствует о перспективности его применения в комплексном лечении острой дизентерии.

При шигеллезном процессе в кишечнике происходит нарушение качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, которое усугубляется при лечении антибактериальными препаратами. Препаратом выбора в лечении шигеллезов согласно Протокола диагностики и лечения острых диарей у взрослых, рекомендованных МЗ РК, является фторхинолоновый препарат – ципрофлоксацин. Клиническая эффективность фторхинолонов широко известна, однако общеизвестным является и тот факт, что эта группа препаратов вызывает глубокие нарушения в микрофлоре кишечника, особенно облигатной ее части. Результаты нашего исследования еще раз показали отрицательное влияние ципрофлоксацина на состояние бифидофлоры и лактофлоры у больных шигеллезом в

процессе лечения, превосходящее действие цефтриаксона и гентамицина. Таким образом, необходим постоянный контроль за резистентностью возбудителей к антибиотикам, что послужит основанием для принятия своевременных мер по коррекции антимикробной терапии, рациональному выбору антибактериальных препаратов и сохранению их эффективности в будущем.

Выводы:

1. В этиологической структуре шигеллезов на современном этапе доминируют *Sh.flexneri* 2a, 2b, 1b, *Shigella Sonnei* 2e и 2d.
2. Доксциклин, триметоприм, ампициллин, тетрациклины, гентамицин и хлорамфеникол не могут являться препаратами стартовой терапии шигеллезов из-за достаточно высокого уровня резистентности к ним шигелл.
3. На современном этапе отмечается тенденция к выработке резистентности шигелл к ципрофлоксацину, цефотаксиму, цефтриаксону, широко используемых в терапии данного заболевания.
4. У больных шигеллезами наблюдаются субкомпенсированные и декомпенсированные нарушения в микрофлоре кишечника, которые усугубляются под влиянием антибактериальных препаратов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература:

1. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. - М., 2003. 224с.
2. Галушко Н.А., Дьяченко А.Г., Чемич Н.Д., Дьяченко П.А. Антибиотикорезистентность шигелл и рациональная этиотропная терапия шигеллезов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. N 2. С.71-75.
3. Грачева Н.М., Ющук Н.Д., Чупринина Р.П. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов. Пособие для врачей и студентов. – М., 1999. – 44с.
4. Малеев В.В., Иванов А.С., Строчунский Л.С. Резистентность шигелл и современные возможности антибактериальной терапии шигеллезов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Том 7. №4. С. 350-368.
5. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Антибиотикорезистентность в современном мире// Педиатрическая фармакология. 2017. Том 14. №5. С. 341-354.
6. Халиуллина С.В., Леонтьева Н.С. Антибиотикорезистентность копроштаммов шигелл и сальмонелл, выделенных от детей, больных ОКИ. // Практическая медицина. 2010. №7 (46). С. 137.
7. Черепихина И.Я., Балахнова В.В., Бурлакова О.С. и др. Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий, проводимый в рамках программы

противодействия биотерроризму // Успехи современного естествознания. 2007. № 2. С. 31-35.

8. Черноземова Е.А., Дьячков А.Г. Видовая характеристика шигелл и их антибиотикорезистентность у больных дизентерией по данным КИБ им. С.П. Боткина//Инфекция и иммунитет. 2014. №1. С. 97.
9. *Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing // Twentieth informational supplement document. 2010. Vol. 30, No 1. P. 108-114.*
10. De Lappe N., O'Connor J., Garvey P., McKeown P., Cormican M. Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei* Associated with Travel to India. *Emerg Infect Dis.* 2015. Vol. 21, No 5. P. 894-6.
11. Gaudreau C., Barkati S., Leduc J.M., Pilon P.A., Favreau J., Bekal S. *Shigella* spp. with reduced azithromycin susceptibility, Quebec, Canada, 2012-2013. *Emerg Infect Dis.* 2014. Vol. 20, No 5. P. 854-6.
12. Gaudreau C., Ratnayake R., Pilon P.A., Gagnon S., Roger M., Levesque S. Ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among men who have sex with men, Canada, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011. Vol. 17(9). P. 1747-50.
13. Laxminarayan R. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions // *Lancet Infect Dis.* 2013. Vol. 13(12). P. 1057–98.
14. Pons M.J., Gomes C., Martinez-Puchol S., Ruiz L., Mensa L., Vila J., Gascon J., Ruiz J. Antimicrobial resistance in *Shigella* spp. causing traveller's diarrhoea (1995-2010): a retrospective analysis // *Travel Med Infect Dis.* 2013. Vol. 11, No 5. P. 315-9.
15. Vk D., Srikumar S., Shetty S., Nguyen S., Karunasagar I., Fanning Silent S. Antibiotic resistance genes: A threat to antimicrobial therapy // *International Journal of Infectious Diseases.* 2019. Vol. 79, No1. P.20.

References:

1. Bondarenko V.M., Gracheva N.M., Maculevich T.V. *Disbakteriozy kishchnika u vzroslykh* [Intestinal dysbiosis in adults]. - M., 2003.- 224p. [in Russian]
2. Galushko N.A., D'jachenko A.G., Chemich N.D., D'jachenko P.A. *Antibiotikorezistentnost' shigell i ratsional'naya etiotropnaya terapiya shigellezov* [Antibiotic resistance of Shigella and rational etiotropic therapy of shigellosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2005. No 2. pp.71-75. [in Russian]
3. Gracheva N.M., Jushhuk N.D., Chuprinina R.P. *Disbakteriozy kishchnika, prichiny vznikhoveniya, diagnostika, primeneniye bakteriinykh biologicheskikh preparatov. Posobie dlya vrachei i studentov.* [Intestinal dysbiosis, causes, diagnosis, use of bacterial biological preparations. Handbook for doctors and students]. – M., 1999. – 44p. [in Russian]
4. Maleev V.V., Ivanov A.S., Strachunskii L.S. *Rezistentnost' shigell i sovremennye vozmozhnosti antibakterial'noi terapii shigellezov* [Resistance of Shigella and modern possibilities of antibacterial therapy of shigellosis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2005.Vol 7. No 4. pp. 350-368. [in Russian]

5. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Antibiotikorezistentnost' v sovremennom mire [Antibiotic resistance in the modern world]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2017. Vol 14. No5. pp. 341-354. [in Russian]
6. Haliullina S.V., Leont'eva N.S. Antibiotikorezistentnost' koproshtammov shigell i sal'monell, vydelennykh ot detei, bol'nykh OKI [Antibiotic resistance of Shigella and Salmonella coproshtams isolated from children with acute intestinal infections]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2010. No7 (46). pp. 137. [in Russian]
7. Cherepahina I.Ya., Balahnova V.V., Burlakova O.S. i dr. Monitoring antibiotikorezistentnosti enterobakterii, provodimyi v ramkakh programmy protivodeistviya bioterrorizmu [Monitoring of antibiotic resistance of enterobacteria carried out as part of a program to counter bioterrorism]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in modern natural science.]. 2007. No 2. pp. 31-35. [in Russian]
8. Chernozemova E.A., D'yachkov A.G. Vidovaya kharakteristika shigell i ikh antibiotikorezistentnost' u bol'nykh dizenteriei po dannym infektsionnoi bol'nitsy im. S.P. Botkin [Species characteristic of Shigella and their antibiotic resistance in patients with dysentery according to the data of the Infectious Diseases Hospital S.P. Botkin's named]. *Infektsciya i immunitet* [Infection and Immunity]. 2014. No 1. pp. 97. [in Russian]
9. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *Twentieth informational supplement document*. – 2010. Vol. 30, No 1. 108-114.
10. De Lappe N., O'Connor J., Garvey P., McKeown P., Cormican M. Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei* Associated with Travel to India. *Emerg Infect Dis*. 2015. Vol. 21, No 5. P. 894-6.
11. Gaudreau C., Barkati S., Leduc J.M., Pilon P.A., Favreau J., Bekal S. *Shigella* spp. with reduced azithromycin susceptibility, Quebec, Canada, 2012-2013. *Emerg Infect Dis*. 2014. Vol. 20, No 5. P. 854-6.
12. Gaudreau C., Ratnayake R., Pilon P.A., Gagnon S., Roger M., Levesque S. Ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among men who have sex with men, Canada, 2010. *Emerg Infect Dis*. 2011. Vol. 17(9). P. 1747-50.
13. Laxminarayan R., et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 013. Vol. 13(12). P. 1057-98.
14. Pons M.J., Gomes C., Martinez-Puchol S., Ruiz L., Mensa L., Vila J., Gascon J., Ruiz J. Antimicrobial resistance in *Shigella* spp. causing traveller's diarrhoea (1995-2010): a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2013. Vol. 11, No 5. P. 315-9.
15. Vk D., Srikumar S., Shetty S., Nguyen S., Karunasagar I., Fanning Silent S. Antibiotic resistance genes: A threat to antimicrobial therapy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019. Vol. 79, No1. P.20.

Контактная информация:

Кулжанова Шолпан Адлгазыевна - заведующая кафедрой инфекционных болезней, АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшілік, 49,А.

E-mail: sholpan5@yandex.ru

Телефон: 87057551330