



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»
Кафедра инфекционных болезней

Острые кишечные инфекции. Общие принципы диагностики и терапии

к.м.н., доц. кафедры Н.В.Соловей

2016

ДИАРЕЯ -

изменение нормальной характеристики фекалий, проявляющееся увеличением содержания в них жидкости, объема или частоты дефекаций.

Изменение консистенции (**разжижение**) фекалий и увеличение частоты стула **до 3 и более раз в сутки** часто используется для определения диареи в эпидемиологических исследованиях

Инфекционная диарея

- диарея, обусловленная инфекционными причинами
- в большинстве случаев сопровождается лихорадкой и общеинтоксикационным синдромом
- по длительности сохранения симптомов:
 - ✓ острая – ≤ 14 дней
 - ✓ персистирующая – 14-30 дней
 - ✓ хроническая - > 30 дней

Ежедневно болеет ОКИ ~ 12,0 млн человек

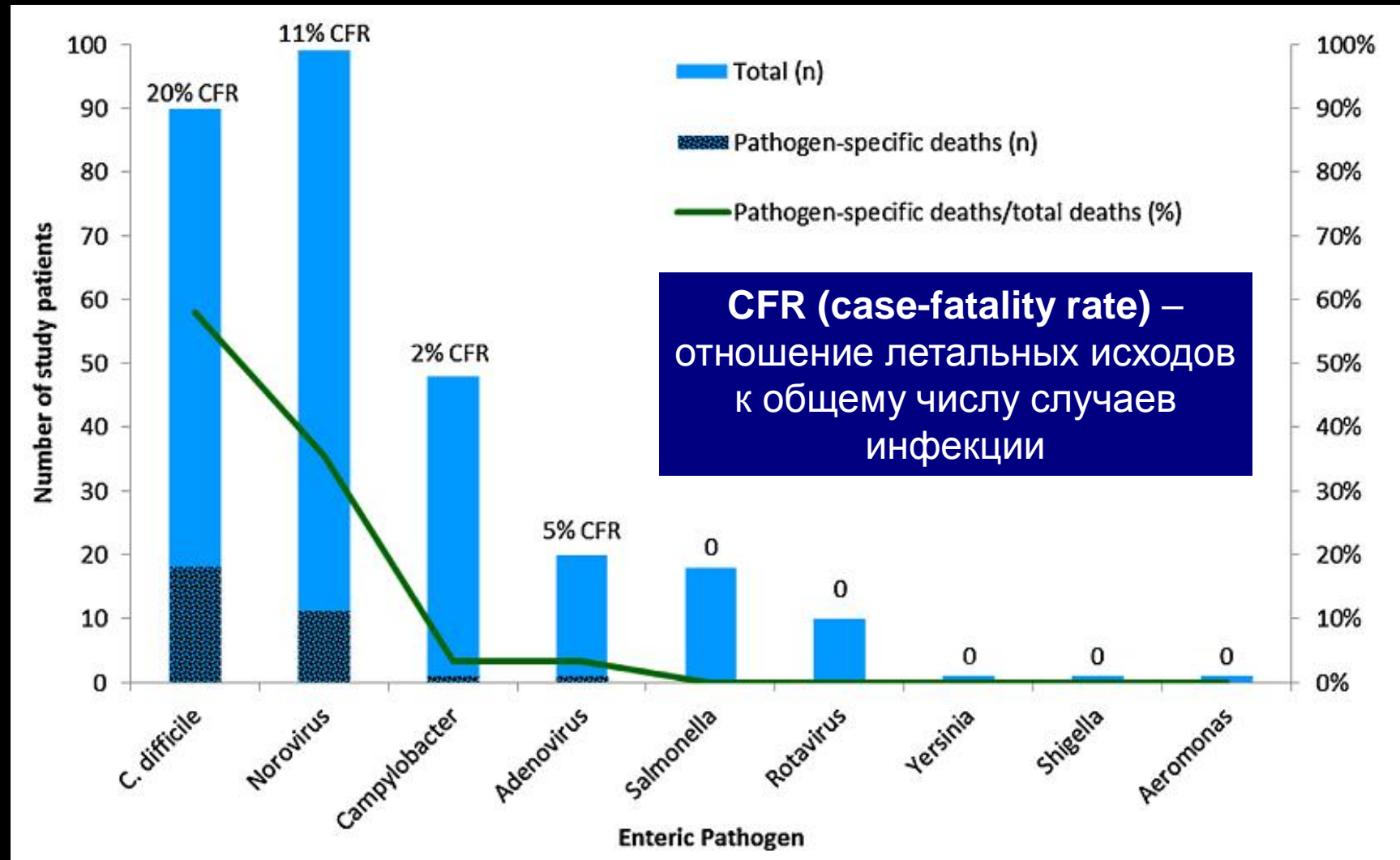
> 4 млрд случаев ежегодно

Лидирующая причина смерти детей в мире:
1,8 млн в год, 6,8 тыс ежедневно
Ø(чаще Азия, Африка, Латинская Америка)

Существенные экономические потери

Население Москвы ~ 12,0 млн человек

Общая летальность у госпитализированных пациентов с инфекционной диареей в Австрии, 2008-2010 г.г.



Заболевания, ассоциированные с перенесенной острой кишечной инфекцией

- *Campylobacter* spp. - целиакия

Riddle et al. Dig Dis Sci 2013; 58:3242

- Бактериальная этиология ОКИ (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp.):
 - синдром раздраженной кишки (ОШ 2,7, 95% ДИ 2,1-3,6)
 - функциональная диспепсия (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,0-1,9)
 - функциональная констипация (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,3-2,0)
 - ГЭРБ (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,4-1,8)

Porter et al. BMC Gastroenterology 2013; 13:46

- Реактивный артрит (РА) после перенесенной ОКИ:
 - *Campylobacter* spp. – 9 случаев РА на 1000 случаев ОКИ
 - *Salmonella* spp. – 12 случаев РА на 1000 случаев ОКИ
 - *Shigella* spp. – 12 случаев РА на 1000 случаев ОКИ

Ajene et al. J Health Popul Nutr 2013; 31:299

Патогенетические варианты диарей

Секреторная
(водянистая)

Инвазивная
(гиперэкссудативная,
кровянистая)

Гиперосмолярная

Гиперкинетическая

Основные причины различных патогенетических вариантов диарей

- **Секреторная диарея** (холера, сальмонеллез, эшерихиоз, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, терминальный илеит, ворсинчатая аденома прямой кишки)
- **Гиперэкссудативная диарея** (шигеллез, кампилобактериоз, язвенный колит, болезнь Крона, лимфома и карцинома кишечника)
- **Гиперосмолярная диарея** (ротавирусная инфекция, лямблиоз, синдром мальабсорбции, передозировка солевых слабительных)
- **Гипер- и гипокинетическая диарея** (синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи, злоупотребление ряда антацидов, прокинетики и др.)

Патогенез секреторной диареи

- энтеротоксин →
- активация аденилатциклазы энтероцитов →
увеличение внутриклеточного цАМФ →
- нарушение транспорта ионов Na и Cl через
мембрану клеток энтероцитов с их накоплением в
просвете кишки →
- интенсивная секреция жидкости в просвет
пищеварительного канала →
- обильная водянистая диарея, рвота →
- быстрое развитие дегидратация (в тяжелых случаях
вплоть до гиповолемического шока)

Патогенез гиперэкссудативной диареи

- в основе - выпотевание плазмы, крови, слизи и сывороточных белков в просвет кишки в результате поражения кишечной стенки воспалительного генеза
- стул необильный, жидкий, с примесью слизи, крови и часто гноя, иногда только слизь с кровью («ректальный плевок»)

Патогенез осмотической диареи

- нарушение пристеночного переваривания углеводов вследствие разрушения микроворсинок энтероцитов ®
- повышение осмотического давления в просвете кишки вследствие накопления неперевариваемых углеводов ®
- секреция жидкости в просвет пищеварительного канала
- характер стула – как при водянистой диарее

У постели больного важно различать два
клинических разных патогенетических типа
диарей!



Водянистая диарея

- локализация поражения – тонкая кишка
- стул обильный, водянистый, без лейкоцитов и примесей крови
- часто рвота, спастические абдоминальные боли в околопупочной области
- характерно развитие дегидратации

Кровянистая диарея

- локализация поражения – толстая кишка
- стул скудный, с примесью слизи, видимой крови, лейкоцитами
- боли внизу живота, тенезмы, ложные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника
- дегидратация не характерна

Этиология водянистой диареи

Бактерии:

Vibrio cholerae
Salmonella spp.
Энтеротоксигенные E.coli
Энтеропатогенные E.coli
Vibrio parahaemolyticus

Токсины:

Clostridium perfringens
Staphylococcus aureus
Bacillus cereus
Clostridium difficile
(энтеротоксин)

Вирусы:

Norovirus
Rotavirus
Adenovirus
Astrovirus
Calicivirus

Паразиты:

Giardia lamblia
Cryptosporidium
Isospora spp.
Cyclospora spp.

Этиология кроваистой диареи

Бактерии:

Shigella spp.

Энтероинвазивные *E.coli*

Энтерогеморрагические *E.coli*

Энтероинвазивные
варианты *Salmonella* spp.

Паразиты:

Entamoeba histolytica

Balantidium coli

Токсины:

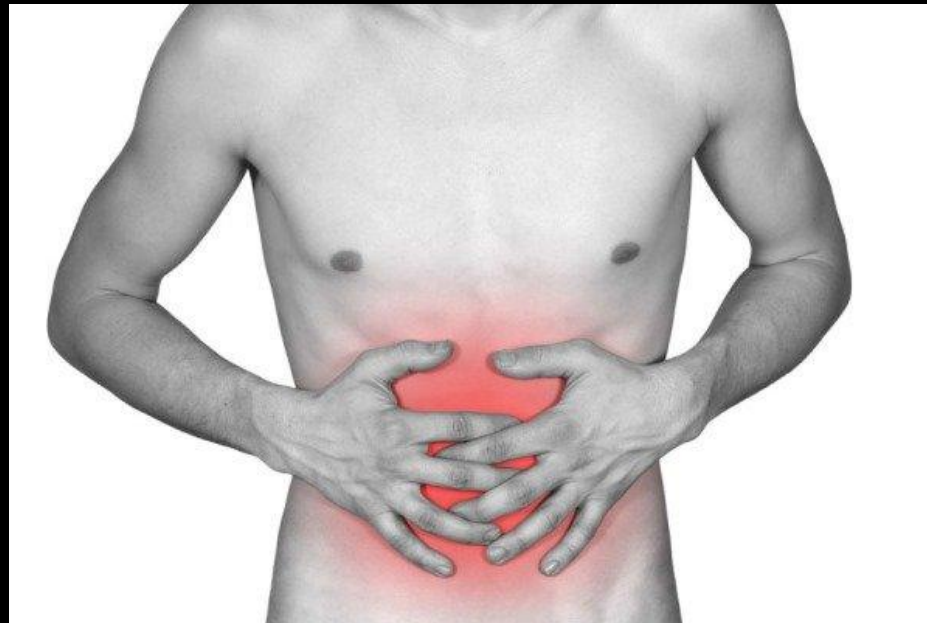
Clostridium difficile

(цитотоксин)

Основные клинические синдромы ОКИ

Синдром острого гастрита

- периодические боли и чувство тяжести в эпигастральной области, тошнота, рвота
- при глубокой пальпации - болезненность в эпигастрии



Синдром острого энтерита

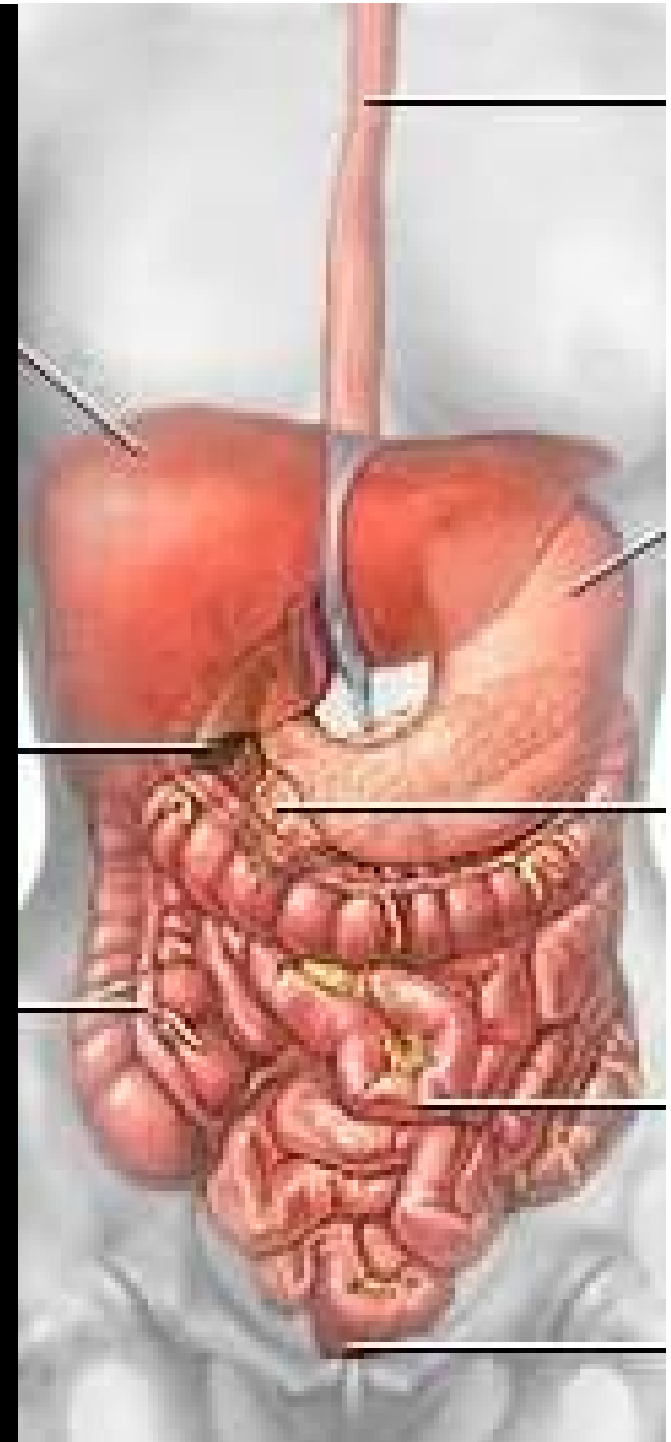
- периодические схваткообразные боли по всему животу, урчание, частый стул
- испражнения водянистые, с комочками непереваренной пищи, часто пенистые, имеют светлую желтоватую или желтовато-зеленоватую окраску
- пальпация живота выявляет урчание, шум плеска, болезненность в проекции тонкой кишки, толстая кишка не изменена
- следствие энтерита - обезвоживание

Синдром острого колита

- периодические схваткообразные боли в нижней части живота, чаще в левой подвздошной области, частые ложные позывы на дефекацию, тенезмы (болезненные позывы на дефекацию), ощущение неполного освобождения кишечника после дефекации
- стул частый, скудный, при тяжелом патологическом процессе - некаловый, состоящий из одних продуктов воспаления толстой кишки - слизи, крови
- пальпаторно спазм, уплотнение и болезненность пораженных отделов толстой кишки

Предварительный диагноз ОКИ - ТОПИЧЕСКИЙ

- Острый гастрит
- Острый энтерит
- Острый гастроэнтерит
- Острый энтероколит
- Острый колит
- Острый гастроэнтероколит



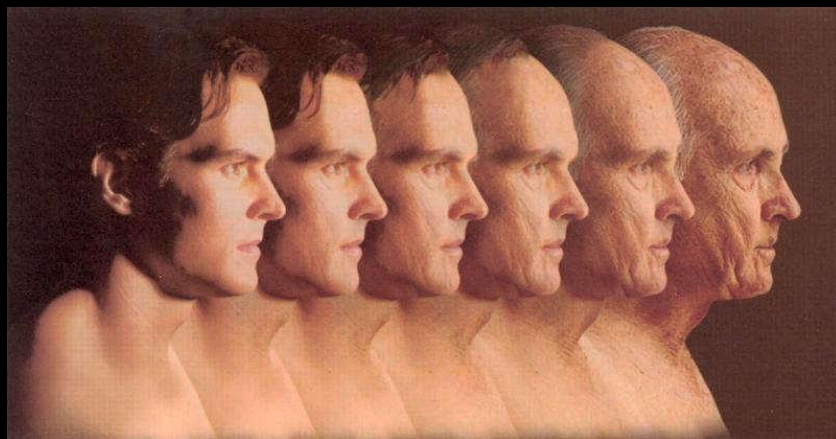
Тяжесть ОКИ



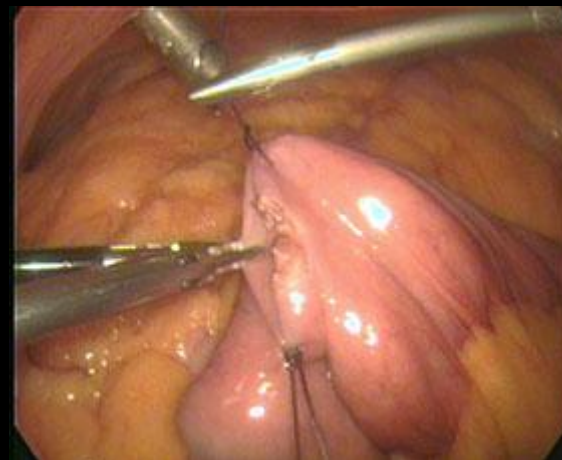
Интоксикация



Дегидратация



Возраст и коморбидность



Осложнения

Синдром интоксикации

- лихорадка
- озноб
- общая слабость, разбитость
- раздражительность, беспокойство или вялость
- снижение аппетита (вплоть до анорексии)
- плохой сон
- миалгии, артралгии и т.д.

Синдром дегидратации

Определяется на основании комплекса клинических признаков и взвешивания больного

- I ст. дегидратации (компенсированная) – потеря жидкости не более 5% массы тела; клинически жажда (непостоянно), ощущение легкой сухости слизистых и лабильной гемодинамики (ортостатическая гипотензия) при нормальном тургоре тканей и диурезе
- II ст. дегидратации (субкомпенсированная) – потеря жидкости до 6-7% (IIa) или до 8-9% (IIb) массы тел; клинически сухость слизистых, снижение тургора тканей, постоянная тахикардия, глухость тонов сердца, артериальная гипотензия, олигурия, бледность кожи, признаки цианоза

Синдром дегидратации

- III ст. дегидратации (декомпенсированная = гиповолемический шок) – потеря жидкости 10 и более % массы тела; клинически
 - резчайшая сухость слизистых, незакрывающиеся глаза (из-за сухости конъюнктив), афония, сухая морщинистая кожа, ее мраморность, цианоз
 - резко выраженная тахикардия, глухость сердечных тонов, артериальная гипотензия, нитевидный пульс на периферических сосудах, тахипноэ, анурия
 - адинамия, спутанность сознания по типу оглушенности, судороги конечностей и др.

Осложнения ОКИ

При инвазивных диареях:

- прободение кишечника с развитием перитонита
- периколиты
- кишечные кровотечения
- токсическое расширение толстого кишечника
- выпадение прямой кишки у детей
- синдром Рейтера, артриты, иридоциклиты
- гемолитико-уремический синдром (ГУС)
- острая почечная недостаточность
- дизэлектролитемия с судорожным синдромом
- лейкомоидная реакция

При секреторных диареях:

- острая почечная недостаточность (ПРЕРЕНАЛЬНАЯ форма)
- гиповолемический шок
- дизэлектролитемия с судорожным синдромом

Бактериологическое исследование кала: показания в Республике Беларусь



- При подозрении на острую кишечную инфекцию показано исследование кала на патогенную кишечную флору (как амбулаторно, так и стационарно):
 - *S. enteritidis*, *Shigella* spp. - в обязательном порядке
 - условно-патогенная флора – только если возможно определить ее количественно
 - часть возбудителей (диареегенные *E. coli*, холерный вибрион и т.д.) – при наличии эпидемиологических предпосылок

Бактериологическое исследование кала: показания в США



- тяжелое течение водянистой диареи
- водянистая диарея у декретированных КОНТИНГЕНТОВ:
 - резиденты учреждений длительного ухода
 - работники системы здравоохранения
 - лица, работающие в пищевой промышленности
 - лица, осуществляющие уход за другими людьми
- все случаи кровавистой диареи
- групповые случаи ОКИ
- нозокомиальный генез ОКИ
- неэффективность терапии ОКИ

Дополнительные методы микробиологических исследований при инфекционных диареях

- серологические методы (для *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и др. – РПГА в парных сыворотках, преимущественно ретроспективный диагноз)
- методы экспресс-диагностики (иммунохроматографический анализ – часто для выявления в испражнениях антигенов этиологически значимых вирусов, *Campylobacter* spp., токсинов *C.difficile*)
- полимеразная цепная реакция (бактериальные и вирусные возбудители ОКИ)

Окончательный диагноз ОКИ

устанавливается с учетом динамики клинических проявлений болезни и результатов лабораторных методов исследования (бактериологического, серологического, молекулярно-генетического)

Является не синдромальным, а **этиологическим**



Анамнез

- 1) когда и как началось заболевание (внезапное или постепенное начало, продолжительность симптомов)
- 2) характеристика испражнений (водянистые, кровянистые, с примесью слизи, цвет и т.д.)
- 3) частота стула и относительное количество испражнений **за интервал времени**
- 4) наличие симптомов колита (лихорадка, тенезмы, примесь крови и/или гноя в испражнениях)
- 5) симптомы эксикоза – жажда, тахикардия, ортостатическая гипотензия, уменьшение диуреза, вялость и заторможенность, снижение тургора кожи
- 6) сопутствующие симптомы, их частота и интенсивность (тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, мышечные боли, расстройства сознания)

Эпиданамнез

- 1) принадлежность к декретированным группам населения (работники питания, воспитатели детских учреждений)
- 2) пищевой анамнез (употребление в пищу недостаточно термически обработанного мяса, сырых яиц или моллюсков, непастеризованного молока); купание в загрязненных водоемах или использование для питья сырой воды из них (из озера или реки)
- 3) поездки в развивающиеся страны
- 4) посещение ферм и «детских» зоопарков, контакт с дикими или домашними животными, у которых отмечается диарея
- 5) наличие в окружении больных, имеющих сходные симптомы (например, в общежитии, на работе)
- 6) регулярный или недавний прием лекарств (антибиотиков, антацидных препаратов, противодиарейных средств)
- 7) наличие медицинских факторов, предрасполагающих к развитию инфекционной диареи (ВИЧ, прием иммунодепрессантов, гастрэктомия в анамнезе, ранний детский или старческий возраст)

Стандарты общелабораторного обследования больных ОКИ

- ОАК (нормоцитоз или лейкоцитоз с выраженным палочкоядерным сдвигом, признаки гемоконцентрации в виде повышения гематокрита, гемоглобина)
- ОАМ (высокий удельный вес при дегидратации, токсические изменения)
- БАК (мочевина, креатинин, Na, K, Cl, параметры КОС)
- Копрограмма (для уточнения преимущественно пораженного отдела кишечника)

Программа лечения ОКИ

1. Госпитализация по клиническим и эпидемиологическим показаниям
2. Адекватная регидратация (перорально, при наличии эксикоза IIб–III ст. у детей и III ст. у взрослых – парентерально)
3. Диета: стол П/4 на острый период заболевания
4. Этиотропная терапия – строго по показаниям!
5. Патогенетическая и симптоматическая терапия: энтеросорбенты, пробиотики, ферменты.

Расчет программы регидратации

- V (Общий объем жидкости) = $\Phi\Pi + \text{ЖВО} + \text{ЖТПП}$, где $\Phi\Pi$ - физиологические потребности, ЖВО - жидкость возмещающий объем, ЖТПП - жидкость текущих патологических потерь.

- 2 этапа регидратации

I этап – восполнение ЖВО (экстренная регидратация):

$\text{ЖВО} = m * \% \text{ потерь} * 10$ (мл), где % потерь – дефицит массы тела, развившийся в связи с дегидратацией; 10 – поправочный коэффициент

Расчет программы регидратации

II этап – поддерживающая регидратация:

Объем текущих патологических потерь:

- а) гипертермия – на каждый 1 °С выше 37 °С более 6 часов – 10 мл/кг/сут
- б) одышка – на каждые 20 дыханий выше нормы – 15 мл/кг/сут
- в) диарея – умеренная (до 40 мл/кг/сут), сильная (до 50-90 мл/кг/сут), профузная (до 100-120 мл/кг/сут)
- г) парез кишечника – II степени – 20 мл/кг/сут, III степени – 40 мл/кг/сут
- д) рвота – от 10 до 30 мл/кг
- е) на анурия – до 30 мл/кг

Чаще объем ТПП оценивается клинически

При оральной регидратации рассчитанный объем жидкости делят на равные промежутки времени (дробное питье), при парентеральной - рассчитывают скорость введения раствора (кап/мин) = объем ЖВО / (3*t), где t – время (в часах) введения ЖВО (в мл)

Антибактериальная терапия ОКИ: за и против

Сокращение
сроков заболевания,
выздоровление

Микробиологическая
эрадикация возбудителя
(декретированный
контингент)

YES

Сомнительный
клинический эффект,
↑ стоимости лечения

Побочные эффекты
(в том числе тяжелая
антибиотик-ассоц. диарея)

Индукция антибиотиком
факторов вирулентности
у EHEC O157:H7

Потенцирование явлений
селективного прессинга
(«коллатеральный ущерб»)

Увеличение частоты
бактерионосительства в периоде
реконвалесценции

Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal
Salmonella infection (Review)

THE COCHRANE
COLLABORATION®

Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC

- Мета-анализ, 12 исследований, 767 пациентов
- Назначение АБТ при сальмонеллезе не влияло на частоту дефекаций и выраженность лихорадки, не уменьшало частоту осложнений и не сокращало длительности заболевания
- **Назначение системных антибиотиков практически в 2 раза увеличивало риск выделения идентичного серовара *Salmonella* spp. в течение 1 месяца после лечения (ОР 1,96, 95% ДИ 1,29-2,98)**
- Нет убедительных данных о пользе применения АБТ у ранее здоровых пациентов с сальмонеллезом

Водянистая диарея

- основа лечения – регидратационная терапия
- в большинстве случаев АБТ не показана и проводится лишь **по строгим показаниям**:
 - тяжелое течение заболевания (госпитализация в ОРИТ)
 - возраст до 6 месяцев или старше 65 лет
 - иммуносупрессия (цитостатики, ГКС, онкогематология, декомпенсированный СД, ХПН, цирроз печени)
 - воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе
 - наличие искусственных имплантов (суставы, шунты и т.д.)
 - гемоглобинопатии

Водянистая диарея: АБТ только по показаниям

препараты выбора:

- **нифуроксазид** по 200 мг X 4 раза в день не более 7 дней

- **фторхинолоны II поколения:**

ципрофлоксацин 500 мг X 2 раза в день per os

офлоксацин 400 мг X 2 раза в день per os

норфлоксацин 400 мг X 2 раза в день per os

Длительность терапии: 3 дня

- у детей: **азитромицин** 10 мг/кг 1 раз в день 3 дня

препараты резерва – **цефалоспорины III поколения:**

цефтриаксон 1,0 г X 1 раз в день в/м, в/в 3 дня

Кровянистая диарея – абсолютное показание для АБТ

- препараты выбора – **фторхинолоны II поколения:**

ципрофлоксацин 500 мг X 2 раза в день per os

офлоксацин 400 мг X 2 раза в день per os

норфлоксацин 400 мг X 2 раза в день per os

Длительность терапии: 3-5 дней

- у детей: **азитромицин** 10 мг/кг 1 раз в день 3 дня

- препараты резерва – **цефалоспорины III поколения:**

цефтриаксон 1,0 г X 1 раз в день в/м, в/в 5 дней



Диарея путешественников

- ОКИ вирусной, бактериальной или протозойной природы, развивающиеся у вновь прибывших во время поездок в различные регионы Земли (чаще в тропические страны Азии, Африки, Центральной и Южной Америки)
- 20-50% туристов в течение 3-14 дней имеют хотя бы один эпизод диареи путешественников (чаще в первые 3-5 дней)
- большинство случаев диареи путешественников проходит даже без лечения в течение 1-5 дней

Ведущие этиологические агенты диареи путешественников в зависимости от региона

- Латинская Америка – ETEC, EAEC, норовирусы, EPEC
- Южная Азия – ETEC, EAEC, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.
- Юго-Восточная Азия – *Campylobacter* spp., EPEC, *Salmonella* spp., не холерные *Vibrio* spp.
- Африка – ETEC, Norovirus, *Shigella*, EPEC

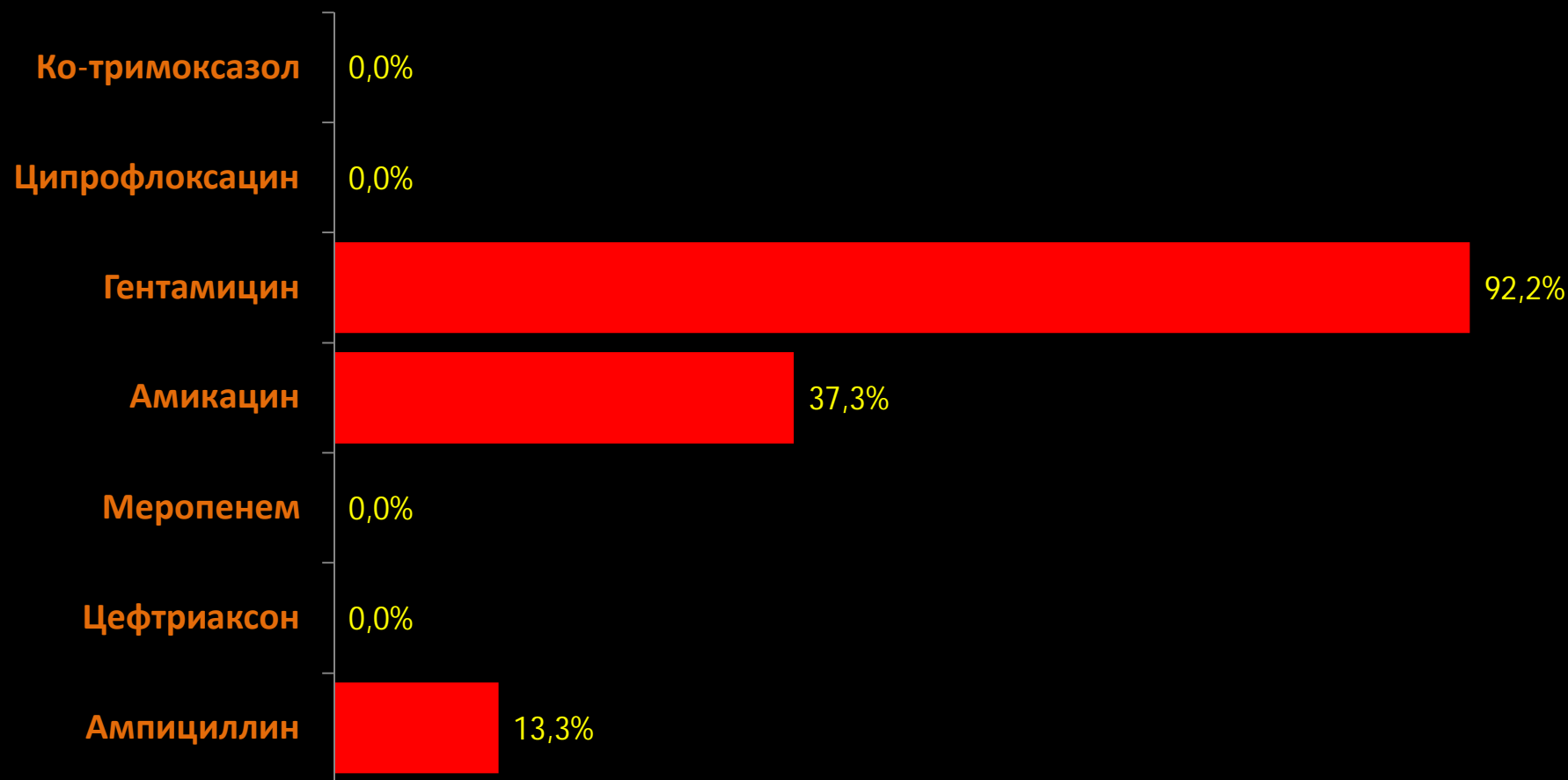
Антибактериальная терапия диареи путешественников

- Показана в случае:
 - клинических признаков инвазивной диареи
 - при наличии признаков тяжелого течения водянистой диареи, выраженной дегидратации
 - у пациентов группы риска по тяжелому течению заболевания
- Терапия выбора:
 - ципрофлоксацин 750 мг per os однократно; при сохранении симптомов > 24 ч: по 500 мг X 2 раза в день 3 дня
 - азитромицин 1000 мг per os однократно или 500 мг X 1 раз в день 3 дня
 - рифаксимин 200 мг X 3 раза в день 3 дня (при неинвазивном характере диареи)
 - нифуроксазид по 200 мг 4 раза в день 3 дня

Этиотропная терапия ОКИ

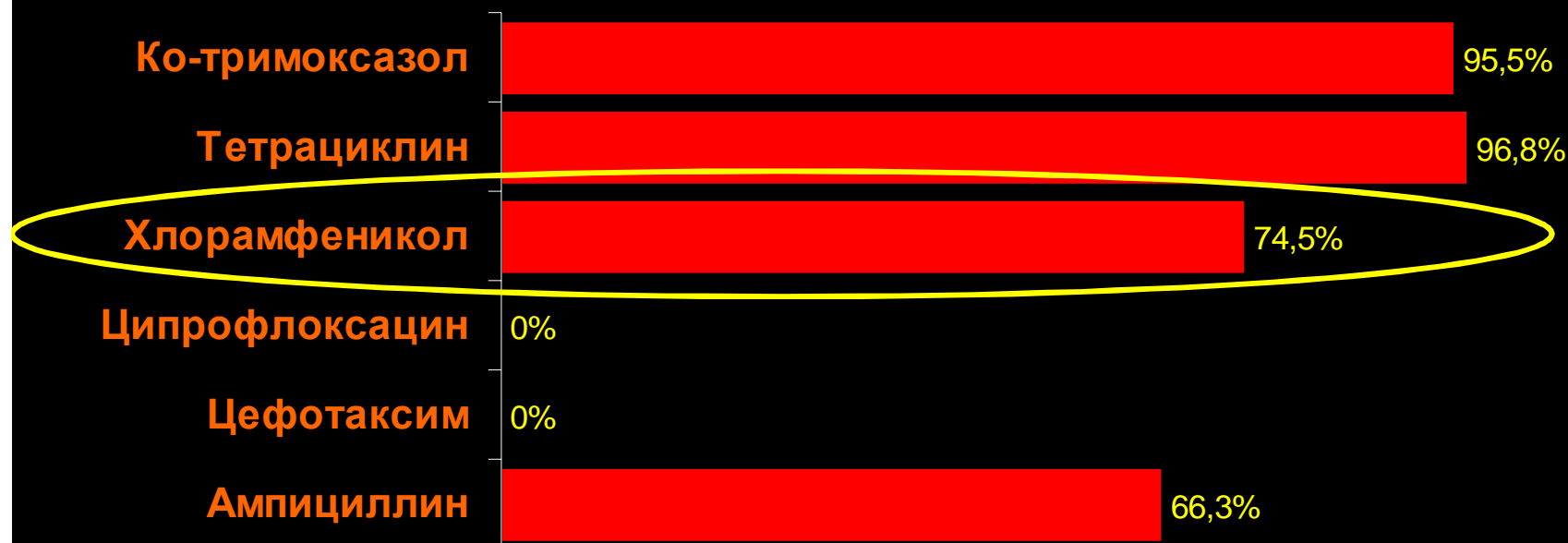
- *Salmonella* spp. (включая возбудителей брюшного тифа) – ФХ II, парентеральные ЦС III
- *Shigella* spp. - ФХ II, парентеральные ЦС III
- *Campylobacter* spp. – макролиды (кларитромицин, азитромицин), ФХ II, тетрациклины; при септицемии – ЦС III, гентамицин
- *E.coli* – ФХ II, парентеральные ЦС III
- *Yersinia* spp. – ФХ II, парентеральные ЦС III
- *Vibrio cholerae* – доксициклин, ФХ II, ко-тримоксазол, фуразолидон, хлорамфеникол
- *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. – ко-тримоксазол, ФХ II

Нечувствительность (I+R) штаммов *Salmonella* spp., выделенных от пациентов с ОКИ в ГКИБ (г. Минск, Беларусь, 2013 г., n=659)



564 – *S. enteritidis*, 49 – *S. typhimurium*, 46 – сальмонеллы других групп

Резистентность *Shigella* spp. (Смоленская область, Российская Федерация, 1998-1999 г.г.)



Высокий уровень приобретенной резистентности шигелл к ампициллину, ко-тримоксазолу, тетрациклинам, хлорамфениколу

Антибактериальная терапия шигеллеза: дискордантность результатов *in vitro* и *in vivo*

- Полимиксины, аминогликозиды, пероральные цефалоспорины III поколения демонстрируют активность *in vitro* в отношении большинства штаммов *Shigella* spp., однако **клинически не эффективны** вследствие особенностей фармакокинетики (не создают высоких концентраций в пораженных колоноцитах)
- Микробиологическим лабораториям не рекомендуется определять чувствительность к аминогликозидам и другим антибиотикам, не обладающих клинической эффективностью при шигеллезе



Лоперамид: противопоказания

- Диарея, сопровождающаяся лихорадкой
- Кровянистая диарея
- Дети до 3-х лет
- Невозможность исключить антибиотик-ассоциированную диарею



Роль пробиотиков в лечении ОКИ

Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review)

Allen et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; 11: CD003048

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF

THE COCHRANE
COLLABORATION®

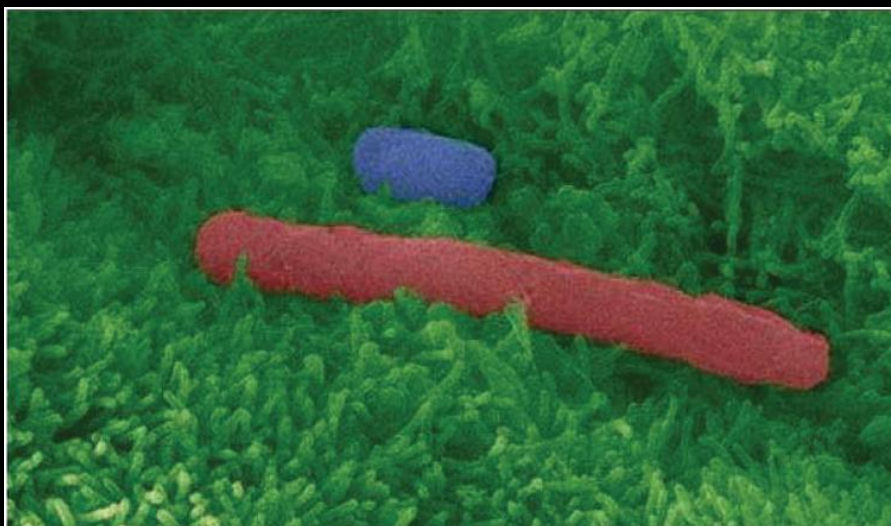
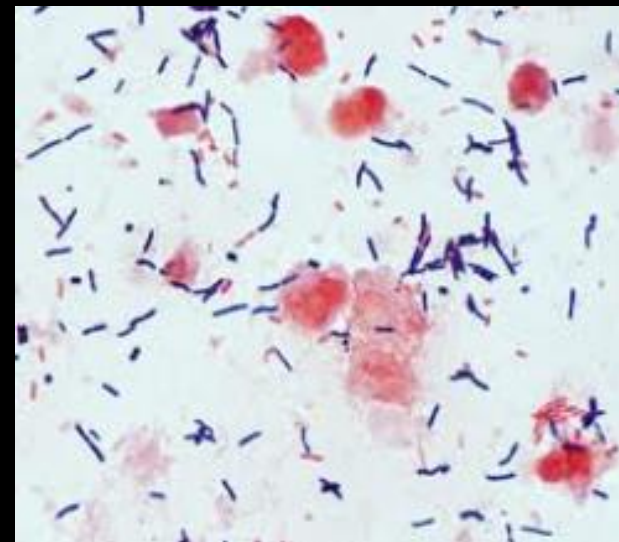
- Мета-анализ 63 исследований, >8000 пациентов
- Исследования существенно различались по конечным точкам, подходам к определению диареи, характеристикам участников, видам и дозам пробиотиков
- Несмотря на это, выявлены общие закономерности:
 1. Не отмечено побочных эффектов при использовании пробиотиков.
 2. Пробиотики уменьшали длительность диареи (в среднем, на 24 ч), сокращали общую продолжительность заболевания и выраженность клинических проявлений.
 3. Наиболее выраженные позитивные эффекты отмечались для *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii*.

Пробиотики могут существенно сокращать длительность диарей, особенно вирусных

- мета-анализ 8 РКИ, 988 участников
- пробиотик: *Lactobacillus rhamnosus* GG
- применение пробиотика ассоциировалось со статистически значимым сокращением длительности диареи:
 - в целом на 1,1 день (95% ДИ -1,9 - -0,3 дня)
 - при инвазивной диарее – на 0,05 дня (95% ДИ -0,64 - 0,74)
 - при ротавирусной диарее – на 2,1 дня (95% ДИ -3,6 - -0,6 дней)

C.difficile

- Анаэробная, спорообразующая, грам-положительная палочка
- Продуцирует экзотоксины:
 - токсин А – энтеротоксин (ген TcdA)
 - токсин В – цитотоксин (ген TcdB)
 - бинарный токсин (ген CDT)
- Имеет целый ряд других факторов вирулентности



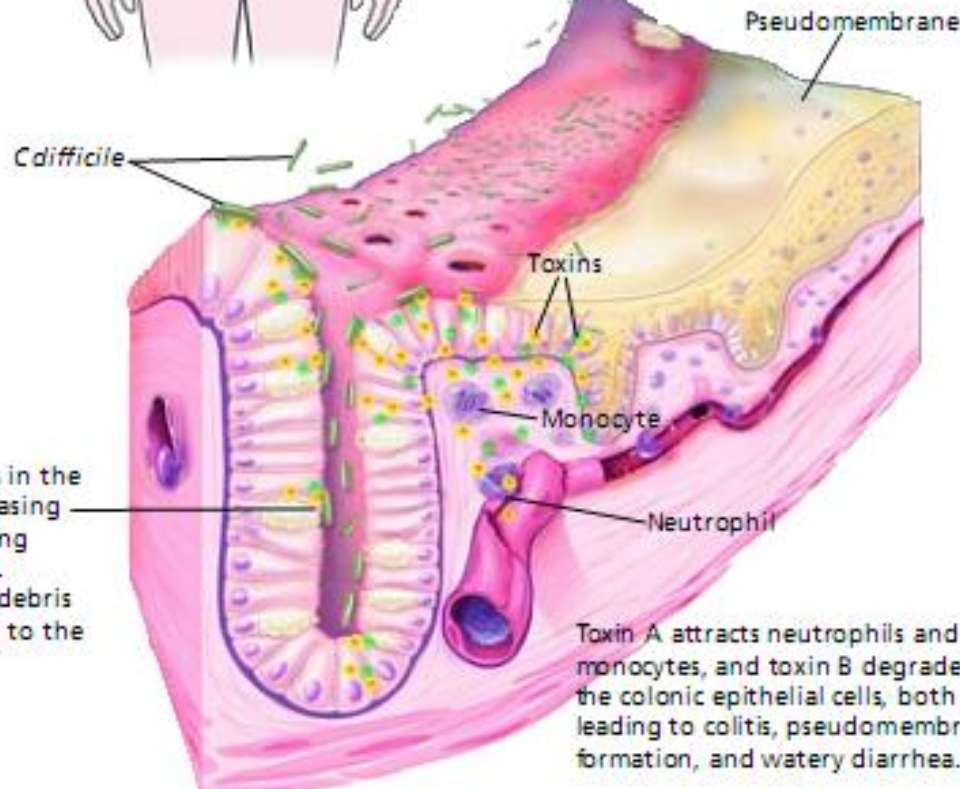
Токсиген-продуцирующие штаммы
Clostridium difficile – основная причина
ТЯЖЕЛЫХ форм антибиотик-
ассоциированной диареи (ААД):

- 2-3% здоровых взрослых, 30-70% здоровых новорожденных
- 10-20% пациентов, получающих АБ, без клиники диареи (носительство)
- 15-30% антибиотик-ассоциированных диарей без колита
- 50-75% антибиотик-ассоциированных колитов
- 90-100% псевдомембранозных колитов

Clostridium difficile is spread via the fecal-oral route. The organism is ingested either as the vegetative form or as hardy spores, which can survive for long periods in the environment and can traverse the acidic stomach.

In the small intestine, spores germinate into the vegetative form.

In the large intestine, *C. difficile*-associated disease can arise if the normal flora has been disrupted by antibiotic therapy.



C. difficile reproduces in the intestinal crypts, releasing toxins A and B, causing severe inflammation. Mucous and cellular debris are expelled, leading to the formation of pseudomembranes.

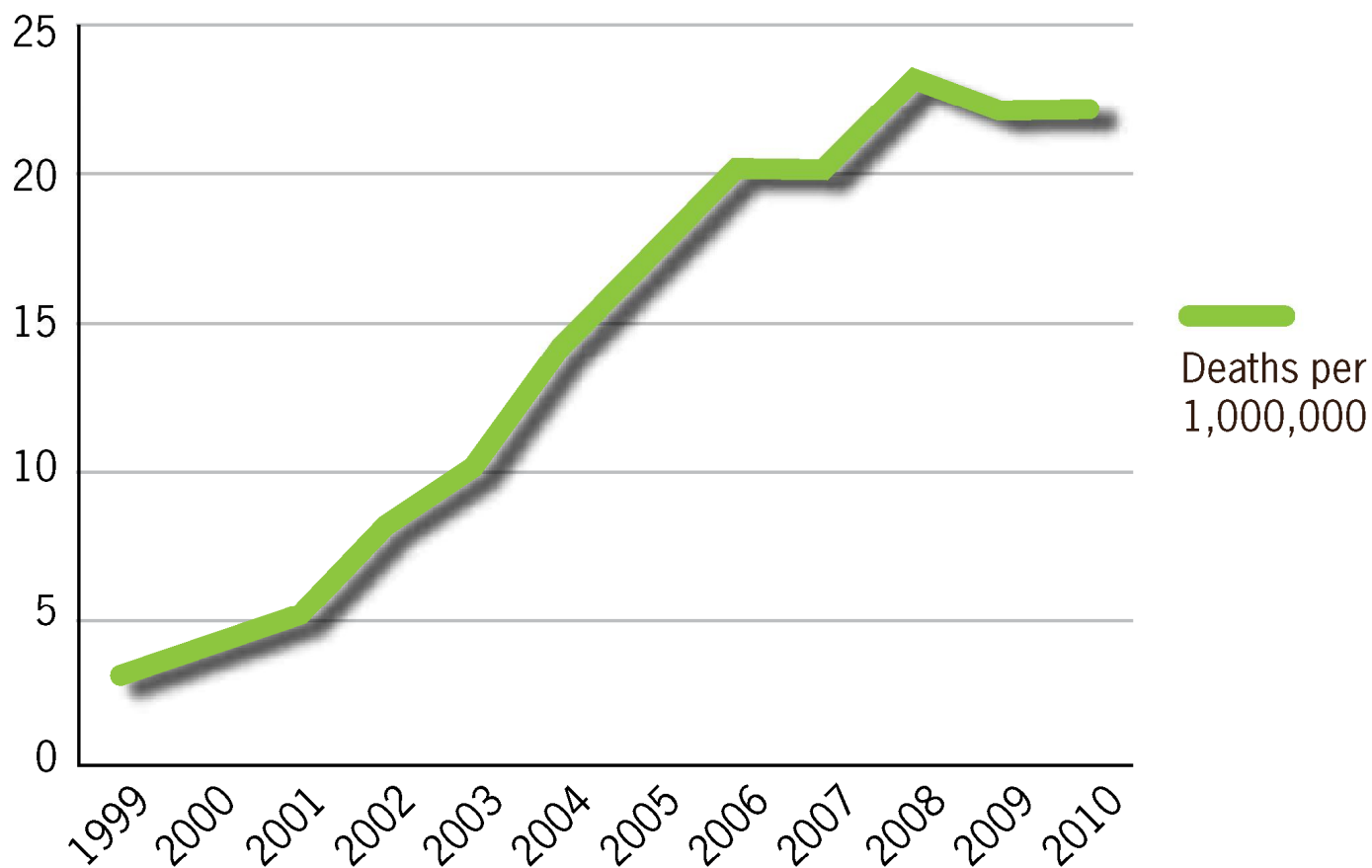
Toxin A attracts neutrophils and monocytes, and toxin B degrades the colonic epithelial cells, both leading to colitis, pseudomembrane formation, and watery diarrhea.

П а Т О Г е Н е 3

Sunenshine et al.
Cleve Clin Med 2006;

Летальность вследствие CDI (США, 1999-2010 г.г.)

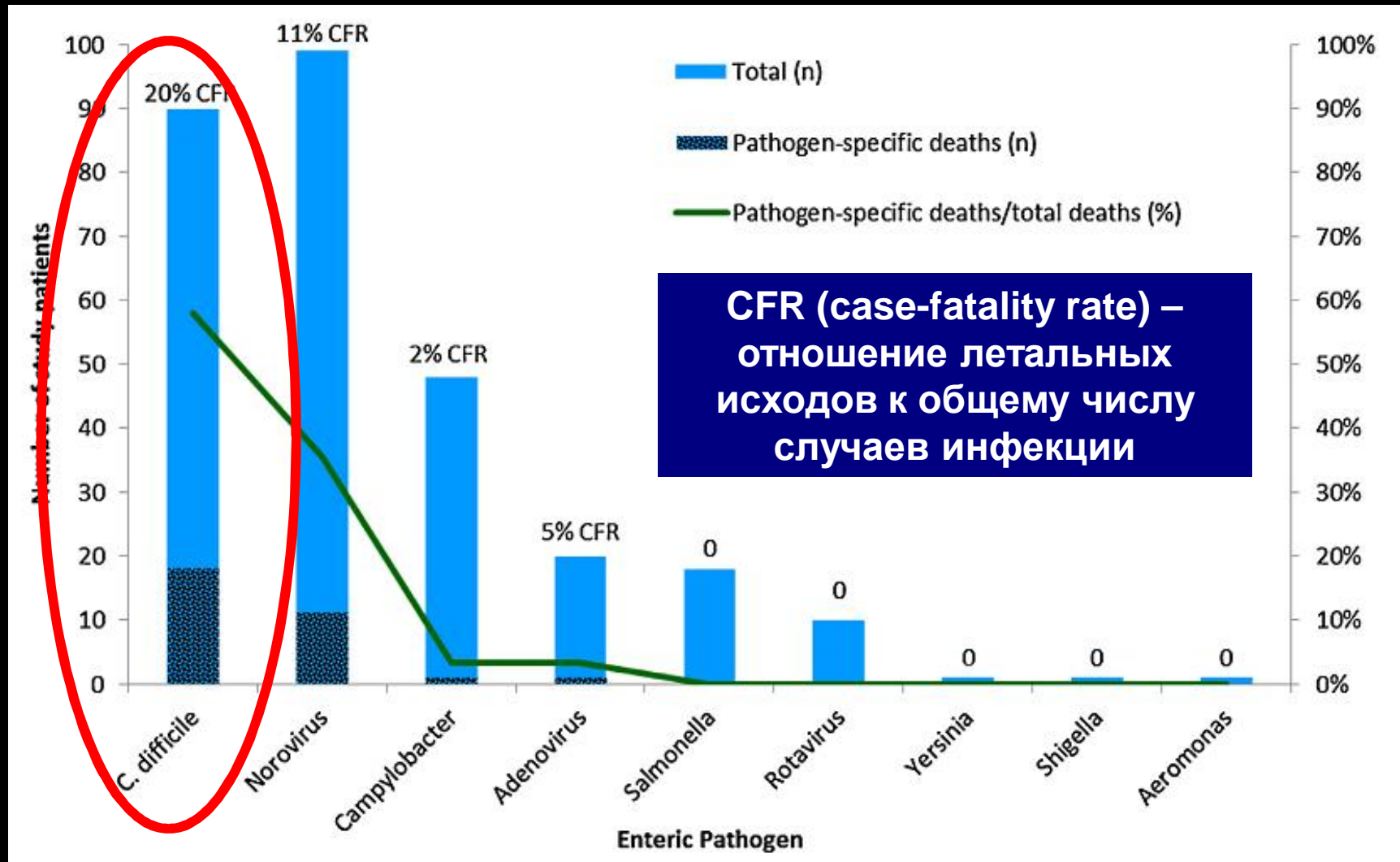
Deaths caused by *C. difficile* infections *



*Age-adjusted rate of *C. difficile* as the primary (underlying) cause of death.

SOURCE: CDC National Center for Health Statistics, 2012

Общая летальность у госпитализированных пациентов с инфекционной диареей в Австрии, 2008-2010 г.г.



Предрасполагающие факторы развития КДАИ

• терапия АБП в ближайшие 1-3 месяца

• пожилой возраст

• длительная госпитализация

• иммуносупрессия, тяжелая сопутствующая патология

• противоопухолевая терапия

• абдоминальные хирургические вмешательства

• неблагоприятная эпидемиологическая обстановка в учреждении здравоохранения по *C.difficile*-ассоциированной инфекции

АБ, ассоциированные с риском развития нозокомиальной КДАИ

• Часто

- клиндамицин
- фторхинолоны
- пенициллины
- цефалоспорины
- карбапенемы

• Иногда

- макролиды
- триметоприм
- сульфаниламиды

Редко

- аминогликозиды
- тетрациклины
- хлорамфеникол
- метронидазол
- ванкомицин

Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis

Claudia Slimings^{1*} and Thomas V. Riley^{1,2}

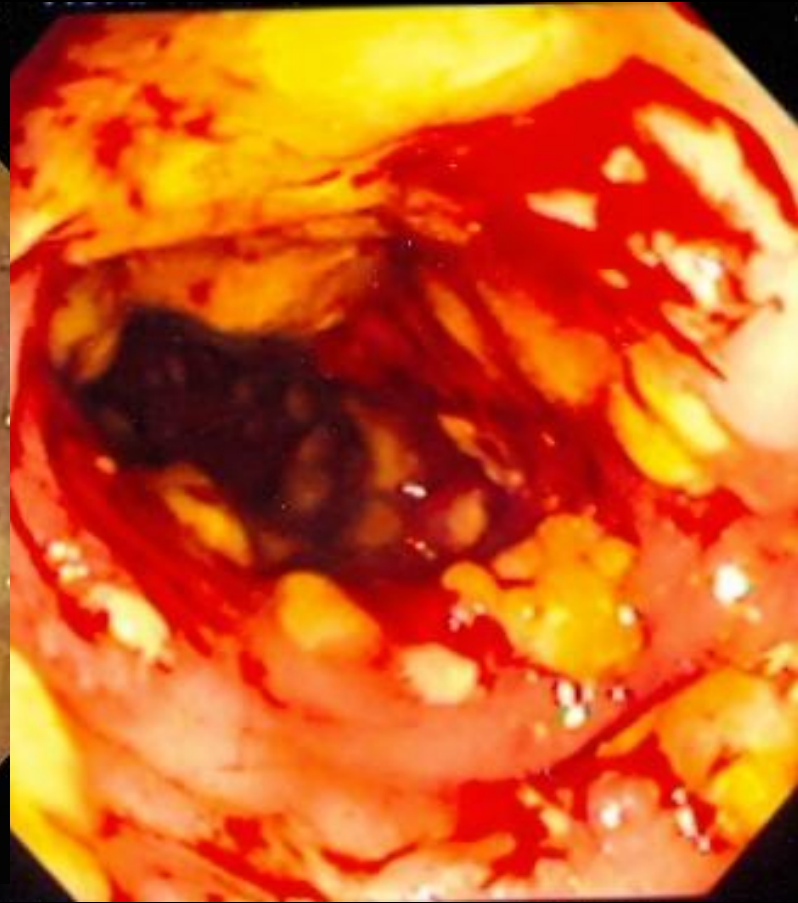
- Мета-анализ, 14 исследований, 15938 пациентов
- Использование АБ увеличивало риск КДАИ для:
 - ЦС III поколения (ОР 3,20, 95% ДИ 1,80-5,71)
 - клиндамицина (ОР 2,86, 95% ДИ 2,04–4,02)
 - цефалоспоринов II поколения (ОР 2,23, 95% ДИ 1,47–3,37)
 - цефалоспоринов IV поколения (ОР 2,14, 95% ДИ 1,30–3,52)
 - карбапенемов (ОР 1,84, 95% ДИ 1,26–2,68)
 - ко-тримоксазола (ОР 1,78, 95% ДИ 1,04–3,05)
 - фторхинолонов (ОР 1,66, 95% ДИ 1,17–2,35)
 - ингибитор-защищенных пенициллинов (ОР 1,45, 95% ДИ 1,05–2,02)

Критерии диагностики КДАИ

1. Характерная клиника +
микробиологическая детекция в
испражнениях токсина *C.difficile* И/ИЛИ
токсин-продуцирующего штамма *C. difficile* И
отсутствие иной причины, объясняющей
состояние пациента

ИЛИ
2. Обнаружении характерных проявлений
псевдомембранозного колита при
колоноскопии и/или гистопатологическом
исследовании

Псевдомембранозный колит – диагноз очевиден!



Округлые, возвышающиеся, желтоватые бляшки из некротизированного эпителия, пропитанного фибрином, на слизистой толстой кишки (ФКС)

Ключевые клинические проявления КДАИ

- **Диарея** – стул водянистой консистенции не менее 3 раз за последние 24 часа или чаще обычного для конкретного человека
- **Кишечная непроходимость** - признаки выраженного нарушения функции кишечника, проявляющиеся рвотой, отсутствием стула и характерными рентгенологическими признаками на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости
- **Токсический мегаколон** - рентгенологические признаки расширения кишечной трубки (>6 см в поперечнике), сопровождающиеся выраженными признаками синдрома системного воспалительного ответа

Ключевые клинические проявления КДАИ



Диарея



**Кишечная
непроходимость**



**Токсический
мегаколон**

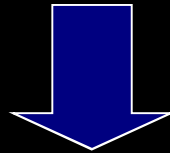
**+ микробиологическое
подтверждение диагноза**

Если микробиологическая верификация недоступна...

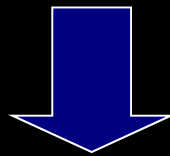
- Клиника + ориентация на **предрасполагающие факторы развития КДАИ:**
 - терапия АБП в ближайшие 1-3 месяца
 - пожилой возраст
 - длительная госпитализация
 - иммуносупрессия, тяжелая сопутствующая патология
 - противоопухолевая терапия
 - абдоминальные хирургические вмешательства
 - неблагоприятная эпидемиологическая обстановка в учреждении здравоохранения

Если микробиологическая верификация недоступна...

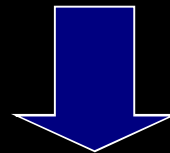
Клиника + ориентация на предрасполагающие
факторы развития КДАИ



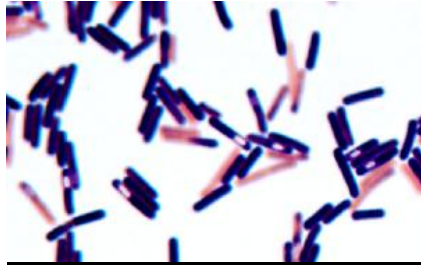
Эмпирическая антимикробная терапия ЛС,
активными в отношении *C.difficile* (метронидазол /
тейкопланин / ванкомицин)



Терапия клинически эффективна



Подтверждение диагноза (диагностика ex juvantibus)



Возможности микробиологической диагностики КДАИ

- реакция нейтрализации цитотоксина в культуре клеток
- токсигенная культура *C.difficile*
- определение глутамат-дегидрогеназы
- иммунологическая детекция токсинов *C.difficile* (ИФА)
- молекулярно-генетическая детекция генов токсигенности *C.difficile*



C. difficile Toxin A & B

Быстрая автоматизированная детекция токсинов А и В *C.difficile* в образцах испражнений

В основе метода – фермент-связанный флуоресцентный анализ

Чувствительность *Vidas C.difficile Toxin A&B* – 89,8%, специфичность – 96,7%



Оптимально доставлять образцы испражнений в лабораторию как можно раньше от момента забора

Допускается хранение образцов при температуре 2-8 °С в течение 3 суток (без значительной потери определяемых количеств токсинов А и В *C.difficile*)

Cepheid GeneXpert C.difficile

- позволяет выполнять все процедуры проведения ПЦР анализа в 1 картридже, включающем в себя все необходимые реагенты и расходные материалы
- время ручного внесения образца фекалий не превышает 2 минут и может быть осуществлено даже медицинским персоналом, не специализирующимся в области лабораторной диагностики
- риск контаминации во время исследования практически невозможен
- среднее время получения результата - 45 минут
- чувствительность и специфичность метода по данным различных исследований близка к 100%

Culbreath et al. Journal of clinical microbiology 2012; 50:3073

Agaronov et al. Annals of clinical and laboratory science 2012; 42:397

Hernández-Rocha et al. Diagnostic microbiology and infectious disease 2013; 75: 361



GeneXpert C.difficile

1

Insert swab into Elution reagent vial and break at score



2

Vortex and dispense Sample into Port S



3

Insert cartridge and start assay.



Выявление генов токсина В (tcdV), бинарного токсина (cdt) и делеции tcdC позволяет выявить штаммы, не только содержащие гены токсинообразования, но и продуцирующие токсин, а также отдельно гипервирулентные штаммы *C.difficile* (риботипы 027, 078 и др.)

Терапия CDI

- Прекращение проводимой АБТ (по возможности)
- Этиотропная терапия CDI:
 - метронидазол
 - ванкомицин
 - фидаксомицин
 - альтернативные агенты (нитазоксонид, рифаксимин, тигециклин и др.)
- Не-антимикробная терапия
 - иммунотерапия
 - биотерапия (пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты)

Рекомендации по выбору этиотропной терапии КДАИ

- Первый эпизод, легкий или среднетяжелый (WBC < 15.000, креатинин < 1,5 от ВГН):
 - метронидазол 500 мг 3 раза в день per os 10-14 дней
- Первый эпизод, тяжелый (WBC > 15.000, креатинин ≥ 1,5 от ВГН)
 - ванкомицин 125 мг 4 раза в день per os 10-14 дней
- Первый эпизод, тяжелый, с осложнениями (гипотензия или шок, кишечная непроходимость, токсический мегаколон)
 - ванкомицин 125-500 мг 4 раза в день per os или через зонд + метронидазол 500 мг X 3 раза в день в/в ± инстилляцией ванкомицина ректально
- Первый рецидив
 - такой же режим, как и для первого эпизода
- Второй и последующий рецидивы
 - ванкомицин в различных режимах применения (пульс-терапия, постепенное снижение дозы); новые препараты

Cohen et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431

Surawicz et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:478

Фекальная трансплантация микробиоты

- введение донорских фекалий путем удерживающих клизм, дуоденального зонда, ректального зонда или при колоноскопии
- синонимы: трансплантация стула, бактериотерапия
- высокая частота клинического успеха процедуры по данным отдельных случаев и серии случаев - 291/314 (93%) случаев

Kassam et al. Arch Intern Med 2012; 172:191

Silverman et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:471

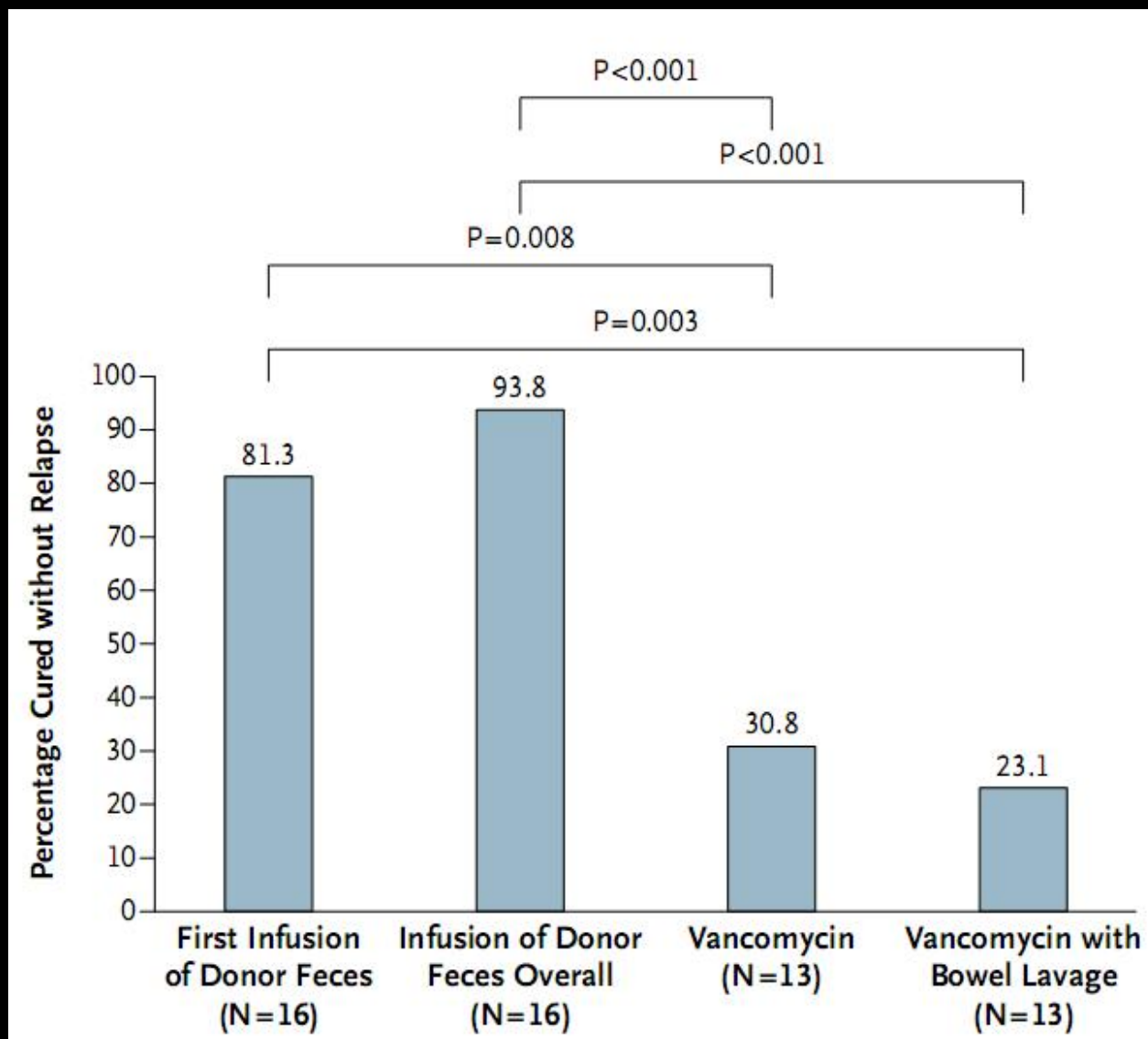
Garborg et al. Scand J Infect Dis 2010; 42:857

Hamilton et al. Am J Gastroenterol 2012;
107:761

Yoon et al. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 562

Bakken et al. Anaerobe 2009; 15:285

Трансплантация фекальной микробиоты высоко эффективна в терапии тяжелой и рецидивирующей КДАИ



Профилактика *C.difficile*-ассоциированной инфекции (антибиотик-ассоциированных диарей)

CE ARTICLE

Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 23 (2011) 269–274 ©2011

Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults—A meta-analysis

Amita Avadhani, DNP, ACNP-BC, APN-C & Helen Miley, PhD, ACNP, APN-C

Department of Adult ICU-5G, Saint Peters University Hospital, Kendall Park New Brunswick, New Jersey

Table 3 Statistical data from probiotics for AAD and CDAD

	Relative risk	RRR 100% × (1–RR)	Overall Z score, <i>p</i>	χ^2 heterogeneity and <i>p</i>
AAD	RR = 0.56 95% CI, 0.44–0.71	100% × (1–0.56) = 44%	Overall Z = 4.75, <i>p</i> ≤ 0.001	Heterogeneity χ^2 = 29.12, <i>p</i> = .0
CDAD	RR = 0.29 95% CI, 0.18–0.46	100% × (1–0.29) = 71%	Overall Z = 5.18, <i>p</i> ≤ 0.001	Heterogeneity χ^2 = 29.35, <i>p</i> = .0

Statistical data from Probiotics for AAD and CDAD.

Вывод: назначение пробиотиков статистически значимо уменьшает риск развития антибиотик-ассоциированных диарей на 44% и *C.difficile*-ассоциированной инфекции на 71%

Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea

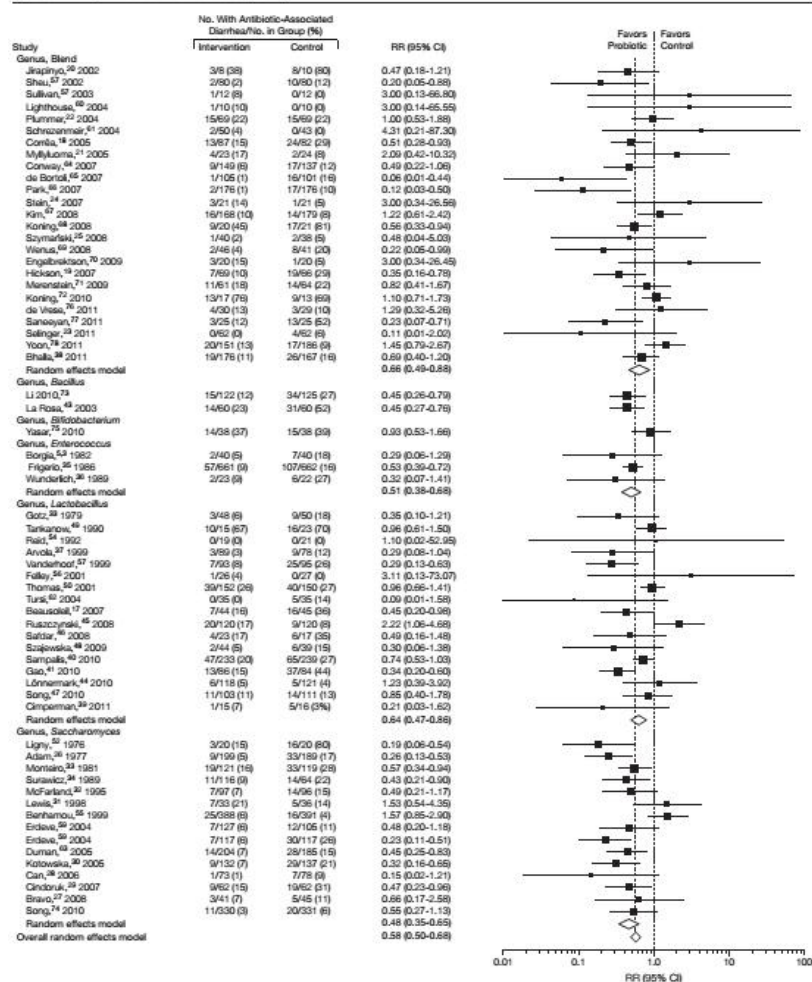
A Systematic Review and Meta-analysis

Susanne Hempel, PhD

JAMA. 2012;307(18):1959-1969

Context: Probiotics are live microorganism

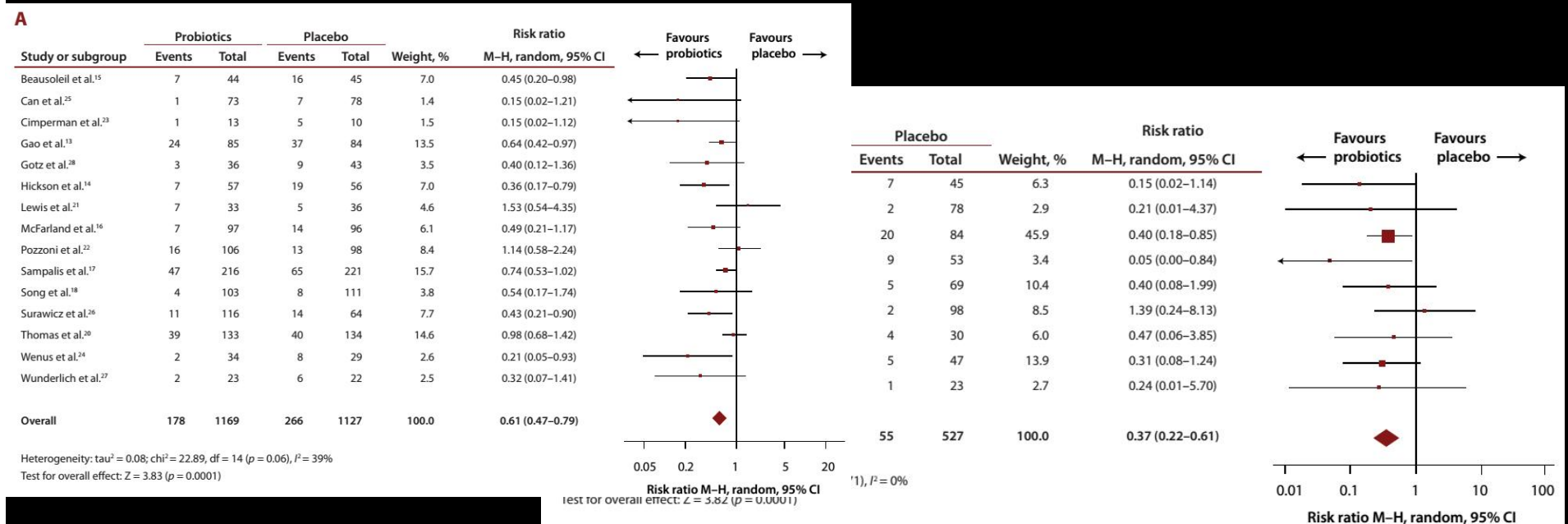
Figure. Efficacy Results of Probiotic Use by Study



- 82 РКИ, ~ 12.000 пациентов
- большинство исследований в качестве пробиотика использовали *Lactobacillus* spp. (иногда в комбинации с другими пробиотиками)
- назначение пробиотиков статистически значимо уменьшало частоту антибиотик-ассоциированных диарей (OR 0,58, 95% ДИ 0,50-0,68, $p < 0,001$; I^2 54%; NNT 13,0, 95% ДИ 10,3-19,1)

Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis

Reena Pattani, Valerie A Palda, Stephen W Hwang, Prakeshkumar S Shah
Open Medicine 2013;7(2)e56

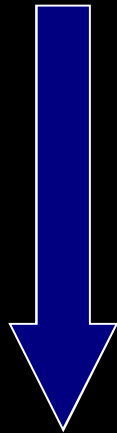


Прием пробиотиков вместе с антибиотиками у госпитализированных пациентов существенно уменьшает риск развития ААД (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47-0,49) и С.difficile-ассоциированной инфекции (ОР 0,37, 95% ДИ 0,22-0,61)

Клинический случай

- Пациентка К., 24 года, беременность 18 недель, гемоколит неясной этиологии
- Консультация инфекциониста в специализированном учреждении 30.05.14

Предшествующие госпитализации?
Другие факторы риска ААД?



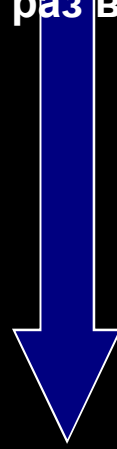
март-май 2014
г.

Эпиданамнез (особенности питания, вода и т.д.)
– без особенностей



24-27.05.14

Субфебрилитет, разлитые спастические боли в животе, водянистая диарея до 3-4 раз в сутки



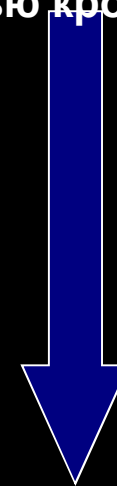
27.05.14

RRS:
эндоскопически картина язвенного колита



29.05.14

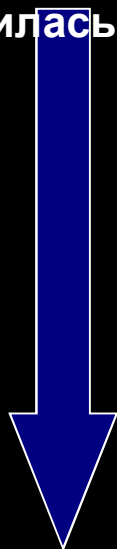
Лихорадка до 38,5°C, спастические боли в левой подвздошной области, тенезмы, ложные позывы, скудный частый стул до 10-15 раз в сутки в виде слизи с примесью крови



30.05.14

Клинический случай

Госпитализация в ЦРБ в связи с сильными болями в животе и поясничной области (МКБ, почечная колика?) – АБТ не проводилась



23.04-07.05.2014

Диагноз: острый аппендицит – перевод в отделение экстренной хирургии областной больницы, аппендэктомия (ф. монозный аппендицит)



7.05.2014

Водянистая диарея до 5 р/сут, боли в околопупочной области, t до 37,5°C в течение всей госпитализации – самостоятельно начат прием линекса, хилак форте

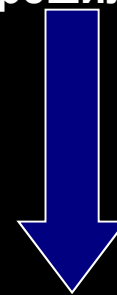


10.05.14

Выписана, продолжала прием пробиотиков

14.05.14

Диарея и боли в животе полностью разрешились



16.05.14

Цефтриаксон 2,0 г X 1 раз в день в/в

Клинический случай

- Диагноз: антибиотик-ассоциированный гемоколит, вызванный *C.difficile*?
- Начата терапия: ванкомицин 250 мг X 4 раза в день per os 10 дней + энтерол (*Saccharomyces boulardii*) по 250 мг X 2 раза в день per os
- Динамика заболевания:
 - разрешение лихорадки, уменьшение частоты дефекаций, исчезновение примесей крови в испражнениях – на 2-ой день терапии
 - разрешение абдоминальных болей – на 5-ый день терапии
 - полная нормализация характера стула – на 7-ой день терапии

Особые формы инфекционной диареи

- диарея путешественников (энтеротоксигенные *E.coli*, реже *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*)
- диарея у гомосексуалистов (гонококки, хламидии, вирус простого герпеса)
- диарея у больных ВИЧ (*M.avium-intracellulare*, простейшие, вирус простого герпеса, цитомегаловирусная инфекция)
- антибиотик-ассоциированная диарея (*C.difficile*)
- синдром избыточного роста бактерий

Основные причины диареи в клинической практике

Распространенные

- Инфекционные (вирусные > бактериальные > паразитарные, а также ПТИ)
- Синдром раздраженной кишки
- Как побочный эффект различных ЛС
- Злоупотребление алкоголем
- Злокачественная опухоль кишечника
- Воспалительные заболевания толстой кишки
- Лактазная недостаточность

Не частые

- Целиакия
- Гипогаммаглобулинемия
- Синдром избыточного бактериального роста
- Микроскопический колит
- Хронический панкреатит
- Тиреотоксикоз
- Псевдомембранозный колит
- Злоупотребление слабительными
- Пищевая аллергия
- Резекция желудка/тонкой кишки
- НПВС энтеропатия

Редкие

- Автономная нейропатия
- Ишемический колит
- Тропическая спру
- Болезнь Уиппла
- Колит при коллагенозах
- Адиссонова болезнь
- Гипопаратиреозидизм
- Амилоидоз
- Болезнь Бехчета
- Гастронома
- Недостаточность цинка