



УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

Кафедра инфекционных болезней

**ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ.  
Этиология, клиника, антибактериальная  
терапия**

2019 Минск

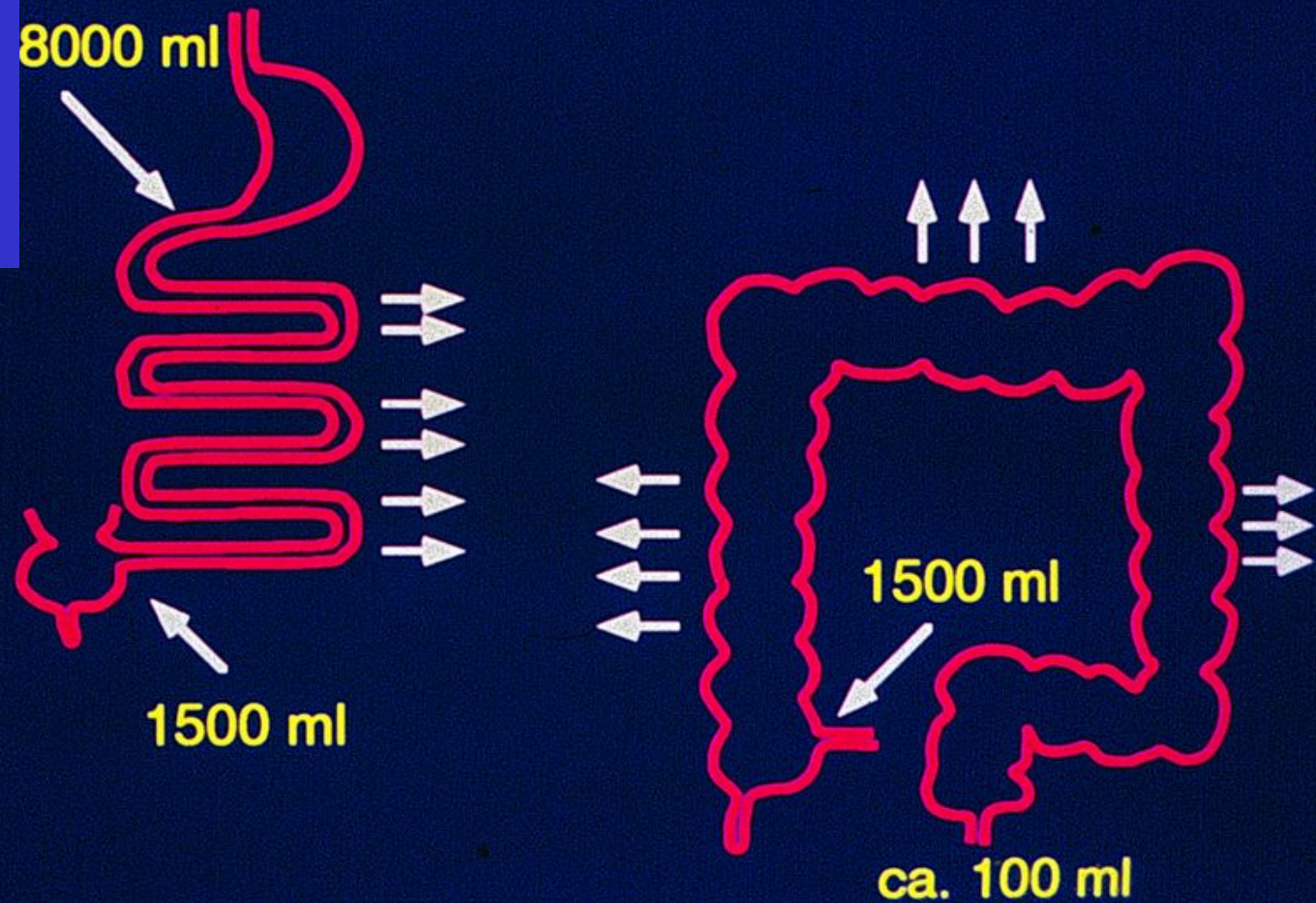
# Что в имени твоём?

*Диарея...  
от др.-греч. δια-ρρέω — течь  
сквозь или через*



# ДИНАМИКА ЖИДКОСТЕЙ В ЖКТ

пища, питье  
желудочный  
сок, желчь,  
панкреатиче  
ский секрет



# Определения

**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

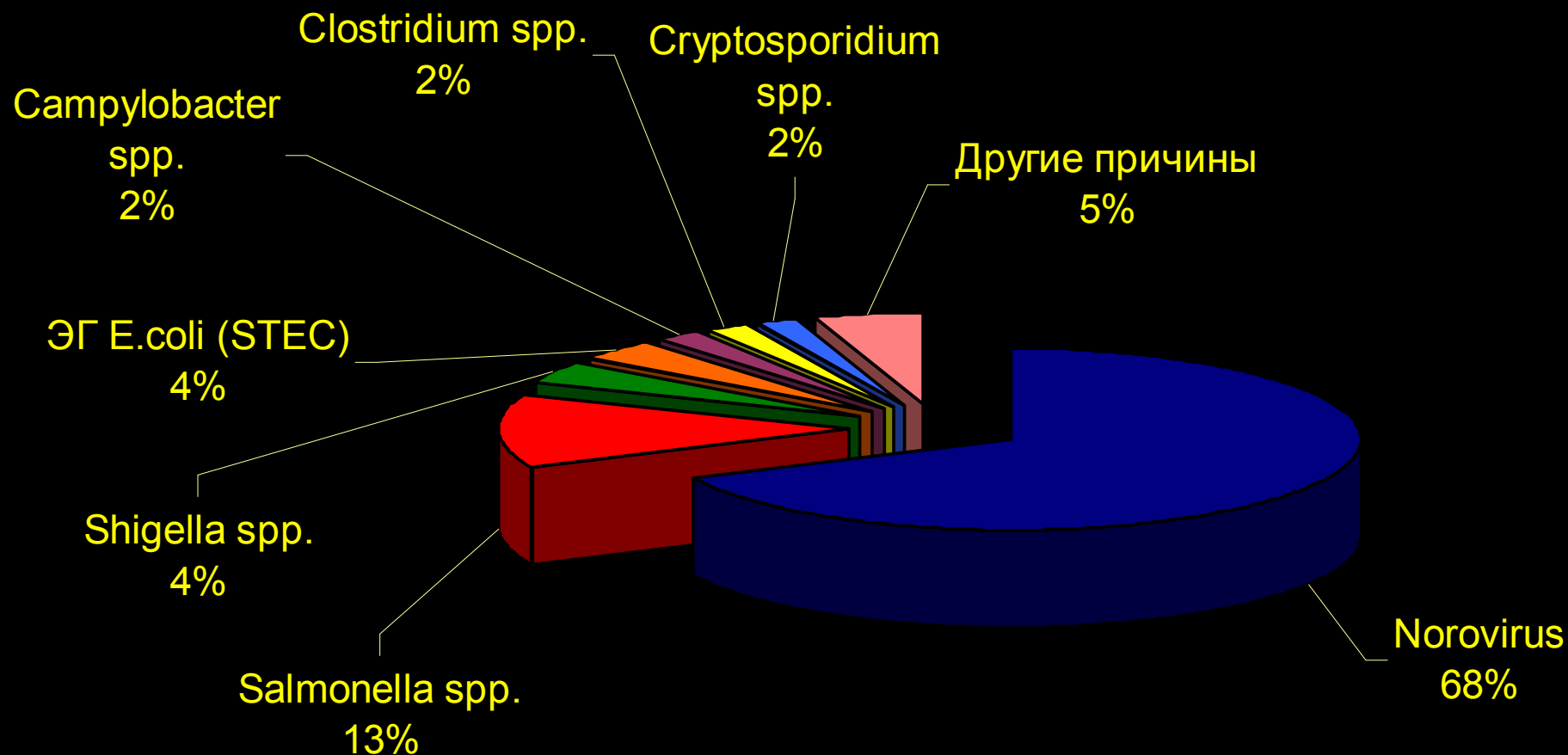
Согласно оценкам ВОЗ в 2015 году в мире от  
острых кишечных заболеваний погибли

577.000 детей в возрасте до 5 лет

502.000 взрослых в возрасте 70 лет и старше



# Лидирующие причины ОКИ в США: данные национальной системы эпиднадзора



# Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review

PLOS ONE | www.plosone.org

Claudio F. Lanata<sup>1,2,3\*</sup>, Christa L. Fischer-Walker<sup>4</sup>, Ana C. Olascoaga<sup>1</sup>, Carla X. Torres<sup>1</sup>, Martin J. Aryee<sup>5</sup>, Robert E. Black<sup>4</sup> for the Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF

September 2013 | Volume 8 | Issue 9 | e72788

- систематический обзор 286 исследований в 31 стране мира, 1990-2011 г.г.
- только дети до 5 лет с клиникой ОКИ
- в 2011 году расчетное число летальных исходов в мире от ОКИ у детей до 5 лет – 712.000, из них:
  - ротавирус – 197.000
  - энтеропатогенная E.coli – 79.000
  - калицивирус – 71.000
  - энтеротоксигенная E.coli – 42.000
  - Shigella spp. – 28.000
  - Adenovirus – 22.000
  - Campylobacter spp. – 22.000
  - Salmonella spp. – 18.000

> 50% смертей ежегодно у детей до 5 лет с ОКИ

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



## Влияние АБТ на выживаемость детей до 5 лет с холерой, шигеллезом и криптоспоридиозом: данные мета-анализа

- Назначение антибиотиков значимо ассоциировано:
  - у детей с холерой (эритромицин, ампициллин, тетрациклины, ко-тримоксазол) - с **уменьшением частоты клинической неэффективности терапии на 63%** (данных, чтобы оценить непосредственное влияние на летальность, недостаточно)
  - у детей с шигеллезом (пивмециллин, ципрофлоксацин, цефтриаксон) – с **уменьшением летальности на 82%**
  - у детей с криптоспоридиозом (нитазоксанид) – с **уменьшением летальности на 54%**

**A.00 – холера;**

**A.01 – брюшной тиф и паратифы А, В, С;**

**A.02 – другие сальмонеллезные инфекции;**

**A.03 – шигеллез;**

**A.04 – другие бактериальные инфекции и в том числе эшерихиоз, кампилобактериоз, кишечный иерсиниоз, клостридиоз, вызванный *Cl.difficile*;**

**A.05 – другие бактериальные пищевые отравления и в том числе стафилококковое, ботулизм, клостридиоз, вызванный *Cl.perfringens*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Bac.cereus*, бактериальное пищевое отравление неуточненной этиологии;**

**A.06 – амебиаз;**

**A.07 – другие протозойные кишечные болезни и в том числе балантидиаз, лямблиоз, криптоспоридиоз, изоспороз;**

**A.08 – вирусные кишечные инфекции и в том числе ротавирусный энтерит, вызванный агентом Норфолк, аденовирусный гастроэнтерит;**

**A.09 – диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения.**

# Инфекционная диарея

- диарея, обусловленная **ИНФЕКЦИОННЫМИ** причинами
- в большинстве случаев сопровождается **ЛИХОРАДКОЙ** и **ОБЩЕИНТОКСИКАЦИОННЫМ** синдромом
- по длительности сохранения симптомов может быть :
  - ❖ **острая** –  $\leq 14$  дней
  - ❖ **персистирующая** – 14-30 дней
  - ❖ **хроническая** -  $> 30$  дней

# 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
- Гипопаратиреоидизм
- Амилоидоз
- Болезнь Бехчета
- Гастронома
- Недостаточность цинка

# ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

## I. БАКТЕРИИ

Salmonella

Shigella

Escherichia coli

Campilobacter

Yersinia

Vibrio

Aeromonas

## IV. ГЕЛЬМИНТЫ

Strongiloides stercoralis Trichuris trichiura

Schistosoma mansoni (japonicum) Hymenolepis nana

Ancylostoma duodenale Necator americanus

## II. ВИРУСЫ

Ротавирус

Норовирус

Энтеровирус

Аденовирус

Астровирус

## III. ПРОСТЕЙШИЕ

Cryptosporidium

Entamoeba

histolytica

Giardia lamblia

Cyclospora

# «СКОКО?»



# **ОСТРЫЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ В XXI ВЕКЕ**

**Ежегодно:**

**Более 700 миллионов случаев ОКИ**

**3,5-5 миллионов ОКИ причина летальных**

**ИСХОДОВ (Foley B. et al., 2001)**

**ОКИ вторая по частоте причина смерти у детей**

**в развивающихся странах – 18- 20% (Firdausi Qadri et al., 2005, Fischer C.L., 2007)**

## ОКИ в США: данные национальной системы эпиднадзора

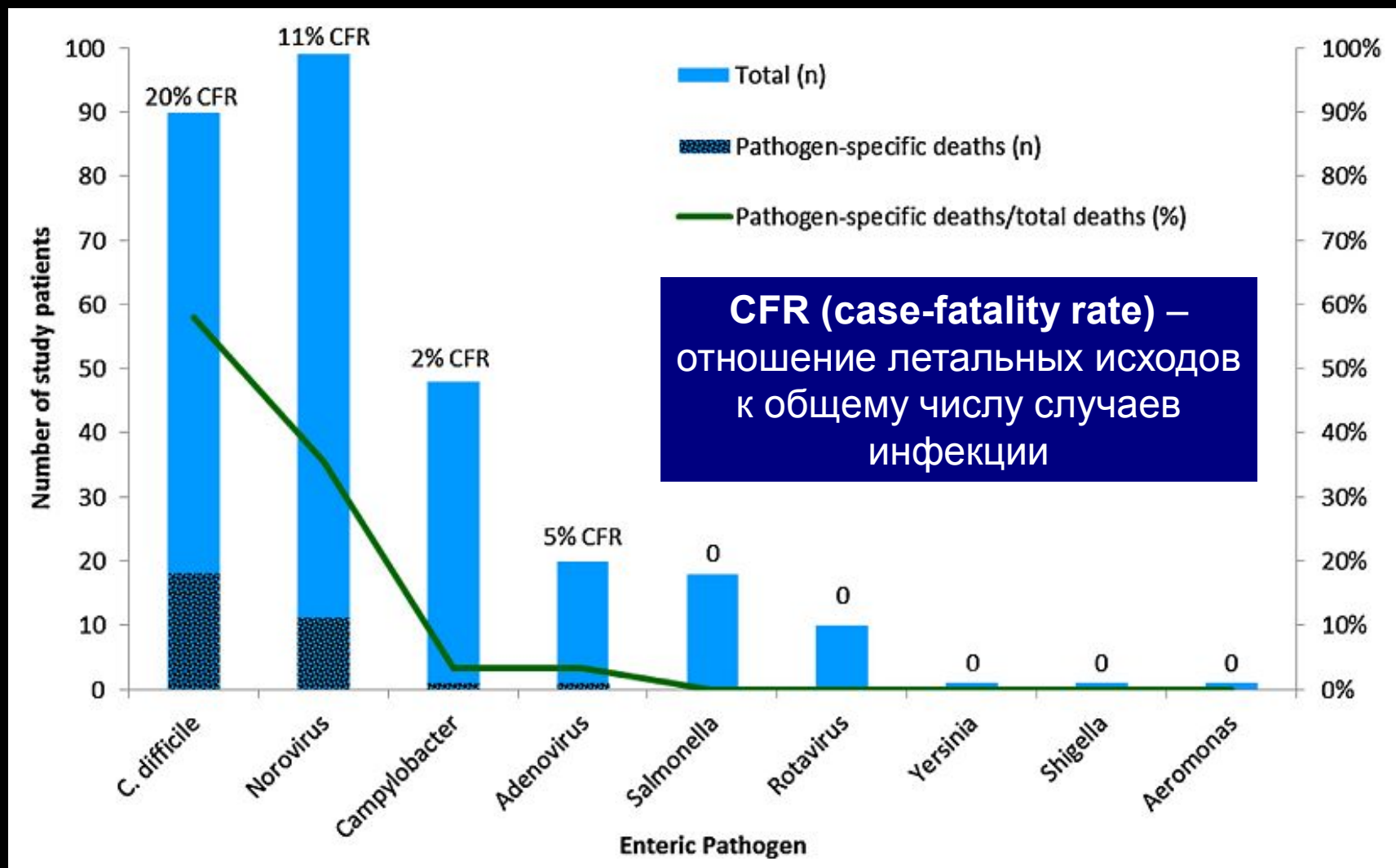
- регистрация всех групповых ( $\geq 2$ ) эпидемиологически связанных случаев ОКИ во всех штатах, 2009-2010 г.г.
- 4.455 групповых случаев ОКИ:
  - 122.488 случаев острого гастроэнтерита
  - 2.952 госпитализации
  - 168 неблагоприятных исходов
  - верификация этиологии – 64% групповых случаев



# Что актуально на текущий момент?



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



# Этиология ОКИ у госпитализированных взрослых, Германия, 2005-2007 г.г.

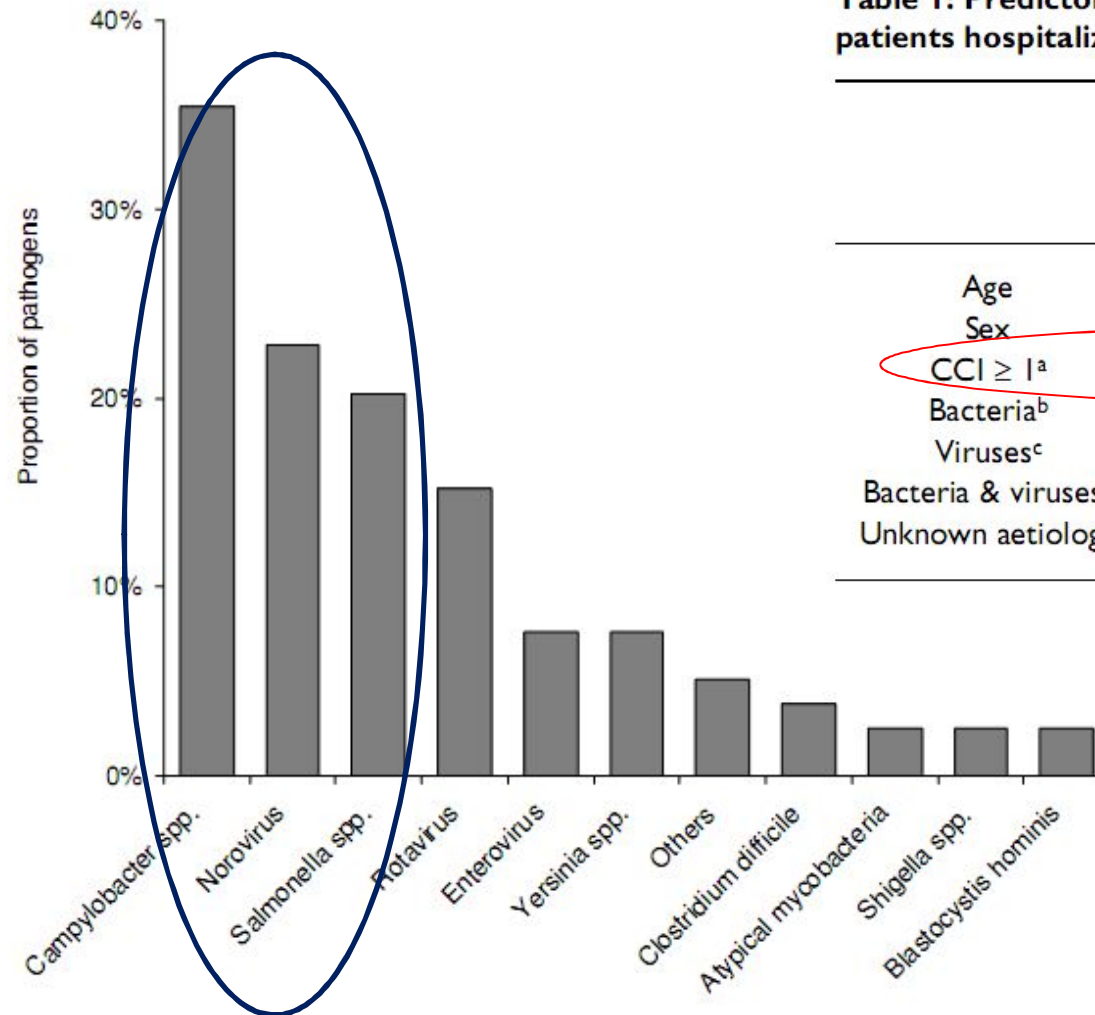


Table 1: Predictors of a prolonged length of hospital stay in patients hospitalized with acute gastroenteritis (n = 96).

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	RR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age	1,6 (1,1–2,2)	0,008	1,9 (0,7–4,9)	0,2
Sex	1,2 (0,9–1,6)	0,2		
CCI $\geq$ 1 <sup>a</sup>	2,0 (1,3–3,2)	<0,001	4,8 (2,0–11,6)	0,01
Bacteria <sup>b</sup>	1,0 (0,7–1,4)	1		
Viruses <sup>c</sup>	1,0 (0,7–1,4)	1		
Bacteria & viruses <sup>d</sup>	1,1 (0,8–1,7)	0,8		
Unknown aetiology	0,8 (0,5–1,3)	0,4		

Продолжительность госпитализации не зависит от этиологии диареи и определяется только наличием коморбидной патологии

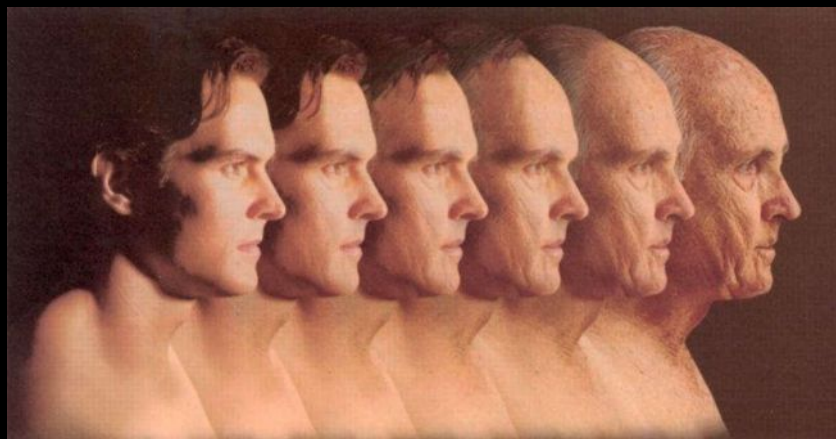
# Тяжесть ОКИ



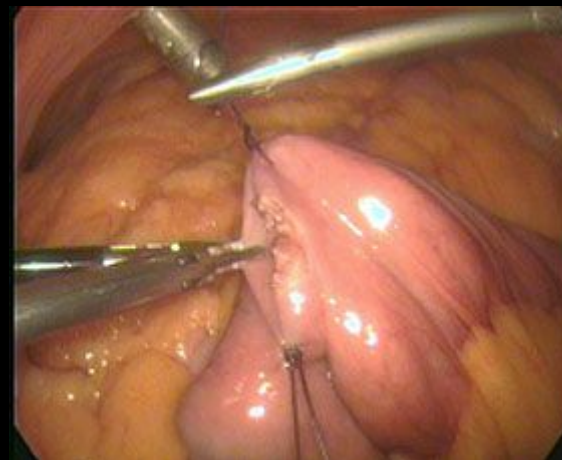
**Интоксикация**



**Дегидратация**



**Возраст и коморбидность**



**Осложнения**

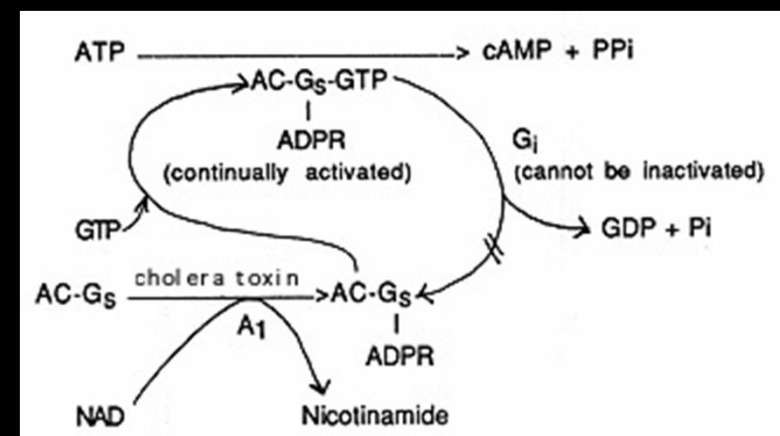
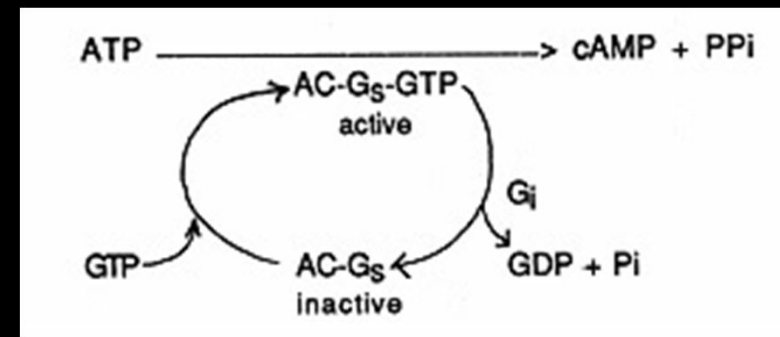
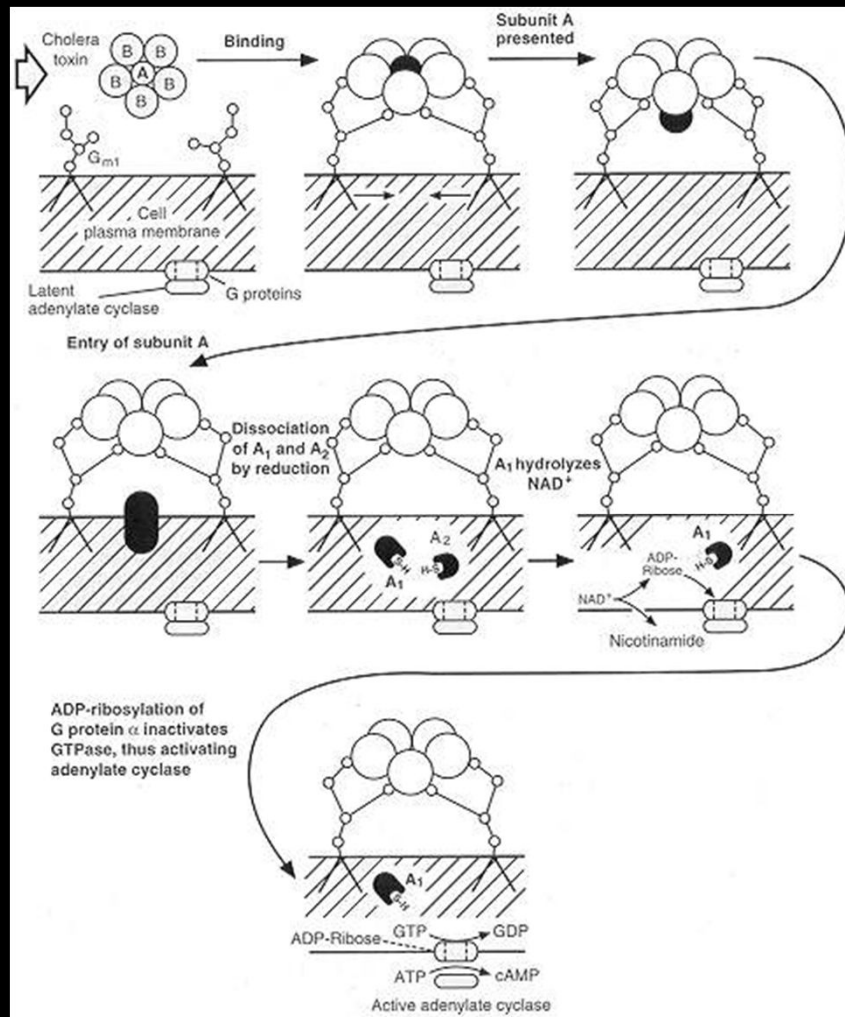
# СОСТАВ ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ ПОТЕРЬ ПРИ ХОЛЕРЕ



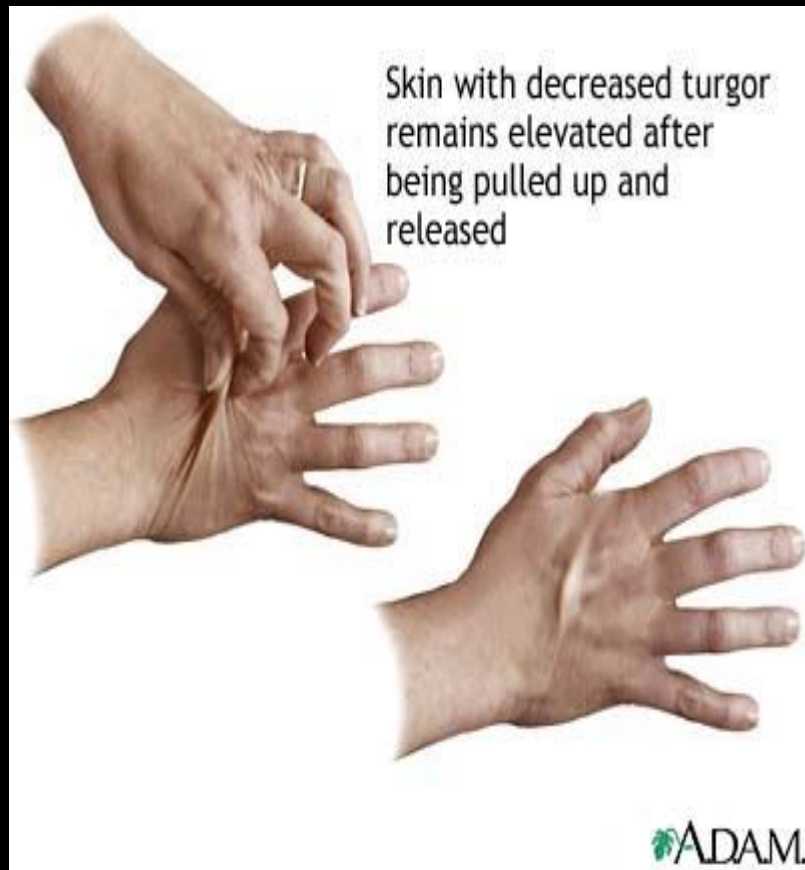
## AMOUNT OF SALT LOSS DURING DIARRHEA

Diarrhea	Salt (mmol/L)			
	Na	K	Cl	HCO <sub>3</sub>
Cholera (child)	88	30	86	32
Cholera (adult)	135	15	100	45
E. coli	53	37	24	18
Rota virus	37	38	22	6

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ХОЛЕРНОГО ТОКСИНА



# Дегидратация



# ХОЛЕРА. РЕГИДРАТАЦИЯ

- **ЖИДКОСТЬ**  
**ВОСПОЛНЕНИЯ**  
**ОБЪЕМА +**
- **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ**  
**ПОТРЕБНОСТИ+**
- **ПРОДОЛЖАЮЩИЕСЯ**  
**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ**  
**ПОТЕРИ**
- **ЖВО+ФП+ППП**





# ЛЕЧЕНИЕ



## COMPLICATIONS: WATERY DIARRHEA

- Dehydration
- Electrolyte imbalances
- Tetany
- Convulsions
- Hypoglycemia
- Renal failure

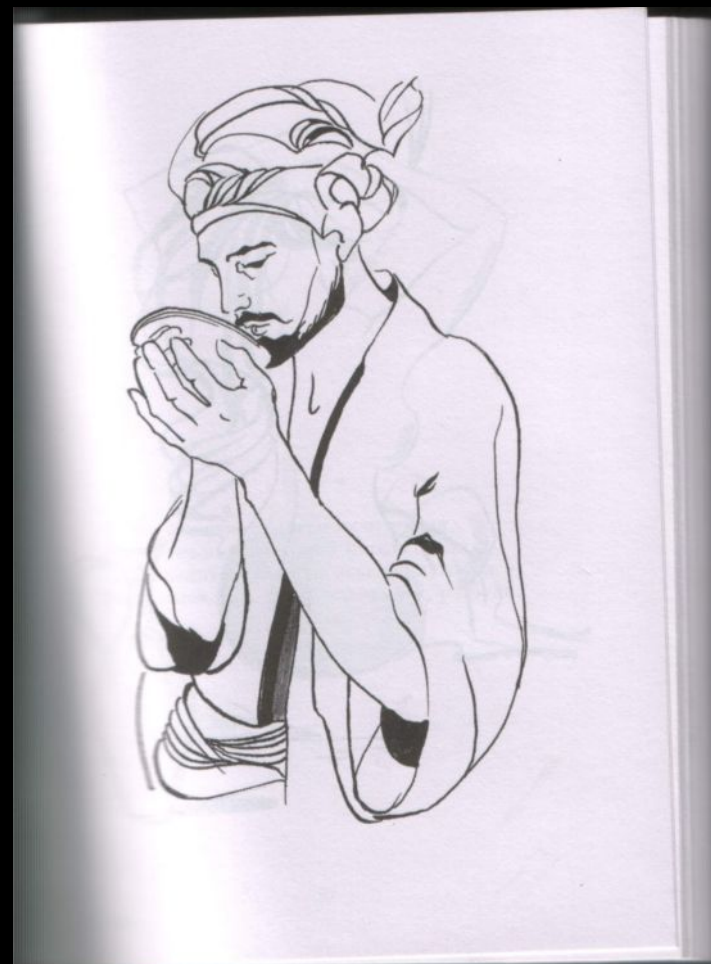
# СОСТАВ РАСТВОРОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОЙ РЕГИДРАТАЦИИ (НА 1 Л АПИРОГЕННОЙ ВОДЫ)



- **Трисоль** 5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната, 1 г калия хлорида
- **Квартасоль** 4,75 г натрия хлорида, 1,5 г калия хлорида, 2,6 г натрия ацетата и 1 г натрия гидрокарбоната
- **Ацесоль** 5г натрия хлорида, 2 г натрия ацетата, 1 г калия хлорида
- **Хлосоль** 4,75 г натрия хлорида, 3,6 г натрия ацетата и 1,5 г калия хлорида
- **Лактосоль** 6,1 г натрия хлорида, 3,4 г натрия лактата, 0,3 г натрия гидрокарбоната, 0,3 г калия хлорида, 0,16 г кальция хлорида и 0,1 г магния хлорида
- **раствор ВОЗ** 4 г натрия хлорида, 1 г калия хлорида, 5,4 г натрия лактата и 8 г глюкозы.

## COMPOSITION OF ORS

Ingredient	Amount (g/liter)
Sodium chloride	3.5
Trisodium citrate or Sodium bicarbonate	2.9 or 2.5
Potassium chloride	1.5
Glucose	20.0

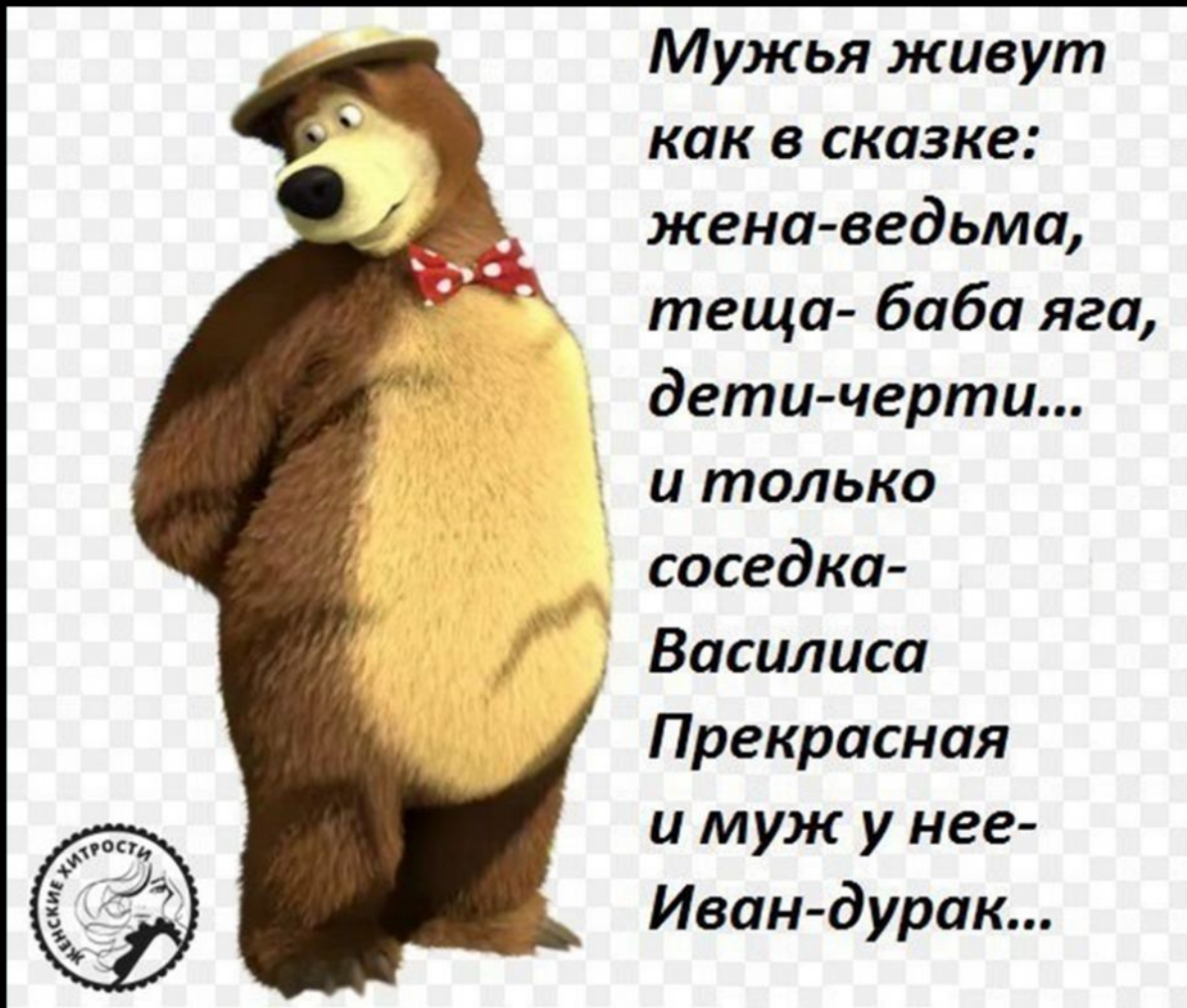


# РАСТВОРЫ ДЛЯ ОРАЛЬНОЙ РЕГИДРАТАЦИИ



- **Глюкосоль (Регидрон)** следующего состава: натрия хлорида —3,5 г, натрия бикарбоната—2,5 г, калия хлорида—1,5 г, глюкозы—20 г на 1 л питьевой воды
- Регидрон 3,5 г хлорида натрия, 2,5 г хлорида калия, 2,9 г цитрата натрия и 10 г глюкозы
- **Цитраглюкосолан** содержит натрия хлорида 1,75г, калия хлорида 1,25 г, натрия цитрата 1,45 г, глюкозы 7,5 г НА 500 мл воды
- **Гастролит** содержит в 1 таблетке 0,03 г хлорида натрия, 0,075 г хлорида калия, 0,125 г бикарбоната натрия, а также 1,625 г декстрозы и 0,025 г сухого экстракта ромашки - 2 таблетки на 500 мл воды

# Хотелось бы рассуждать попроще? Но...



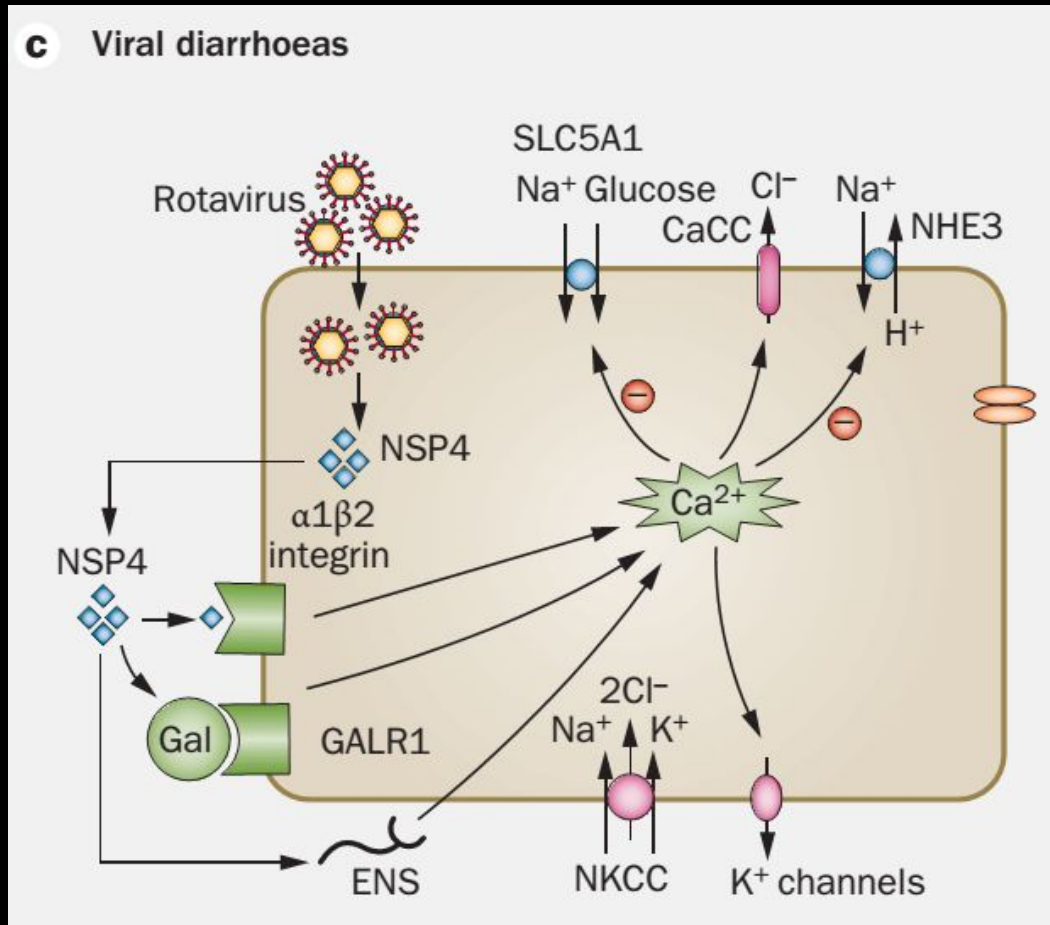
# Ключевые механизмы диареи

- снижение абсорбции
- увеличение секреции
- увеличение осмолярности в просвете ЖКТ
- изменения моторики

## Патогенетические механизмы энтеропатогенов

- продукция энтеротоксинов (EPEC, V.cholerae)
- продукция цитотоксинов (C.difficile, Shigella, STEC)
- предварительная продукция токсинов (S.aureus, B.cereus)
- энтероадгезия (EAEC, EPEC)
- инвазия слизистой (Shigella, Campylobacter, EIEC)
- пенетрация и пролиферация в подслизистой оболочке (Salmonella, Shigella)

# Механизмы развития секреторной диареи при ОКИ



Ротавирус также нарушает цитоскелет микроворсинок тонкой кишки ( $\Rightarrow$  нарушение расщепления углеводов) и разрушает плотные соединения между энтероцитами ( $\Rightarrow$  межклеточный ток воды и электролитов)

Протеин ротавируса NSP4, **работая как энтеротоксин**, связывается с мембранным рецептором  $\alpha_1\beta_2$ -интегрином, нейропептидом галанином, а также активирует нервные окончания в кишечной стенке  $\Rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+} \Rightarrow$  нарушение функции ионных каналов  $\Rightarrow \uparrow$  секреции  $\text{Cl}^-$ ,  $\downarrow$  абсорбции  $\text{Na}^+$   $\Rightarrow$  секреторная диарея. Данный протеин может также непосредственно ингибировать ряд транспортеров натрия (NHE3, SLC5A1)



# 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 СПИДом (*M.avium-intracellulare*, простейшие, вирус простого герпеса, цитомегаловирусная инфекция)
- антибиотик-ассоциированная диарея (*C.difficile*)
- синдром избыточного роста бактерий

# Классификация





ИРАК, АФГАНИСТАН



Ф-41

Масштаб 1/3  
Изготовлено в России





# Патогенетические варианты диарей

Секреторная  
(водянистая)

Инвазивная  
(гиперэкссудативная,  
кровянистая)

Гиперосмолярная

Гиперкинетическая

## 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  
Yersinia spp.

## Токсины:

Clostridium perfringens  
Clostridium difficile  
Staphylococcus aureus  
Bacillus cereus

## Вирусы:

Norovirus  
Rotavirus  
Adenovirus  
Astrovirus  
Calicivirus

## Паразиты:

Giardia lamblia  
Cryptosporidium  
Isospora spp.  
Cyclospora spp.



# Этиология крованистой диареи

## Бактерии:

Shigella spp.  
Campylobacter spp.  
Энтероинвазивные E.coli  
Энтерогеморрагические E.coli  
Aeromonas spp.  
Yersinia spp.  
Salmonella spp.

## Паразиты:

Entamoeba histolytica  
Balantidium coli

# Некоторые формы ОКИ

№	Наименование заболеваний	Абсолютное число		Отношение тек.года к пр. в % по пок.	Показатель		Абсолютное число	
		заболевших			на 100000 населения		умерших	
		2016 г.	2017 г.	2016 г.	2017 г.	2016 г.	2017 г.	
1	Брюшной тиф	0	1	0	0	0,0106	0	0
2	Паратиф А,В,С	1	0	0	0,0106	0	0	0
3	Др.сальмонеллезные инфекции	3512	3282	93,451	37,0789	34,6506	0	0
4	Бактериальная дизентерия (шиг)	19	17	89,474	0,2006	0,1795	0	0
5	Дизентерия Флекснера	9	5	55,556	0,095	0,0528	0	0
6	Дизентерия Зонне	10	11	110	0,1056	0,1161	0	0
7	Энтерит, вызв.иерсиния энтерок.	37	40	108,108	0,3906	0,4223	0	0
8	Псевдотуберкулез	9	8	88,889	0,095	0,0845	0	0
9	Энт,кол,гаст, вызв.уст.возбуд.	10046	11437	113,846	106,0634	120,7492	1	0
10	в т.ч. энтерит ротавирусный	4550	6274	137,89	48,0379	66,2395	0	0
11	ОКИ, вызв.неустан.возбудителем	2312	2669	115,441	24,4096	28,1787	0	0

# Шигеллез: эпидемиология

1966-1997 г.г. –заболеваемость ~ 165 млн случаев, 1,1 млн смертей (из них ~ 880 тыс. в странах Азии) ежегодно

Kotloff K. et al. Bull World Health Organ 1999; 77:651

1990-2009 г.г. –заболеваемость в странах Азии ~125 млн случаев, из которых с летальным исходом ~ 14 тыс.

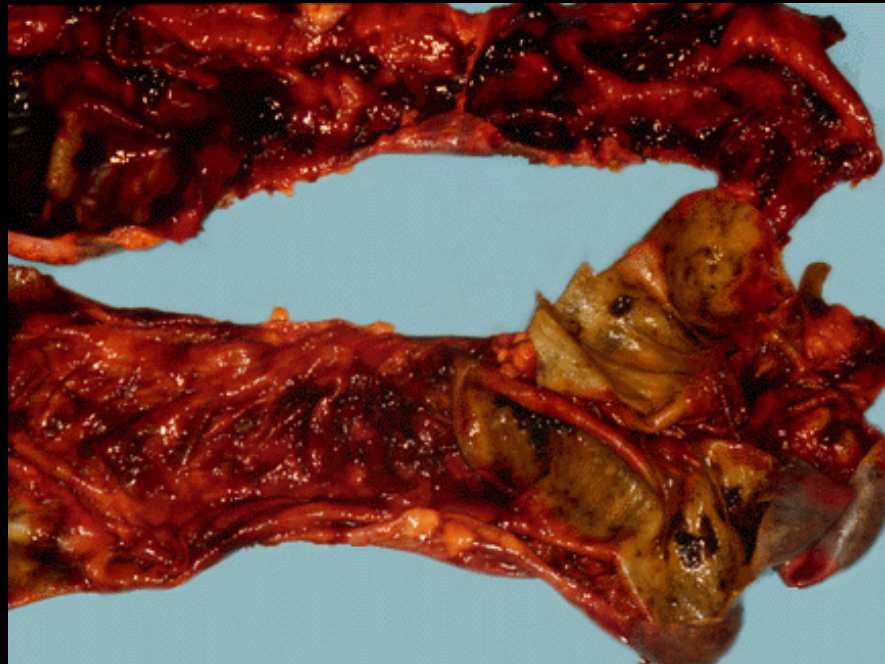
Bardhan et al. Emerg Infect Dis 2010; 16:1718

Почему значительно снизилась летальность (~ на 98%) несмотря на отсутствие специфических мер в отношении шигеллеза?

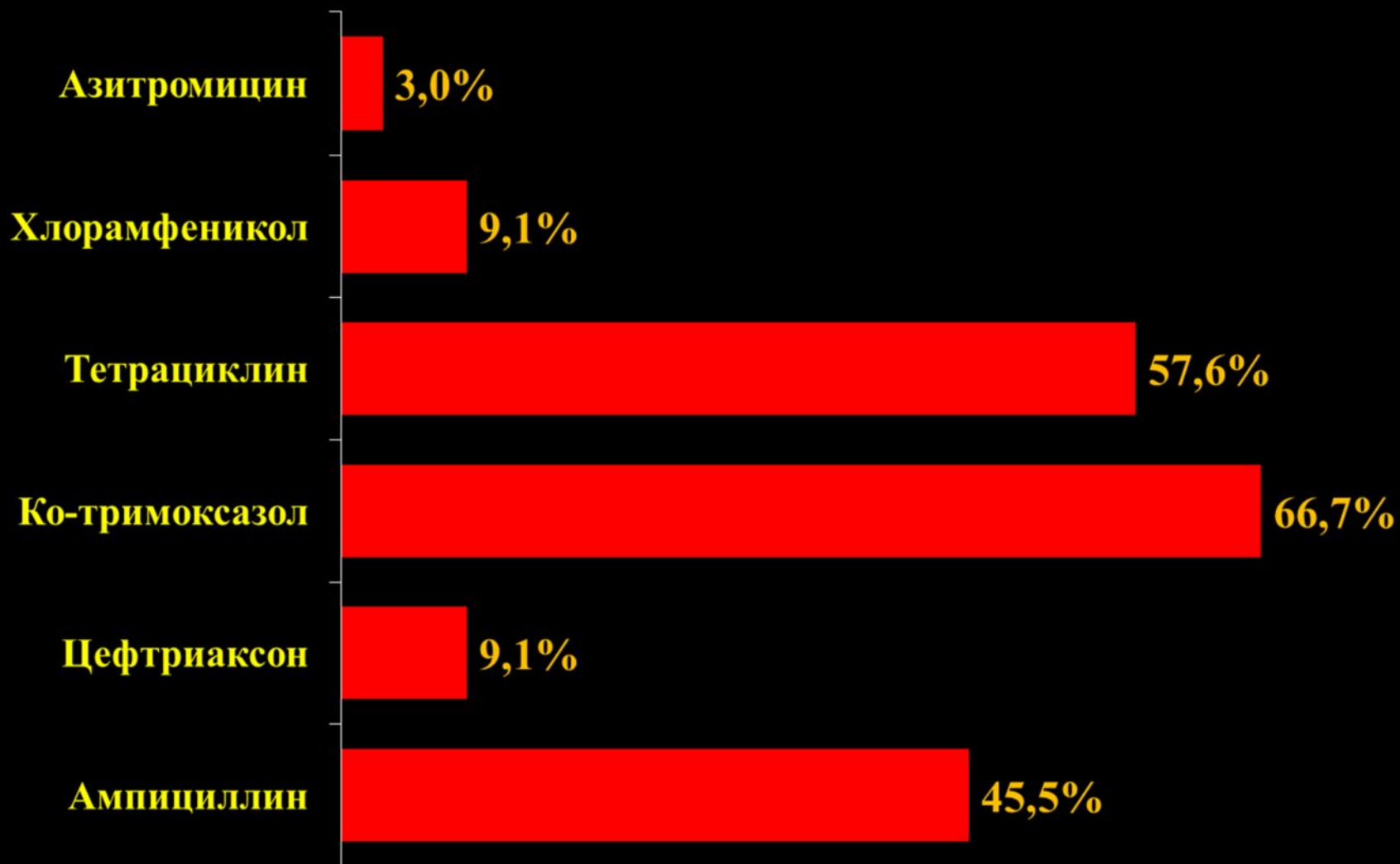
# Осложнения шигеллеза

- острая кишечная непроходимость и токсический мегаколон
- выраженные лейкомоидные реакции
- вторичная бактериемия (редко у лиц старше 65 лет или с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, сопровождается высокой летальностью)
- гемолитико-уремический синдром
- судорожный синдром
- изолированный реактивный артрит или синдром Рейтера

# ТОКСИЧЕСКИЙ МЕГАКОЛОН



# Резистентность *Shigella* spp. к АБП в Турции (2004-2012)



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



# Чем грозит антибиотикорезистентность сальмонелл?

TABLE 2. RELATIVE RISK (RR) FOR SELECTED FACTORS INCLUDING CLINICAL OUTCOMES AMONG PATIENTS WITH PANSUSCEPTIBLE VERSUS RESISTANT NONTYPHOIDAL *SALMONELLA* INFECTIONS

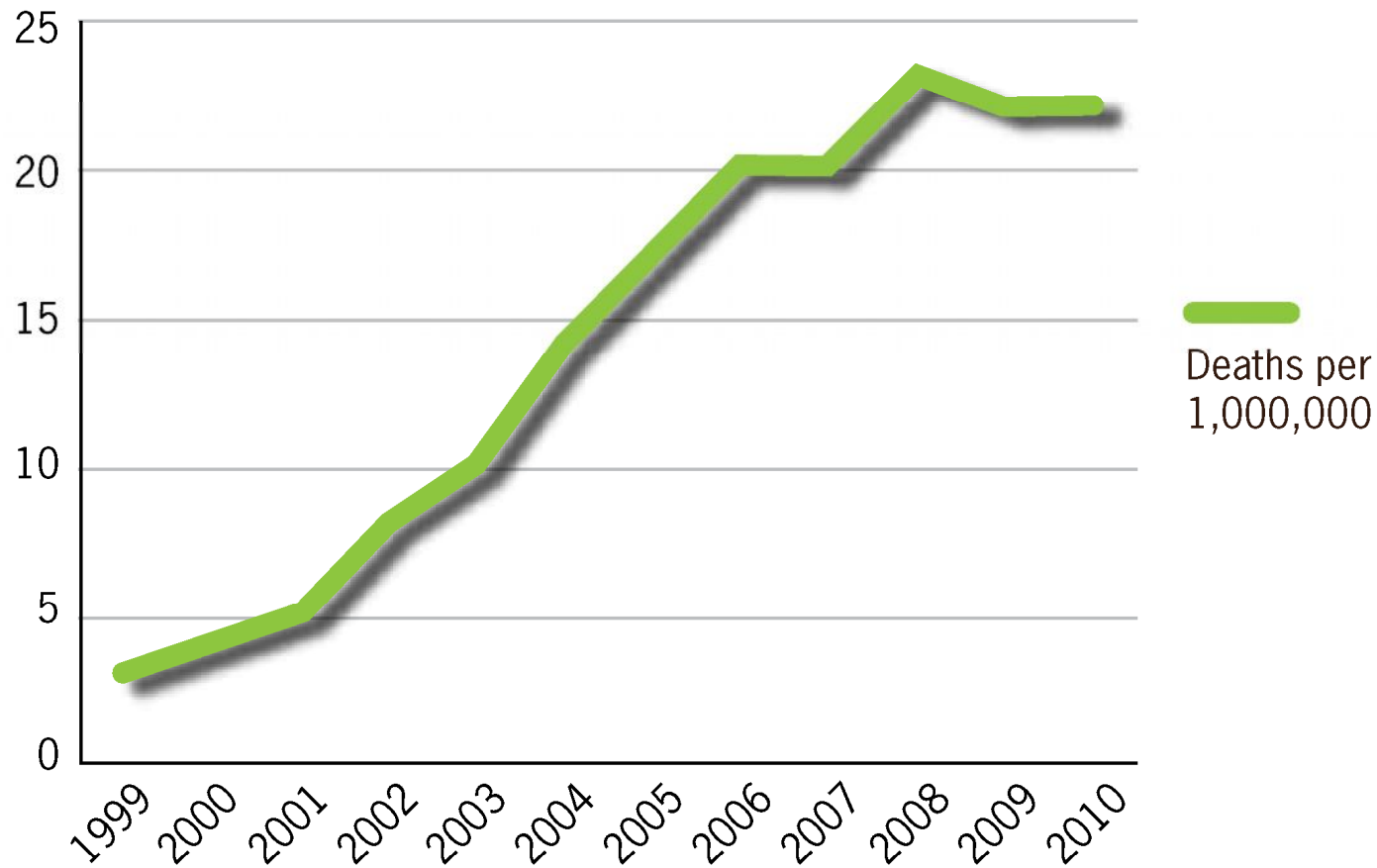
A.

Factor	Pansusceptible (n=705)		Resistant to only 1 antimicrobial class (R1) <sup>a</sup> (n=41)				Resistant to only 2 antimicrobial classes (R2) (n=28)				Resistant to only 3 antimicrobial classes (R3) (n=29)				Resistant to only 4 antimicrobial classes (R4) (n=12)				Resistant to only 5 antimicrobial classes (R5) (n=39)				
	No.	%	No.	%	RR	95% CI	No.	%	RR	95% CI	No.	%	RR	95% CI	No.	%	RR	95% CI	No.	%	RR	95% CI	
Adjusted for age and serotype																							
Bloodstream infection <sup>b</sup>	26	3.7	3	7.3	0.9	0.2–3.6	3 <sup>c</sup>	11	2.6	1.3–5.2	4	14	3.5	2.0–6.0	1	8.3	0.1	0.0–173535	6	15	3.9	1.4–11	
Hospitalized	187	27	10	24	0.9	0.5–1.5	9	32	1.2	0.7–1.9	13	45	1.8	1.2–2.5	2	17	0.4	0.1–2.3	17	44	1.2	0.8–1.8	
Hospitalized >3 days	77	11	7	17	1.3	0.8–2.1	5	18	1.1	0.7–2.0	4	14	0.8	0.5–1.7	1	8.3	1.0	0.2–4.0	13	33	2.0	1.3–3.0	

- Проспективное когортное исследование, США, 2006 г.
- 875 нетифоидных штаммов сальмонелл, 81% - полностью чувствительны ко всем АБ, 19% - устойчивы по меньшей мере к 1 АБ
- **Необходимость в госпитализации и вторичная бактериемия достоверно чаще отмечалась среди пациентов, инфицированных антибиотико-резистентными штаммами возбудителя**

# Летальность вследствие CDI (США, 1999-

## Deaths caused by *C. difficile* infections \*



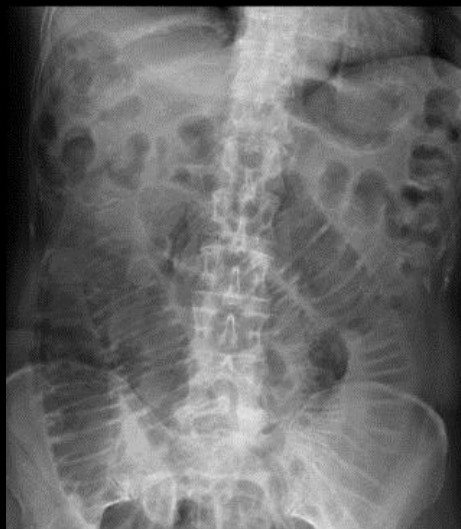
\*Age-adjusted rate of *C. difficile* as the primary (underlying) cause of death.

SOURCE: CDC National Center for Health Statistics, 2012

# Ключевые клинические проявления КДАИ



**Диарея**



**Кишечная  
непроходимость**



**Токсический  
мегаколон**

**+ микробиологическое  
подтверждение диагноза**




Я ЗНАЮ ЛЮДЕЙ  
СТОИЖЕ СТОРОНЫ,  
ЧТО И ВЫ, ТО, ЧТО  
ВЫ УТВЕРЖДАЕТЕ,  
ЗВУЧИТ ЧУДОВИЩНО!

# Есть ли сегодня альтернатива микробиологическим методам диагностики КДАИ?

BMJ 2012;345:e7396

## Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study

Marije K Bomers *consultant*<sup>1</sup>, Michiel A van Agtmael *consultant*<sup>1</sup>, Hotsche Luik *canine trainer and psychologist*<sup>2</sup>, Merk C van Veen *resident*<sup>3</sup>, Christina M J E Vandenbroucke-Grauls *professor*<sup>4</sup>, Yvo M Smulders *professor*<sup>1</sup>

 OPEN ACCESS



- 2-летний бигль, натренированный в течение 1 месяца выявлять запах *C.difficile*
- Чувствительность и специфичность при выявлении *C.difficile* в образцах испражнений – 100%
- Чувствительность и специфичность при идентификации пациентов с КДАИ – 83% и 98%
- Вывод: подготовленный бигль способен идентифицировать *C.difficile* в образцах испражнений и у инфицированных ею пациентов с высокой чувствительностью и специфичностью

# Препараты, связанные с развитием ААД

- Относительно часто
  - цефалоспорины
  - ампициллин и амоксициллин
  - клиндамицин
  - эритромицин и другие макролиды
  - тетрациклины
  - ко-тримоксазол
- Редко
  - хлорамфеникол
  - метронидазол
  - амфотерицин В
  - хинолоны
  - рифампицин
  - амфотерицин В
  - аминогликозиды
  - метотрексат
  - сульфаниламиды

# Предрасполагающие факторы

- госпитализация, особенно в «проблемные отделения» (хирургия, ОРИТ)
- пожилой возраст
- предшествующие манипуляции или операции на желудочно-кишечном тракте
- применение антибактериальных препаратов (в том числе в недавнем прошлом)
- тяжелая сопутствующая патология (ожоговая болезнь, гемобластозы, ХПН и т.д.)

## C.difficile: лечение

- отменить проводимую ранее антибактериальную терапию (по возможности)
- среднетяжелое течение:
  - метронидазол 500 мг X 3 раза в день per os 10 дней
- тяжелое течение:
  - ванкомицин 500 мг X 4 раза в день per os или через назогастральный зонд 10 дней (препарат выбора при тяжелом ПМК но! способствует появлению ванкомицин-устойчивых энтерококков)
  - метронидазол 500 мг X 4 раза в день в/в 10 дней

Альтернативные методы: сочетание с пробиотиками (?), фекальная бактериотерапия, внутривенный иммуноглобулин, моноклональные антитела и т.д.

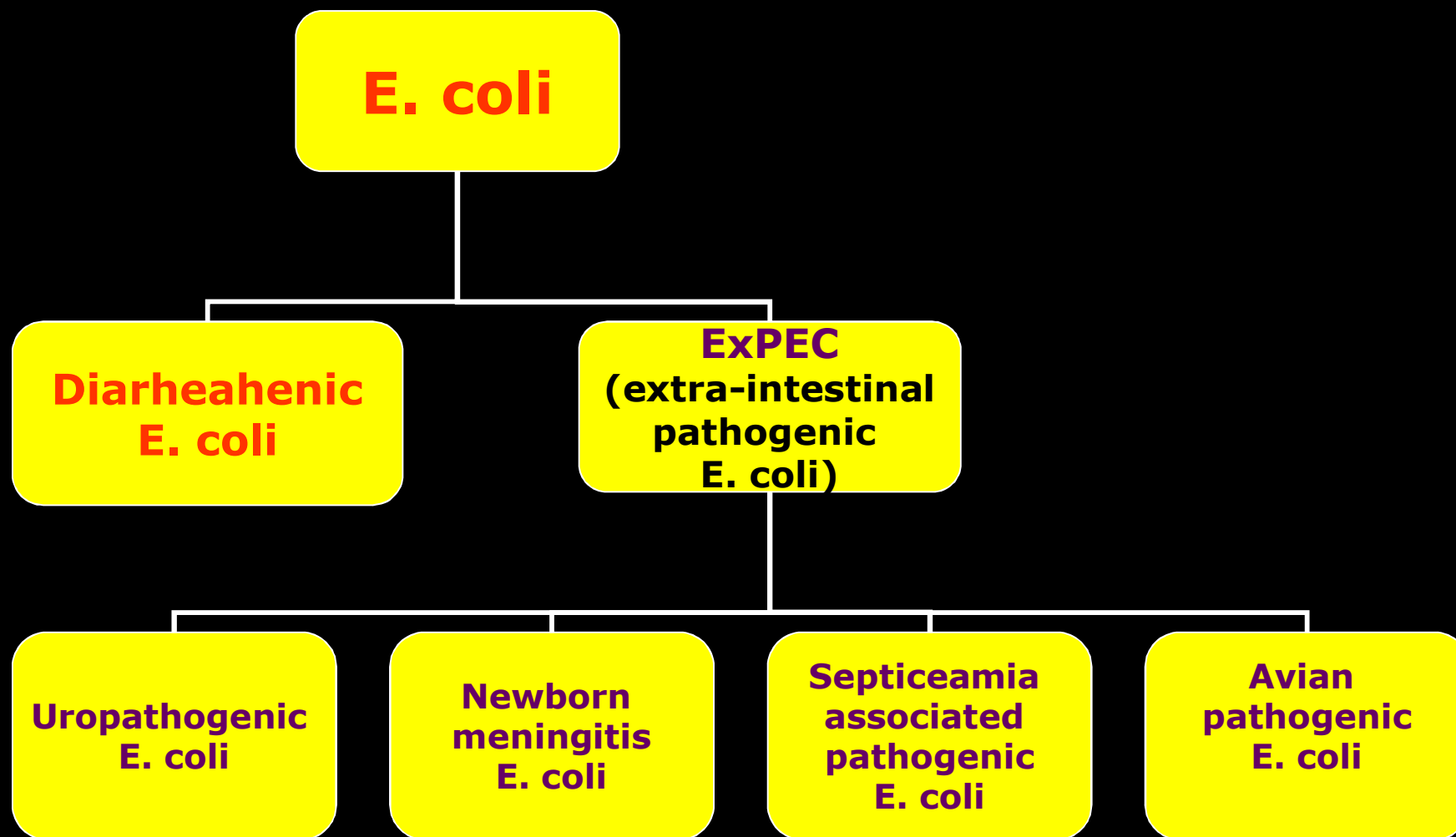


# ЭШЕРИХИОЗЫ

---

- ***E. COLI***
  - РОД *ESCHERICHIA*
  - СЕМЕЙСТВО *ENTEROBACTERIACEAE*
- Широко распространена в окружающей среде
- Отдельные штаммы могут вызывать внебольничные и внутрибольничные инфекции

# КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ E. COLI



## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЕНЕС O104:H4 К АНТИБИОТИКАМ

*E. coli* O104:H4, *stx2*-positive, *eae*-negative, *iha*-positive,  
**ESBL-positive**

**Ampicillin R**

**Amoxicillin/Clavulanic acid R**

**Piperacillin/Sulbactam R**

**Piperacillin/Tazobactam R\***

**Cefuroxim R**

**Cefuroxim-Axetil R**

**Cefoxitin R**

**Cefotaxim R**

**Cefazidim R**

**Cefpodoxim R**

**Streptomycin R**

**Nalidixinsäure R**

**Tetracyclin R**

**Trimethoprim/Sulfamethoxazol R**

**Imipenem S**

**Tobramycin S**

**Meropenem S**

**Amikacin S**

**Gentamicin S**

**Kanamycin S**

**Ciprofloxacin S**

**Norfloxacin S**

**Nitrofurantoin S**

**Chloramphenicol S**

**Fosfomycin S**

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЕНЕС O104:H4

---

- **Инкубационный период** - от 48 до 72 часов (может колебаться в пределах от 1 до 10 дней)
- **Симптомы** заболевания
  - Схваткообразные боли в животе
  - Диарея, нередко с кровью
  - Может наблюдаться лихорадка и рвота
- **Исходы** - большинство пациентов выздоравливают в течение 10 дней
  - В некоторых случаях инфекция может осложняться развитием ГУС (примерно 1 на 3–4 случая ЕНЕС-инфекции)

## Клинические признаки, позволяющие предполагать ОКИ, обусловленное ЕНЕС O157

- кровянистая диарея после 1-3 дней водянистой диареи
- 5 актов дефекации и более в течение 24 часов
- болезненность при пальпации живота
- усиление болей при дефекации
- отсутствие лихорадки на момент начала заболевания
- отсутствие палочкоядерного сдвига в ОАК

Tarr et al. Lancet 2005; 365:1073

Holtz et al. Gastroenterology 2009;136: 1887

**Несмотря на имеющиеся противоречия, при подозрении на данный тип диареи следует избегать АБ и антиперистальтических ЛС и отдавать предпочтение патогенетической терапии**

# Антибиотикотерапия



## **ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДОЛЖНА ИСХОДИТЬ ИЗ:**

---

- Сведений о **наиболее вероятных** возбудителях
- Данных о **локальных особенностях** структуры и чувствительности возбудителей

# 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

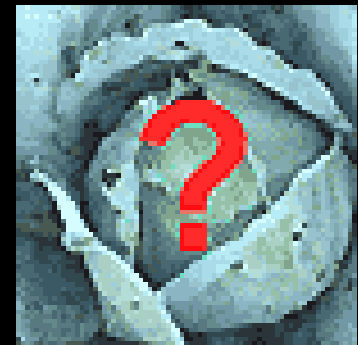
Потенцирование явлений  
селективного прессинга  
(«коллатеральный ущерб»)

Увеличение частоты  
бактерионосительства в периоде  
реконвалесценции

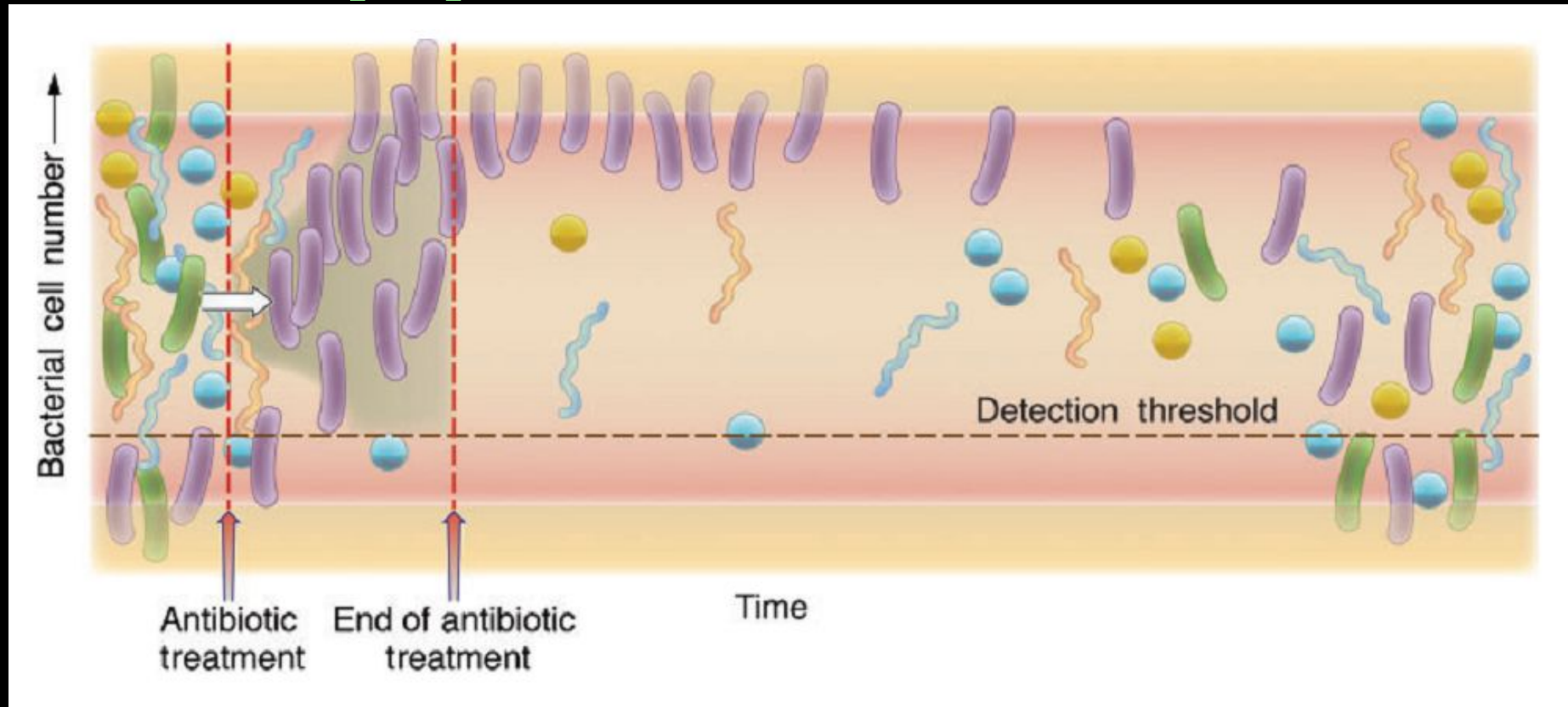


# Спектр активности нифуроксазида

- ✓ Streptococcus
- ✓ Staphylococcus
- ✓ Escherichia coli
- ✓ Salmonella
- ✓ Shigella
- ✓ Clostridium
- ✓ Enterobacter
- ✓ Klebsiella
- ✓ Yersinia
- ✓ Vibrio cholerae



# Длительно сохраняющиеся нарушения микробиоты ЖКТ и персистенция антибиотик-резистентных микроорганизмов после системной АБТ



Влияние АБТ на микробное сообщество в толстой кишке. После начала АБТ заметно увеличение резистентных МО и существенное уменьшение разнообразия микробиоты ЖКТ. Часть резистентных бактерий длительно персистируют в слизи или между ворсинками эпителиоцитов ЖКТ.

## Кровянистая диарея: эмпирическая терапия

- 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

## Водянистая диарея у не путешественников

- основа лечения – **регидратационная терапия**
- в большинстве случаев АБТ не показана и проводится лишь **по показаниям** – при тяжелом (или серьезном) течении заболевания, а также факторах риска генерализации инфекции:
  - возраст < 6 месяцев или > 65 лет
  - иммуносупрессия (длительное применение ГКС, цитостатиков, онкогематология, декомпенсированный СД, уремия)
  - воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе
  - наличие искусственных имплантов (суставы, шунты и т.д.)
  - гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия и т.д.)
  - гемодиализ

Guerrant et al. Clin Infect Dis 2001; 32:331

DuPont HL. N Engl J Med 2009; 361:1560

## Водянистая диарея: эмпирическая терапия

- препараты выбора:
- **нифуроксазид (СТОПДИАР)** 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 osДлительность терапии: 3 дня
- у детей: **азитромицин** 10 мг/кг 1 раз в день 3 дня
- **нифуроксазид (СТОПДИАР)**
- препараты резерва – **цефалоспорины III поколения:**
  - цефтриаксон 1,0 г X 1 раз в день в/м, в/в 3 дня



## Роль нифуроксазида в лечении ОКИ

- кишечный антисептик, производное 5-нитрофурана
- активен в отношении большинства возбудителей ОКИ, включая *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *E.coli* и др.
- Практически не всасывается из ЖКТ, создавая высокие концентрации в просвете кишечника и не вызывая системных побочных эффектов
- В терапевтических дозах не нарушает состав нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта
- Показан для терапии инфекционных диарей, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями

Buisson et al. Therapie 1989; 44: 123

Bulbulovic-Telalbasic S. Med Arh 1991; 45:105



## 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

# Чем отличается типичный турист из СНГ



- Люди разного возраста
- Стремление охватить все, что возможно из экскурсионной программы, не сообразуя это с состоянием собственного здоровья
- Частые диетические погрешности
- Склонность к употреблению дешевой, но экзотической кухни



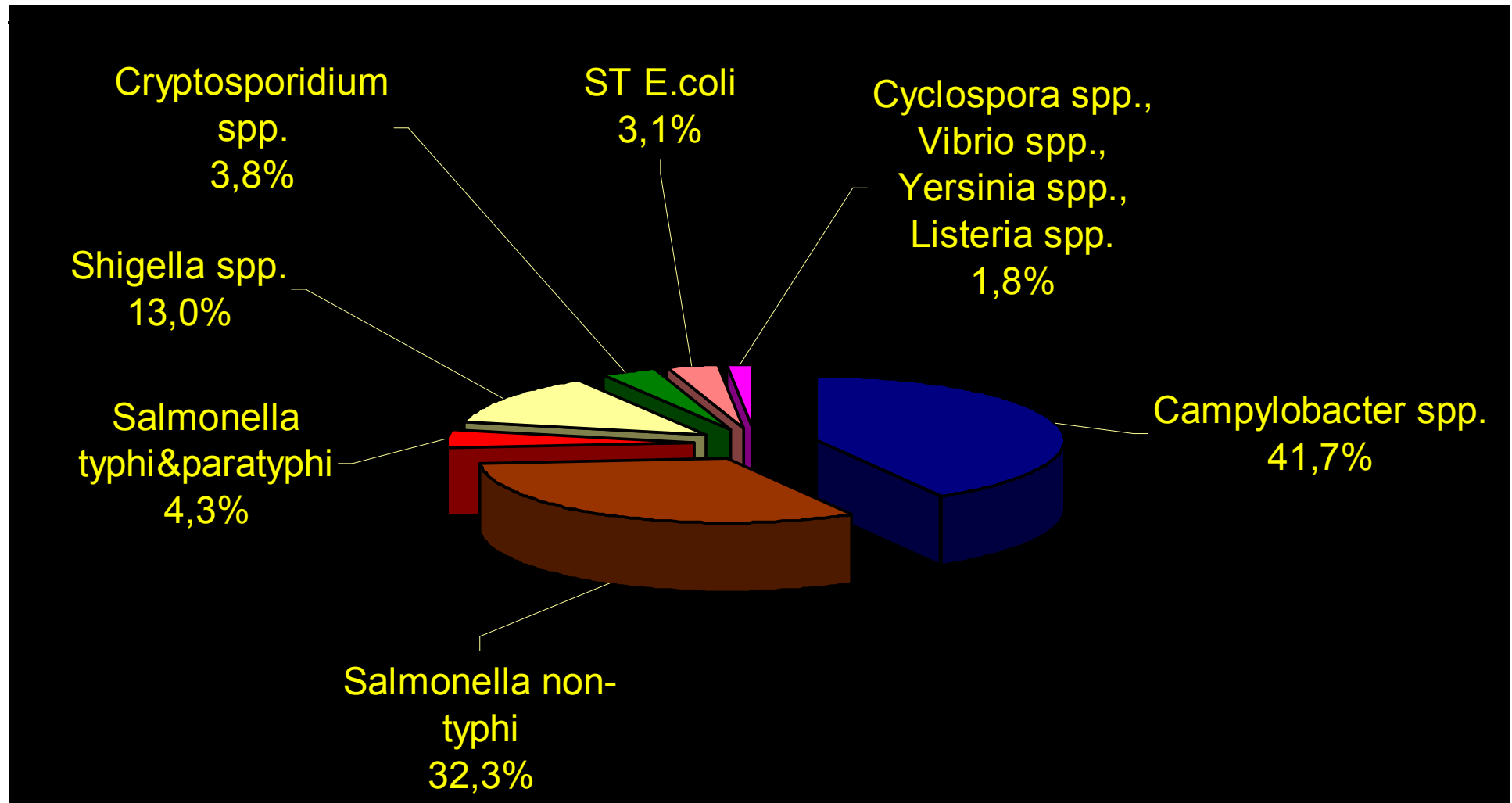
# Диарея путешественников



- Стресс является причиной, составляющей не более 1% от ДП
- - отсутствие лихорадки
- - не зависит от времени выезда
- - разные причины

# Travel-Associated Enteric Infections Diagnosed After Return to the United States, Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009

Clinical Infectious Diseases 2012;54(S5):S480–7





## Лоперамид: противопоказания

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

# 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 X 4 раза в день не более 7 дней

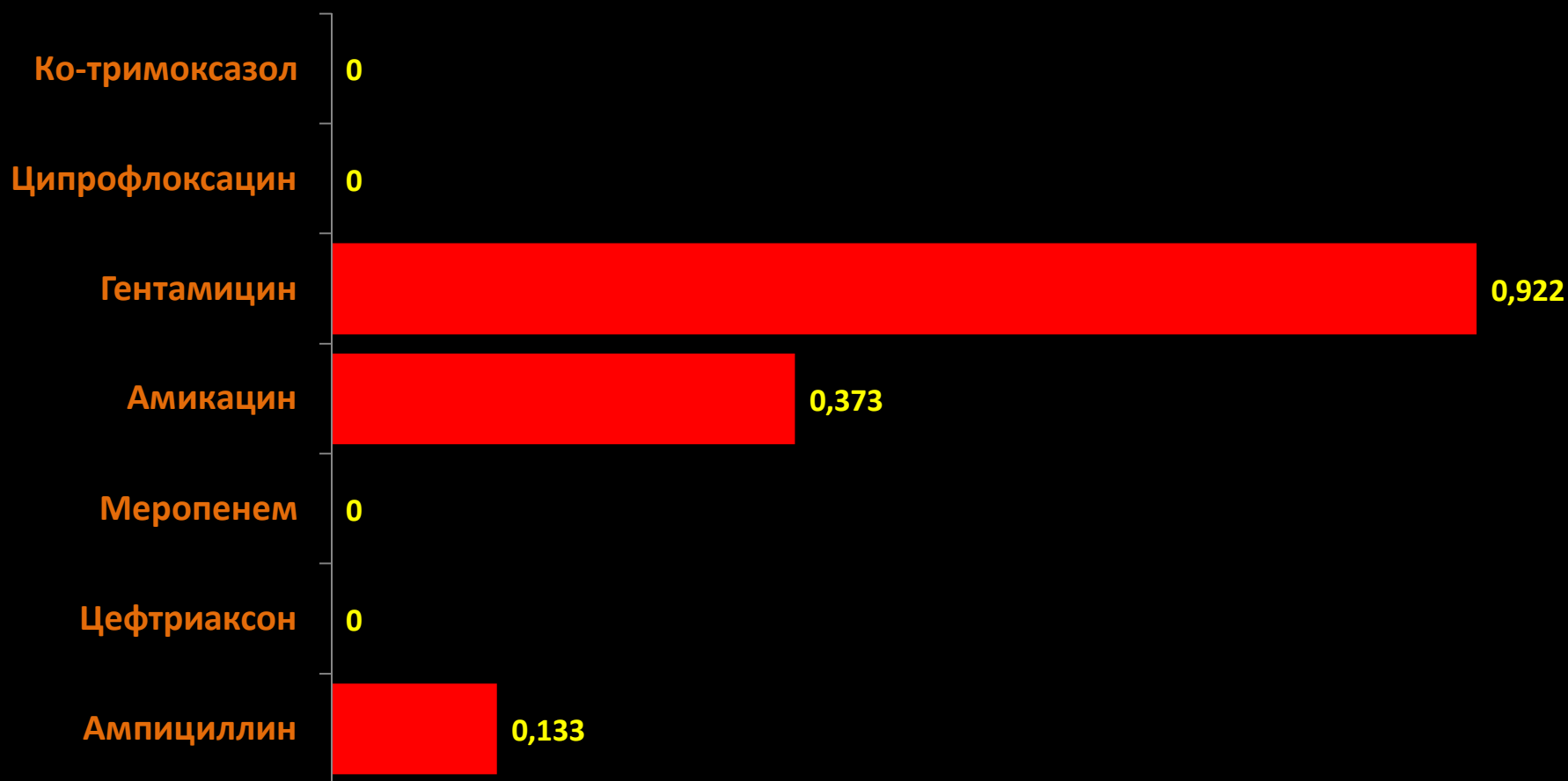
# Комбинация азитромицина с лоперамидом для лечения диареи путешественников

- двойное слепое рандомизированное проспективное исследование, 176 пациентов
- 3 группы:
  - однократный прием азитромицина 1000 мг
  - однократный прием азитромицина 500 мг
  - однократный прием 500 мг азитромицина + лоперамид по схеме (нагрузочная доза 4 мг, затем 2 мг после каждого эпизода диареи, но не более 16 мг в сутки)
- азитромицин + лоперамид существенно сокращал длительность диареи (11 ч vs 34 ч,  $p=0,0002$ ) и среднее число дефекаций к концу первых суток (1,2 vs 3,4,  $p<0,0001$ ) по сравнению с монотерапией азитромицином в любой дозе

## Этиотропная терапия ОКИ

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

## 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



# Некоторые аспекты патогенетической терапии

## Пробиотики – доказанная роль в:

- профилактике антибиотик-ассоциированных диарей и *C.difficile*-ассоциированной инфекции
- терапии острых кишечных инфекций (в том числе и ротавирусной этиологии)
- предотвращении развития инфекционных осложнений у пациентов ОРИТ (например, ВАП-ассоциированной пневмонии)
- .....



Кафедра  
инфекционных  
болезней БГМУ

[www.infectology.bsmu.by](http://www.infectology.bsmu.by) –  
официальный сайт кафедры

Грипп - это...

- острое инфекционное заболевание с высокой лихорадкой и выраженным интоксикационным синдромом
- инфекция, легко распространяющаяся от пациента к пациенту и поражающая значительную часть популяции
- инфекция, которая циркулирует по всему миру и способна инфицировать пациента любой возрастной группы
- заболевание с ежегодными эпидемиями и периодическими пандемиями
- серьезная проблема здравоохранения вследствие значительной заболеваемости и смертности среди пациентов группы риска
- значительные социальные и экономические потери
- инфекция, управляемая благодаря своевременной вакцинации

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета иницируют серию проектов **"Зона ясности"**, посвященных актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.

**Influenza**



Первый проект **"Зона ясности: Современные подходы к диагностике и терапии гриппа и его осложнений"** состоит в серии семинаров с сотрудниками амбулаторно-поликлинических и больничных организаций здравоохранения, занимающихся ведением пациентов с гриппом и его осложнениями, а также задействованных в профилактике данной инфекции. Во время проведения лекционных занятий планируется активное

обсуждение проблем реальной клинической практики, возникающих

Новости сайта

Контактная информация

Форум

История кафедры

Сотрудники

Научно-исследовательская работа

Лечебно-консультативная работа

Воспитательная работа

Студенческий научный кружок

Информация для студентов

Информация для интернов

Практикующему врачу

Юмор

Полезные ссылки

Библиотека материалов

Карта сайта

Фотоальбомы

Статистика

0000	119 204
Hits.....	127
Hosts....	35

- статьи и монографии
  - презентации выступлений
  - видеолекции
  - инструкции по применению
  - методические рекомендации и протоколы терапии
  - материалы клинических разборов
  - нормативные документы
- Для КАЖДОГО ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА**