



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Кафедра инфекционных болезней

C. difficile – инфекция, которой нет

д.м.н., профессор, зав. кафедрой
инфекционных болезней БГМУ

Игорь Александрович Карпов

Заболевания, ассоциированные с перенесенной острой кишечной инфекцией

- *Campylobacter* spp. - целиакция

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

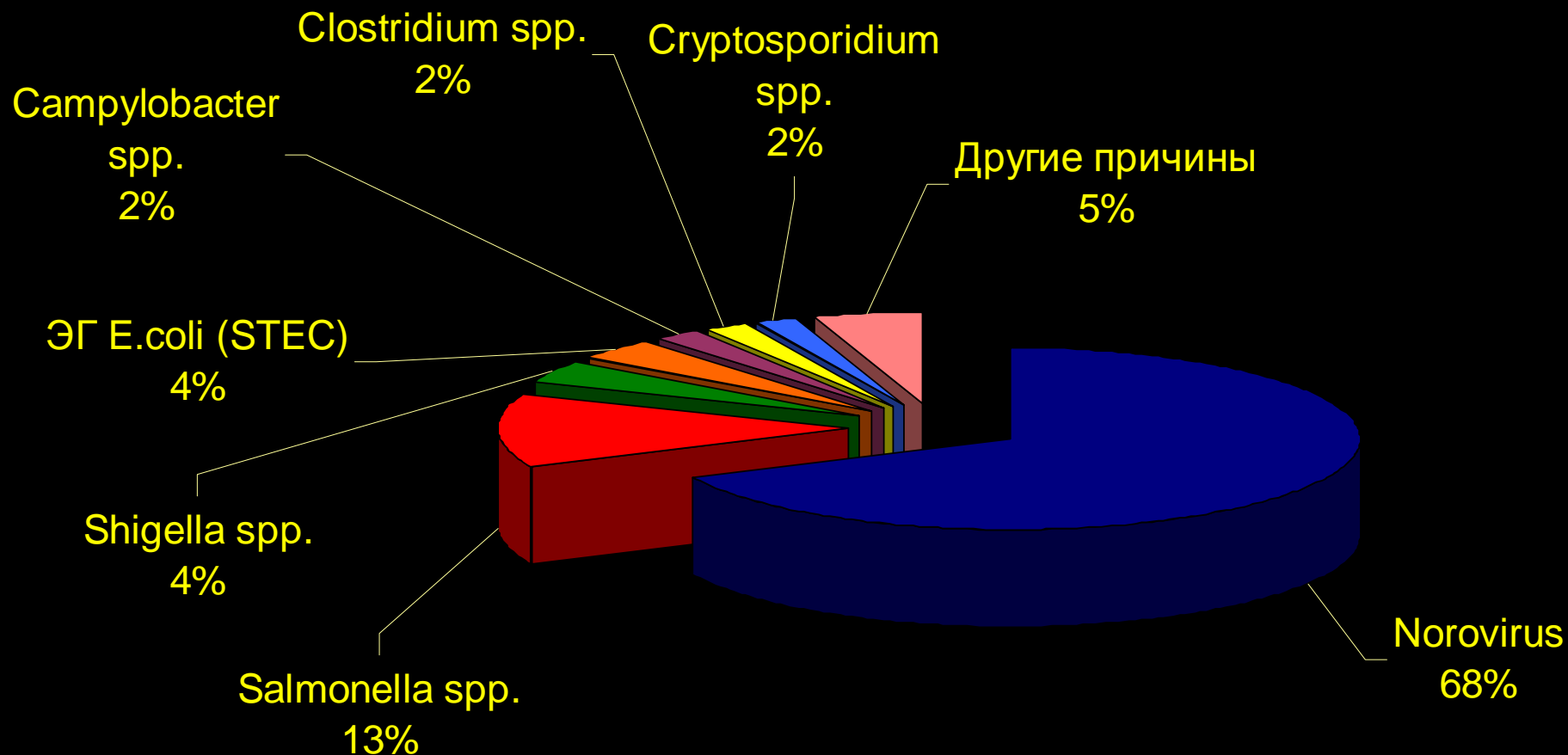
Актуальность проблемы ОКИ

- Ежедневно ОКИ переносят ~ 11,6 млн человек
- Более 4 млрд случаев ОКИ ежегодно
- Лидирующая причина смерти детей в мире:
 - 6,8 тыс летальных исходов в сутки
 - 1,8 млн смертей в год (преимущественно в странах Азии, Африки, Латинской Америки)
- В США:
 - ежегодно ~ 179 млн случаев ОКИ
 - не менее 50% всех случаев - норовирусы
 - экономические потери ~ 6 млрд \$

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

Hall et al. Emerging Infectious Diseases 2013; 19 (8): 1305

Лидирующие причины ОКИ в США: данные национальной системы эпиднадзора



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

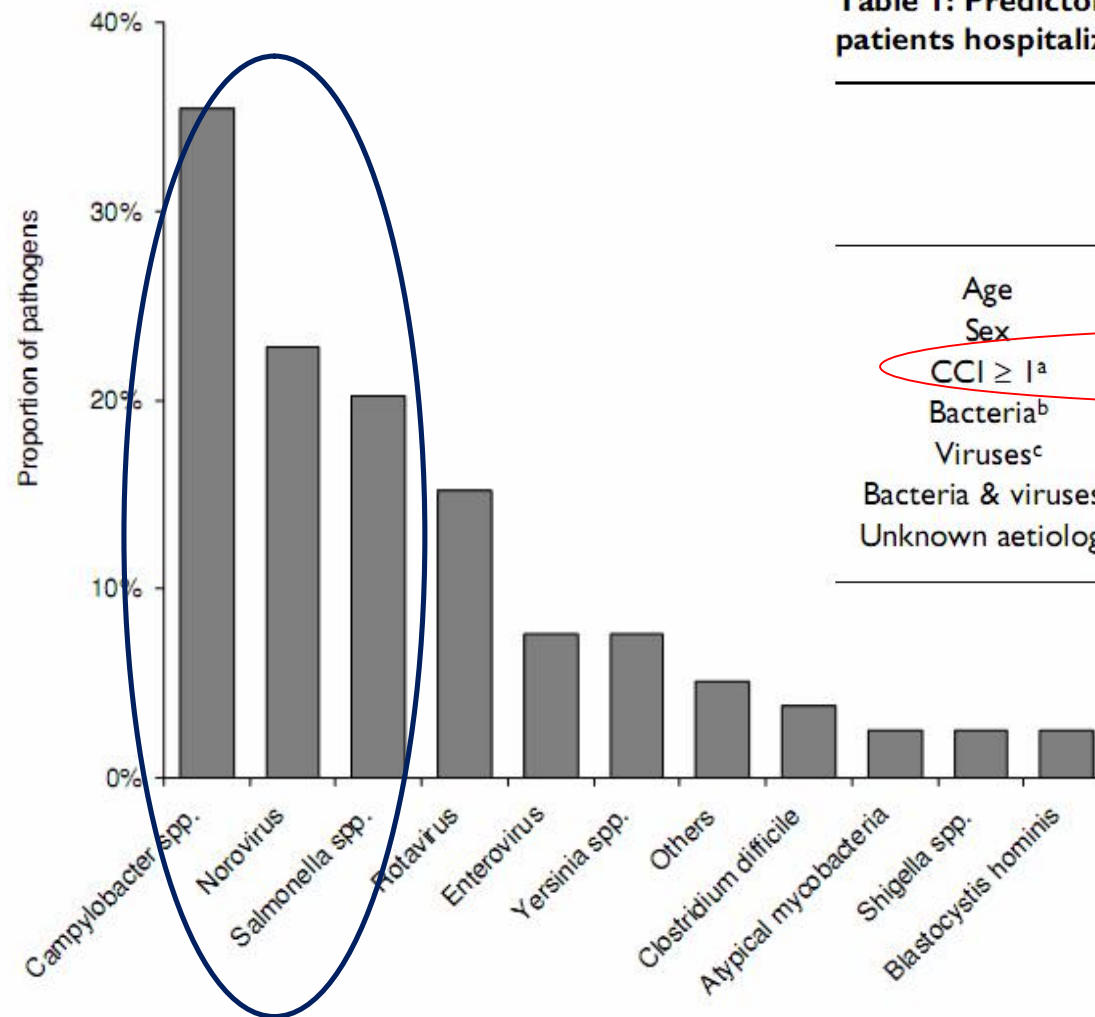


Table 1: Predictors of a prolonged length of hospital stay in patients hospitalized with acute gastroenteritis (n = 96).

	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 ^a	2,0 (1,3–3,2)	<0,001	4,8 (2,0–11,6)	0,01
Bacteria ^b	1,0 (0,7–1,4)	1		
Viruses ^c	1,0 (0,7–1,4)	1		
Bacteria & viruses ^d	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

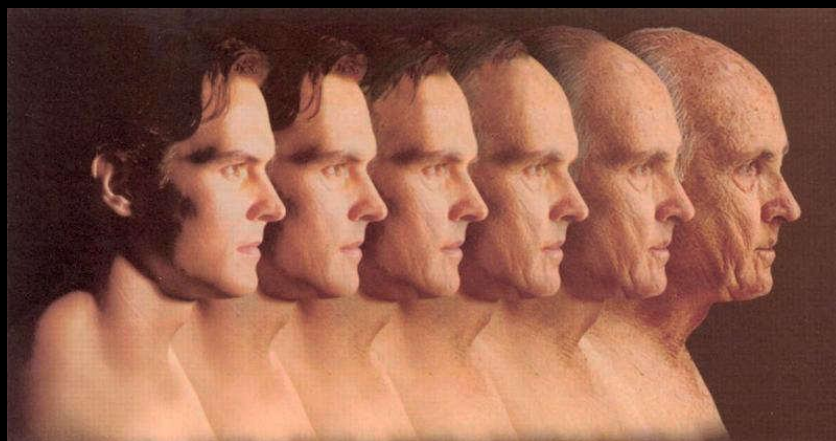
Тяжесть ОКИ



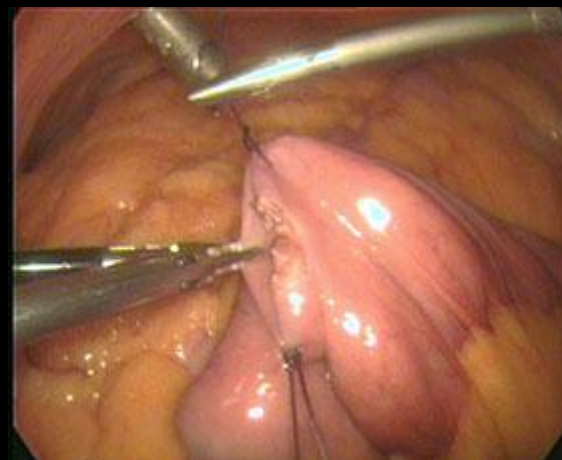
Интоксикация



Дегидратация



Возраст и коморбидность



Осложнения

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*)

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

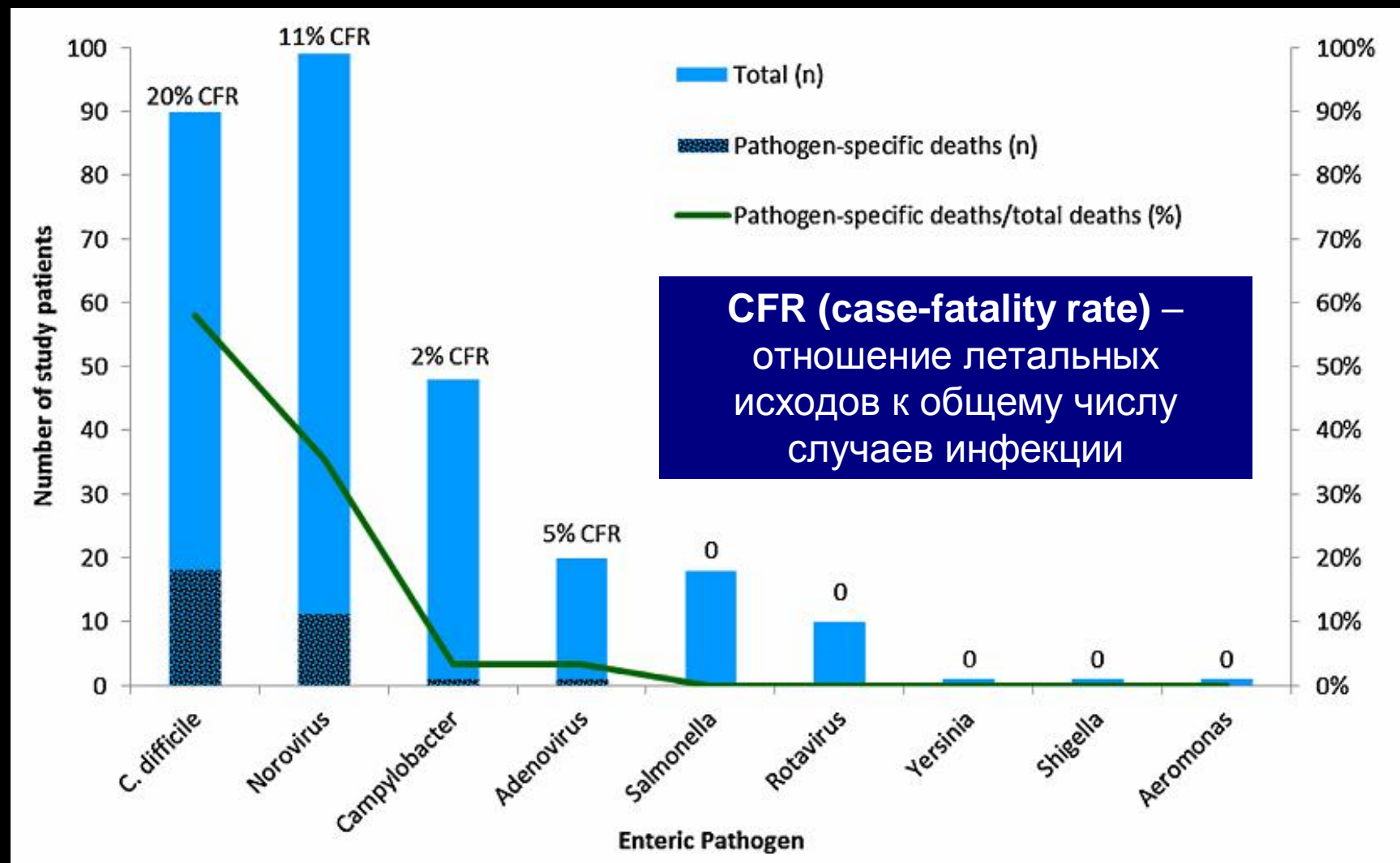
Не частые

- 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

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



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 кроваистой диареи

Бактерии:

Shigella spp.
Сampylobacter spp.
Энтероинвазивные E.coli
Энтерогеморрагические E.coli
Aeromonas spp.
Yersinia spp.
Salmonella spp.
Cl. difficile

Паразиты:

Entamoeba histolytica
Balantidium coli

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

Бактериологическое исследование кала: показания



- 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 кровавой диареи
- групповые случаи ОКИ
- нозокомиальный генез ОКИ
- неэффективность терапии ОКИ

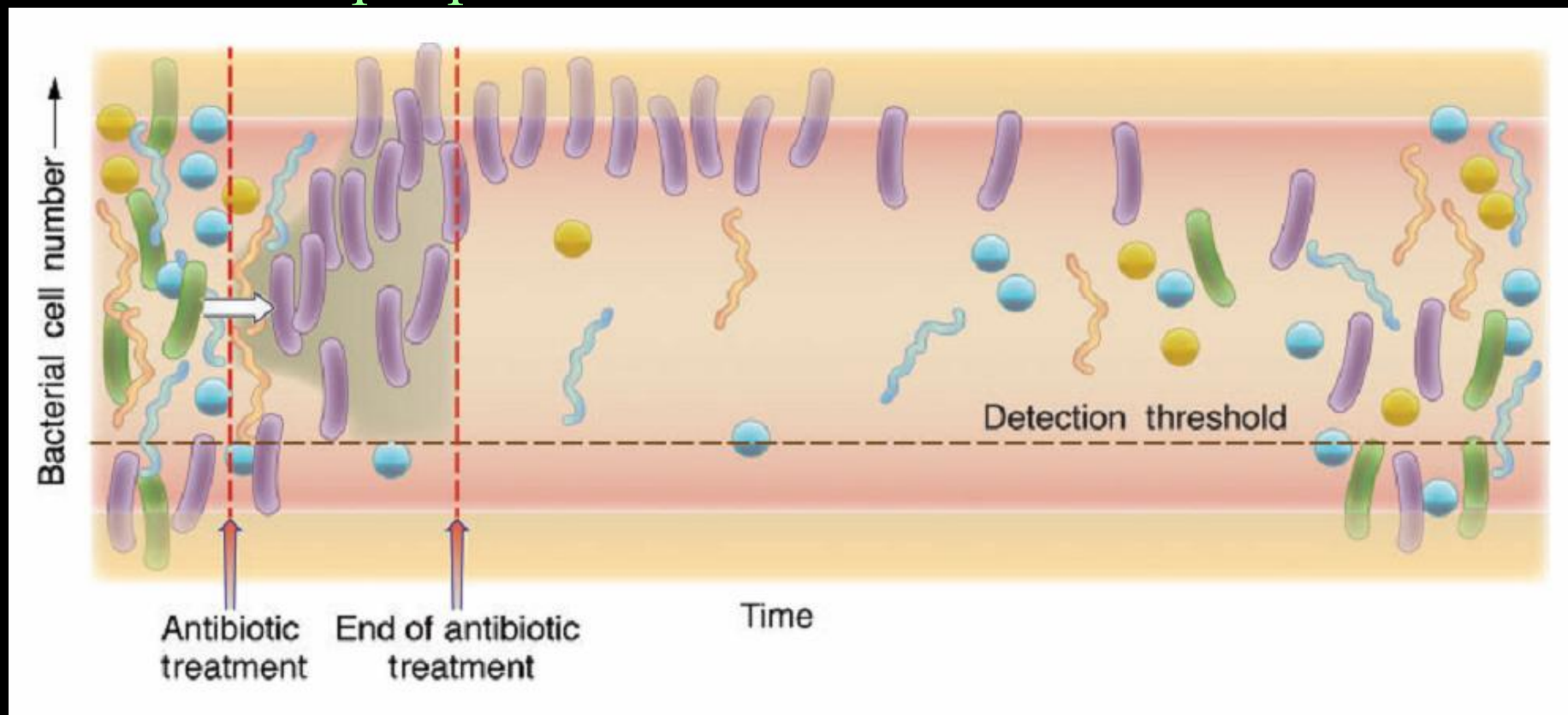
Бактериологическое исследование кала

- В большинстве клинических ситуаций:
 - *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., ЕНЕС (STEC) + детекция токсигенной *C.difficile* при наличии предшествующей АБТ в ближайшие 30 дней
- При наличии селективных сред и доступности серотипирования (для *E.coli*) по клинико-эпидемиологическим показаниям также возможно бактериологическое выделение:
 - *Yersinia* spp.
 - Других патогенных типов *E.coli* (ЕІЕС, ЕТЕС, ЕРЕС, ЕАЕС)
 - *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp., *Edwardsiella tarda*, *S.aureus*

Этиология нозокомиальной ОКИ

- **Нозокомиальная ОКИ** должна предполагаться у любого госпитализированного >48 ч пациента с частотой дефекаций > 3 /день, примесью слизи или крови в стуле, тошнотой, рвотой, болями в животе, лихорадкой
- Ведущие возбудители нозокомиальных ОКИ:
 - *C.difficile*
 - Norovirus, Rotavirus
 - *Salmonella* spp. (non-typhoidal)
 - *Cryptosporidium* spp. (преимущественно у лиц с тяжелым иммунодефицитом)

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.

Другие потенциальные возбудители ААД

- *Salmonella* spp.
- *Clostridium perfringens* тип А
- *Staphylococcus aureus*
- *Candida* spp.

Дисбиоз желудочно-кишечного тракта – не причина ААД, а предрасполагающий фактор!

Статистика

- По данным Центра Госсанэпиднадзора Санкт-Петербурга, острые кишечные инфекции в структуре госпитальных инфекций занимают второе место после гнойно-септических инфекций и составляют 0,74 на 1000 выписанных пациентов
- Частота *C. difficile*-ассоциированного колита у пациентов, госпитализированных по поводу острых заболеваний, по данным различных исследователей, варьирует от 1 до 10 случаев на 1000 выписанных. По другим данным, частота клинически манифестных случаев инфекции *C. difficile* может варьировать от 0,3 до 22,5 на 1000 выписанных пациентов

Клинические формы

- В настоящее время выделяют следующие основные клинические формы инфекции *C. difficile*:
- 1) ААД – от самоограничивающихся легких форм до тяжелой холероподобной диареи;
- 2) ААК различной степени тяжести вплоть до фульминантных, а иногда фатальных форм, в отдельных случаях – с рецидивирующим течением;
- 3) ПМК

Псевдомембранозный колит



C. difficile

- Единого мнения о роли бессимптомного носительства C. difficile в развитии патологии человека пока нет.
- Однако, обнаружение бессимптомного носительства у госпитализированного пациента не является клинически значимым и не влияет на лечебную тактику

C. difficile

- В ряде случаев к диарее присоединяются симптомы общей интоксикации: слабость, вялость, тошнота, снижение аппетита, колит.
- Наблюдаются такие симптомы, как лихорадка (30–50%), боли в животе или кишечная колика (20–33%) и лейкоцитоз (50–60%).
- В тех случаях, когда наряду с диареей появляются признаки интоксикации и колита, принято говорить об ААК.
- При более тяжелом течении инфекции *C. difficile* могут развиваться симптомы скрытого кишечного кровотечения, дегидратация, электролитные нарушения (гипокалиемия), гипоальбуминемия с развитием отеков вплоть до анасарки. Лихорадка может достигать 40°C, частота стула – до 15–30 раз в сутки (90–95%), лейкоцитоз – до 15×10^9 /л, иногда достигая уровня лейкомоидной реакции

C1. difficile

- 1. От 1 до 5% индивидуумов высевают микроорганизм
- 2. Широко представлен в животном мире, в том числе и у домашних животных
- 3. Имеет споры. Споры являются основным инфицирующим агентом
- 4. Существует параллелизм между сроками госпитализации в ОИТР и процентом пациентов с высевом C1. difficile
- 5. Микроорганизм, как все спорообразующие, широко распространен во внешней среде

C1. difficile

- Факторы риска:
- 1. возраст пациентов - старше 65 лет (18% младше 20 лет)
- 2. прием антибиотиков (от 20% до 30% антибиотики не получали)
- 3. тяжелое соматическое заболевание или тяжелое состояние
- 4. стационарное оказание медицинской помощи

Антибиотики «риска»

- 1. Клиндамицин
- 2. Цефалоспорины
- 3. Пенициллины

- И еще:
 - - Инвазивные процедуры
 - - Пребывание в одной палате с пациентом, имеющим манифестную форму КДИ

C. difficile

- Доказано, что не все штаммы C. difficile имеют одинаковое эпидемиологическое значение. Описаны многочисленные вспышки, вызванные наиболее широко распространенными штаммами. Так, в стационарах Великобритании приблизительно в 60% случаев выделяют один и тот же штамм, получивший название «риботип» 1 .

Внебольничная *C.difficile*-ассоциированная инфекция (КДАИ)

Случаи КДАИ у пациентов, не имевших госпитализаций в предшествующие 12 недель и дебютировавшие во внебольничных условиях или в ближайшие 48 ч госпитализации

До 1/3 пациентов с внебольничными КДАИ не имели предшествующих госпитализаций и/или терапии антибиотиками в ближайшем анамнезе

Wilcox et al. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008; 62:388

КДАИ – у 1,5% пациентов с внебольничной ОКИ, из них у 65% не было госпитализаций в предшествующих год, у 42% не проводилась АБТ в ближайшие 6 месяцев, у 26% не выявлено традиционных факторов риска КДАИ

Bauer et al. Clinical Microbiology and Infection 2009; 15:1087

C. difficile

- Внутрибольничные случаи инфекции C.difficile могут иметь как спорадический, так и эпидемический характер.
- Эпидемические вспышки наиболее характерны для отделений интенсивной терапии, хирургических, онкогематологических отделений, гериатрических центров, центров экстракорпоральной детоксикации и учреждений длительного ухода.
- В отделениях трансплантологии частота C. difficile ассоциированной диареи составляет 8,6 случаев на 1000 койко-дней

C. difficile

- Частота колонизации *C. difficile* у госпитализированных пациентов прямо пропорциональна длительности пребывания пациента в стационаре каждая последующая неделя увеличивает риск инфицирования на 8%
- Согласно R. Viscidi и соавт., с наибольшей частотой *C. difficile* выделяется от здоровых новорожденных – до 30%. При этом более 90% выделенных штаммов продуцируют токсин А. С возрастом частота носительства постепенно снижается и к концу первого года жизни составляет 9%, а количество токсинообразующих штаммов снижается до 50%

В случае предполагаемой *C.difficile*-ассоциированной инфекции:

- **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 ± инстилляции ванкомицина ректально

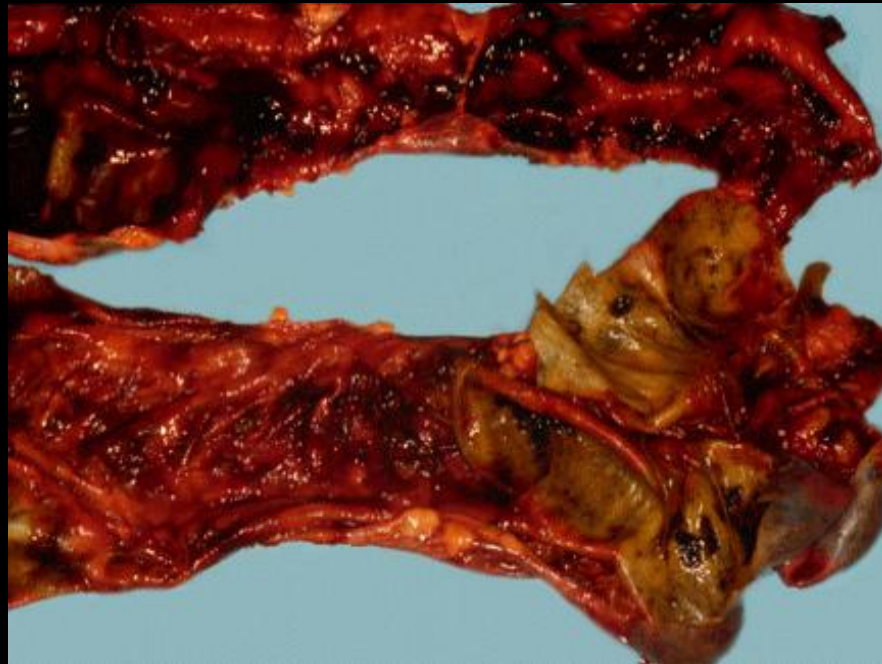
Патогенез ААД

- В основе патогенеза – действие токсинов, продуцируемых возбудителем:
 - токсин А – энтеротоксин (ген TcdA)
 - токсин В – цитотоксин (ген TcdB)
 - бинарный токсин (ген CDT) – риботипы 027, 078 и др.
- Все штаммы, продуцирующие токсин А, также продуцируют токсин В
- Только < 2% штаммов, продуцирующих токсин В, не продуцируют токсин А
- Антитела к токсину В, но не антитела к токсину, снижают риск развития заболевания

Эпидемический штамм *C.difficile* риботип 027 (токсинотип III)

- связан с внутрибольничными вспышками тяжелых форм заболевания
- продуцирует более, чем в 20 раз больше токсина В, а также бинарный токсин
- ассоциирован с тяжелыми осложнениями (токсический мегаколон, ИТШ)
- высокая летальность
- образует большое количество спор \Rightarrow более высокая инфицирующая доза и более легкая передача

ТОКСИЧЕСКИЙ МЕГАКОЛОН





Кафедра
инфекционных
болезней БГМУ

www.infectology.bsmtu.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

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**