

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника в хирургии и онкологии

Учебное пособие

*Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия
для обучающихся по основным профессиональным образовательным
программам высшего образования – программам ординатуры
по специальностям Онкология, Хирургия, Гастроэнтерология
№ 23/05.05-19 от 18.04.2016 г.*

Иркутск
ИГМАПО
2016

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника в хирургии и онкологии

Учебное пособие

*Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия
для обучающихся по основным профессиональным образовательным
программам высшего образования – программам ординатуры
по специальностям Онкология, Хирургия, Гастроэнтерология
№ 23/05.05-19 от 18.04.2016 г.*

Иркутск
ИГМАПО
2016

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Терминология	6
Этиология антибиотик-ассоциированных поражений кишечника	8
Эпидемиология	9
Патогенез развития диареи неинфекционного и инфекционного генеза (<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированная инфекция)	13
Клиника антибиотик-ассоциированных поражений кишечника	16
Осложнения колита, ассоциированного с <i>Clostridium difficile</i>	18
Прогноз течения <i>Clostridium difficile</i> -инфекции	19
Диагностика антибиотик-ассоциированного поражения кишечника, <i>Clostridium difficile</i> -инфекции	19
Профилактика <i>Clostridium difficile</i> -инфекции	27
Лечение антибиотик-ассоциированного поражения кишечника, <i>Clostridium difficile</i> -инфекции	30
Тактика ведения пациентов при осложненном течении колита, ассоциированного с <i>Clostridium difficile</i>	33
Тактика ведения пациентов при рецидивах <i>Clostridium difficile</i> -инфекции	36
Тактика ведения пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями при антибиотик-ассоциированном поражении кишечника и <i>Clostridium difficile</i>	37
Сопутствующая терапия антибиотик-ассоциированного поражения кишечника, <i>Clostridium difficile</i> -инфекции	43
Препараты, подавляющие размножение условно-патогенных микроорганизмов или их ассоциаций	47
Препараты, повышающие активность иммунитета	49
Препараты, улучшающие процессы пищеварения	49
Энтеросорбенты	51
Критерии эффективности терапии антибиотик-ассоциированного поражения кишечника	52
Список рекомендуемой литературы	56
Тесты	57
Эталоны ответов к тестам	61
Ситуационные задачи	62
Эталоны ответов к ситуационным задачам.....	64
Приложения	66

УДК 616.34-002-02:616-085.33

ББК 54.574.653

A72

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам ординатуры по специальностям Онкология, Хирургия, Гастроэнтерология № 23/05.05-19 от 18.04.2016 г.

Рецензенты:

Ю.А. Дыхно – д-р мед. наук профессор кафедры клинической онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России заслуженный врач России;

В.Г. Лалетин – д-р мед. наук профессор кафедры онкологии и лучевой терапии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России заслуженный врач России

Авторы:

В.В. Дворниченко, Е.Ю. Китаева, Р.А. Зубков, Е.В. Зубкова, Е.В. Панферова, А.В. Шелехов, Р.И. Расулов, Д.М. Пономаренко

A72 **Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника в хирургии и онкологии: учебное пособие / В.В. Дворниченко, Е.Ю. Китаева, Р.А. Зубков [и др.]. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2016. – 80 с.**

Приведены классификация, этиология, патогенез, клиника диарейного синдрома, связанного с приемом антибактериальных препаратов. Описаны современные методы диагностики, принципы профилактики и лечения основных типов антибиотик-ассоциированной диареи, псевдомембранозного колита. Отдельно рассмотрены особенности диарейного синдрома у онкологических больных, тактика коррекции и нутритивная поддержка пациентов с гастроинтестинальными нарушениями при хирургических и нехирургических методах лечения онкологических заболеваний.

Учебное пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по специальностям «онкология», «хирургия», «гастроэнтерология».

УДК 616.34-002-02:616-085.33

ББК 54.574.653

© ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2016
© ГБОУ ВПО ИГМУ, 2016

Введение

Широкое использование антибактериальных средств привело к появлению нового класса заболеваний, связанных с негативным влиянием антибиотиков на слизистую оболочку кишечника и кишечную микрофлору. Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника являются одной из актуальных проблем для клиницистов различных специальностей. В последние годы усилился интерес к данному состоянию в связи с увеличением заболеваемости и смертности, появлением новых вирулентных, резистентных к лечению штаммов *Clostridium difficile* 027 и 078/126, ростом в структуре антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) доли тяжелого поражения кишечника – фульминантного колита, вызываемого *Clostridium difficile* (с развитием токсического мегаколона, перфорации кишечника и высокой степенью неблагоприятного исхода). Смертность от состояний, связанных с инфекцией, ассоциированной с *Clostridium difficile* (КДИ), в 7 раз превышает смертность от всех кишечных инфекций вместе взятых.

Антибиотик-ассоциированная диарея и КДИ могут служить ярким примером ятрогенных заболеваний, связанных с неадекватной антибактериальной терапией и развитием декомпенсированного дисбиоза («дисбактериоза кишечника»), пренебрежением методами клинико-лабораторной диагностики и верификации возбудителей ААД, игнорированием основных эпидемиологических принципов борьбы с острыми кишечными инфекциями.

Проблема ААД и КДИ наиболее актуальна в хирургии и онкологии, что во многом связано с инвазивными методами диагностики, многоэтапным характером лечения, проведением радикальных/реконструктивных хирургических операций по поводу рака толстой кишки, особенностями противоопухолевой и иммуносупрессивной терапии, частотой и длительностью госпитализации, а также с иммунологическими и метаболическими нарушениями, широким применением антибактериальной терапии.

Антибиотик-ассоциированная диарея, как и *Clostridium difficile*, – инфекция в ее структуре, являются серьезными заболеваниями и требуют тщательных и взвешенных подходов к профилактике и назначению лечения. Это та группа заболеваний, развитие которой предотвращается рядом мероприятий как общих для профилактики всех форм внутрибольничной инфекции (антисептическая обработка кожных покровов и слизистых оболочек), так и узконаправленных на эрадикацию эпидемических штаммов *Clostridium difficile* не только из организма больного человека, с мерами по предотвращению феномена «здорового носительства», но и из экологической ниши стационаров и учреждений оказания медицинской помощи.

Пациенты, перенесшие радикальные/реконструктивные операции по поводу рака толстой кишки, подвергающиеся закрытию илеостомы, относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода при возникновении КДИ. У таких пациентов при первых же признаках развития КДИ необходима агрессивная терапия. Такие подходы к лечению осложненных форм КДИ являются жизнеспасаящими и могут значительно снизить уровень

Список сокращений

ААД	антибиотик-ассоциированная диарея
КДИ	<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированная инфекция
КОЕ	колониобразующая единица
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease</i> / Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i> / Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i> / Американское общество инфекционных болезней
SHEA	<i>Society of Hospital Epidemiologists of America</i> / Общество по госпитальной эпидемиологии Америки

- эшерихии - 10^6 – 10^8 КОЕ/г фекалий;
- энтерококки – 10^5 – 10^6 КОЕ/г фекалий;
- пептострептококки – 10^5 – 10^6 КОЕ/г фекалий.

Кроме вышеназванных **облигатных микроорганизмов**, толстый отдел кишечника заселен **факультативной микрофлорой**. К числу последней относят:

- бактериоды – 10^7 – 10^{11} КОЕ/г фекалий;
- пептококки – 10^5 – 10^6 КОЕ/г фекалий;
- стрептококки – 10^4 – 10^5 КОЕ/г фекалий;
- клостридии – 10^3 КОЕ/г фекалий;
- плесневые грибки – 10^2 КОЕ/г фекалий;
- другие (стафилококки, аэробные бациллы, кандиды, протей, цитробактер, энтеробактер, серрации, клебсиеллы, фузобактерии, эубактерии, катенобактерии).

В зависимости от характера питания, образа жизни, состояния окружающей среды допускается наличие небольших (до 10^2 КОЕ/г) концентраций других так называемых транзиторных видов микроорганизмов (неферментирующие Грам (-) палочки, флавобактерии, некоторые псевдомонады, ацинетобактер и др.).

Облигатная (главная) микрофлора – микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной флоры и играющие важную роль в метаболических процессах и защите организма от инфекции (бифидо- и лактобактерии, бактериоды).

Факультативная (условно-патогенная или сапрофитная) микрофлора – микроорганизмы, часто встречающиеся у здоровых людей, но являющиеся условно-патогенными, как возможные причинные факторы развития заболеваний в случаях снижения резистентности макроорганизма (стафило- и стрептококки, клостридии, клебсиелла, протей, грибы и др.).

Нормальная кишечная микрофлора оказывает прямой микробный антагонизм в отношении условно-патогенной флоры и транзиторной патогенной микрофлоры, поддерживает местный и общий иммунитет, обеспечивает оптимальную регенерацию слизистой оболочки кишечника и ее всасывательную способность, расщепляет клетчатку, образует дополнительный (вторичный) поток нутриентов (витамины, аминокислоты), дезактивирует свободные кишечные ферменты и желчные кислоты, а также нейтрализует ксенобиотики. Снижение популяционного уровня облигатной микрофлоры, обладающей высокой антагонистической активностью, создает условия для чрезмерного развития представителей условно-патогенной флоры.

Изменение качественного и/или количественного состава кишечного микробиоценоза, которое, как правило, сопровождается морфофункциональными изменениями слизистой оболочки кишечника и ассоциированной с ним местной иммунной защиты, в отечественной литературе получило название **«кишечный дисбиоз»**. Дисбиоз, в отличие от часто применяемого термина **«дисбактериоз»**, – понятие более широкое, включающее

неблагоприятных исходов при развитии фульминантного колита, улучшить прогноз излечения.

В данном учебном пособии представлены современные методы диагностики, профилактики и лечения основных типов антибиотик-ассоциированного поражения кишечника, псевдомембранозного колита. Отдельно рассмотрены особенности диарейного синдрома у онкологических больных.

Приложение содержит санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 "Профилактика острых кишечных инфекций" (постановление от 9 октября 2013 г. N 53 «Об утверждении СП 3.1.1.3108-13 "Профилактика острых кишечных инфекций").

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Антибиотик-ассоциированная диарея – не связанная с другими причинами диарея (не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух последовательных дней и более), развившаяся на фоне приема антибактериальных препаратов или в течение 8 недель после окончания их приема. В ряде случаев диарея не является по происхождению инфекционной и обусловлена прямым или опосредованным влиянием антибактериальных средств на моторику кишечника и другие отделы пищеварительного тракта.

Дисбактериоз – нарушение видового состава и количественного соотношения микрофлоры, заселяющей нестерильные полости и кожу человека, а также изменение их биологических свойств. **Дисбактериоз кишечника** связан с уменьшением общего количества типичных кишечных палочек, снижением их антагонистической и ферментативной активности, уменьшением количества бифидо- и лактобактерий, наличием лактозоотрицательных кишечных палочек, которые дают реакцию гемолиза на кровяном агаре, а также увеличением количества гнилостных, спорообразующих и других микроорганизмов.

Нормальная (индигенная) микрофлора тонкого кишечника достаточно проста и немногочисленна: в подвздошной кишке общее количество бактерий составляет 10^6 КОЕ/мл, а в остальных отделах тонкого кишечника – менее 10^4 КОЕ/мл. Если в двенадцатиперстной и тощей кишках доминируют стрептококки, лактобациллы и вейлонеллы, то в подвздошной – кишечная палочка и анаэробные бактерии.

Биотопом с высокой степенью микробной обсемененности является толстая кишка. Количество микроорганизмов в ней достигает 10^{11} КОЕ/г фекалий. Обсемененность слизистой оболочки толстой кишки определяется восьми-, девятикомпонентными ассоциациями анаэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов:

- бифидобактерии – 10^8 – 10^9 КОЕ/г фекалий;
- лактобациллы – 10^6 – 10^8 КОЕ/г фекалий;

Заболеваемость псевдомембранозным колитом составляет 61 на 100 тыс. человек в год, в стационарах – 12,2–13,0 на 10 тыс. госпитализированных пациентов, летальность – 1,5 %.

На рубеже семидесятых и восьмидесятых годов двадцатого века были известны единичные случаи внутрибольничного развития ААД, этиотропным фактором которых выступала *Clostridium difficile*. Однако заболеваемость псевдомембранозным колитом, а также смертность от него за последние 20 лет возросли в США, Европе и Канаде. В районе Квебек (Канада) заболеваемость в 2003 г. увеличилась в 4 раза и достигла 92,2 случая на 100 тыс. населения. Данный феномен был связан с возникновением и быстрым распространением высоковирулентного штамма возбудителя, известного как BI/NAP1/027, или эпидемиологический штамм. Этот микроорганизм в результате мутации приобрел резистентность к фторхинолонам и стал производить большее количество токсических субъединиц А (энтеротоксин) и В (цитотоксин).

Отсутствие должного внимания к проблеме, неадекватные противоэпидемические мероприятия, особенно в общеклинических стационарах, привели к широкому распространению штамма *Clostridium difficile* BI/NAP1/027. Именно с появлением данного штамма связано и увеличение числа наблюдений КДИ у критических больных. Всплеск летальности у госпитализированных пациентов с нозокомиальной диареей наблюдался с момента распространения *Clostridium difficile* BI/NAP1/027 до 2007 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КИШЕЧНИКА

Антибиотик-ассоциированную диарею способны вызывать микроорганизмы, появляющиеся на фоне приема антибиотиков и угнетения нормальной интестинальной микрофлоры, такие как *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.* (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*) и другие представители условно-патогенной флоры (80–90 % ААД). И только в 10–20 % случаях этиологическим фактором инфекционной диареи является *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile – подвижная, спорообразующая грамположительная анаэробная палочка, широко распространенная в почве, воде, а также желудочно-кишечном тракте животных. Температурный оптимум 35–37 °С. На плотных средах образует круглые, выпуклые, серовато-белые колонии диаметром 3–5 мм с ровными краями. На средах с кровью гемолиза не дает. В жидких средах образует зернистый осадок. Медленно и тяжело растет на питательной среде, что и дало название «difficile» (трудный).

Впервые как представитель кишечной флоры новорожденных *Clostridium difficile* была идентифицирована и описана в 1935 г. И. Холлом (I. Hall) и Е. О'Тулом (E. O'Toole).

наличие изменений со стороны не только бактериального пула микроорганизмов, но и вирусов, простейших, грибов.

За рубежом применяется термин «**синдром избыточного бактериального роста**» (*bacterial overgrowth syndrome*), к которому относятся изменения количественного и видового состава микрофлоры, характерных для биотопа тонкой кишки. Таким образом, основное отличие понятия «синдром избыточного бактериального роста» от термина «дисбактериоз кишечника» заключается не столько в терминологических нюансах, сколько в том содержании, которое в него вкладывается: при синдроме избыточного бактериального роста речь идет не об изменении «микробного пейзажа» толстой кишки, а об изменении состава микрофлоры тонкой кишки.

Эубиоз – наличие микроорганизмов, необходимых для поддержания здорового состояния кишечника и обеспечивающих нормальное функционирование макроорганизма. Кишечная микрофлора выполняет для макроорганизма важную и сложную задачу, связанную с синтезом важнейших для организма веществ – витаминов, органических кислот, которые питают слизистую оболочку кишки и также синтезируют бактериоцин, ингибирующий размножение и адгезию патогенных бактерий.

***Clostridium difficile*-ассоциированная диарея** – диарея с частотой неоформленного стула более 3 раз в сутки при наличии результата лабораторного подтверждения диагноза (токсигенная культура, иммуноферментный анализ), определения токсинов, полимеразной цепной реакции либо при наличии эндоскопических/гистологических признаков псевдомембранозного колита.

ЭТИОЛОГИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КИШЕЧНИКА

Первоначальное представление о развитии ААД было связано только с *Clostridium difficile*. На данный момент доказан тот факт, что с *Clostridium difficile* связано только 10–20 % всех случаев ААД, а в 80–90 % ААД определялась связь с другими микроорганизмами (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonellaspp*, *Klebsiella oxytoca*, *Candidaspp*). *Klebsiella oxytoca* вызывает развитие сегментарного геморрагического колита.

Антибиотик-ассоциированная диарея развивается у 5–40 % лиц, получающих антибиотики:

ампициллин – 5–10 %;

амоксциллин с клавулоном – 10–25 %;

цефиксим – 15–20 %;

цефалоспорины, фторхинолоны, макролиды, тетрациклин – 2–5 %.

Clostridium difficile образует токсин, который оказался смертельным при подкожном введении морским свинкам и кроликам. В 1978 г. была установлена связь между приемом антибиотиков и инфекцией, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Молекулярный анализ токсинов, продуцируемых *Clostridium difficile*, начался в 1980-х годах, а в 2004 г. была создана стандартизированная номенклатура токсинов и кодирующих их генов. Понимание эпидемиологии КДИ стало доступным благодаря методам типирования, разработанным в 1990-е годы, в частности риботипированию.

Clostridium difficile – представитель нормальной микрофлоры кишечника. Носительство *Clostridium difficile* особенно распространено у новорожденных (до 50 %), однако у них самый низкий уровень заболеваемости. Среди новорожденных возможна контактная передача от ребенка к ребенку через руки персонала (при пеленании, кормлении и купании). По мере развития нормальной микрофлоры (6–12 месяцев) число носителей уменьшается и среди взрослых лиц не превышает 3 %. Среди взрослых доминируют контактно-бытовые пути госпитального распространения.

Иногда бактерии высеваются при анаэробных инфекционных осложнениях, огнестрельных и хирургических ран, абсцессах и т.д. Эпидемиологическое значение внекишечных штаммов возбудителя неизвестно на данный момент.

Механизм инфицирования – фекально-оральный при контакте со спорами возбудителя. Дальнейшее течение процесса определяется прежде всего степенью нарушения микрофлоры желудочно-кишечного тракта и способностью макроорганизма сформировать адекватный иммунный ответ на продуцируемые *Clostridium difficile* токсины (преимущественно за счет продукции IgG в результате приобретенного иммунитета при контакте с возбудителем в анамнезе). При наличии достаточного количества анamnестических IgG пациент может становиться бессимптомным носителем возбудителя, однако при этом представляет эпидемическую опасность для окружающих.

Основным фактором риска ААД и КДИ является предшествующее заболеванию применение антибактериальных препаратов. *Clostridium difficile* высокорезистентна к антибиотикам широкого спектра действия, что создает предпосылки для обширной колонизации кишечника на фоне антибактериальной терапии. Все группы антибиотиков без исключения могут быть причиной ААД/КДИ независимо от дозы и путей введения.

Следует иметь в виду, что даже антибиотики, традиционно используемые для лечения КДИ (метронидазол, ванкомицин, тейкопланин и фузидиевая кислота), могут самостоятельно вызывать КДИ. Зафиксировано появление метронидазол-устойчивых штаммов *Clostridium difficile* в Китае, Франции, Испании, Великобритании и США. Обычно такие штаммы выделяются при рецидивах КДИ; они также приобретают частичную устойчивость к ванкомицину и сниженную чувствительность к эритромицину, тетрациклину, рифампицину и хлорамфениколу.

Даже кратковременное применение антибактериальных препаратов может вызвать ААД/КДИ. Длительное введение антибактериальных препаратов или использование более двух антибиотиков одновременно увеличивают риск заболевания.

Способ введения антибиотиков не имеет большого значения. При приеме внутрь, помимо эрадикации микрофлоры, происходит воздействие антибиотика на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотика воздействуют на биоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок.

Обычно КДИ возникает после применения клиндамицина, ампициллина или цефалоспоринов. Устойчивость к клиндамицину – маркер для *Clostridium difficile*. У 1/3 пациентов КДИ развивалась после лечения клиндамицином. Использование цефалоспоринов II и III поколений также является предрасполагающим фактором к возникновению КДИ.

Прочие факторы риска ААД и КДИ:

- Пожилой возраст (>65 лет).
- Факторы, связанные с госпитализацией (особенно, если пациент находится в одной палате с инфицированным больным; пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии; длительное пребывание больного в стационаре).
 - Наличие источника инфицирования.
 - Повторные очистительные клизмы.
 - Оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (пациенты старше 60 лет, перенесшие радикальные/реконструктивные операции по поводу рака толстой кишки, получающие антибактериальные препараты длительностью более 3 суток. Пациенты, подвергающиеся закрытию илеостомы, относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода при возникновении КДИ).
 - Отсроченное энтеральное питание после операций на органах желудочно-кишечного тракта.
 - Лечение ингибиторами протонной помпы. Препараты этой группы нарушают работу H⁺, K⁺ АТФ-азы, оказывая бактериостатическое действие на представителей нормальной микрофлоры кишечника. Ингибиторы протонной помпы оказывают прямое влияние на качественный и количественный состав бактериальной флоры кишечника посредством повышения уровня pH желудочного сока, что может служить пусковым механизмом для развития КДИ. Омепразол создает благоприятные условия для развития КДИ (усиленное спорообразование, развитие *Clostridium difficile*) вне зависимости от уровня pH желудочного содержимого.
 - Цитостатическая терапия, особенно лечение метотрексатом.
 - Гемолитико-уремический синдром.
 - Злокачественные опухоли.
 - Ишемия тонкой кишки.

ждают слизистую оболочку кишки. При этом не только нарушаются секреция и всасывание, что обуславливает развитие диареи, но и повреждается кишечный барьер. Чаще *Clostridium difficile* выделяется от онкологических больных с нейтропенией, перенесших трансплантацию костного мозга, и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Хотя большинство пациентов с ААД выздоравливают без специфической терапии, клинические симптомы заболевания могут существовать длительно и изнурять больного. Заболевание может возникать спорадически, иметь массовый характер в замкнутых коллективах, проявляться как внутрибольничная инфекция. В лечебных учреждениях число пациентов с псевдомембранозным колитом увеличивается по экспоненте.

Эпидемиологическая оценка случаев инфекции КДИ основывается на длительности временного интервала от момента госпитализации до появления клинических проявлений (табл. 1). Псевдомембранозный колит может развиваться как в период антибактериальной терапии, так и через 1–10 дней после прекращения лечения. Возможно отсроченное развитие колита через 6–8 недель, максимально до 12 недель после применения антибиотиков.

Таблица 1

Эпидемиологическая оценка случаев инфекции *Clostridium difficile*

Временной интервал	Эпидемиологическая оценка
48 ч от момента госпитализации	Внегоспитальная инфекция
Более 48 ч от госпитализации и до 4 недель после выписки из стационара	Госпитальная инфекция
От 4 до 12 недель после выписки из стационара	Неопределенная инфекция
Если пациент не был выписан из медицинского учреждения в предыдущие 12 недель	Внегоспитальная инфекция

Контроль за внутрибольничным инфицированием пациентов КДИ осложняется тем, что, во-первых, обсемененность спорами *Clostridium difficile* в стационарах регулярно не определяется; во-вторых, применение антибиотиков часто не оправдано или нерационально; в-третьих, споры *Clostridium difficile* резистентны к действию стандартных дезинфицирующих средств.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ДИАРЕИ НЕИНФЕКЦИОННОГО И ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА (*CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ)

Различаются следующие механизмы развития простой/неинфекционной диареи (ААД) на фоне применения антибиотиков:

- Почечная недостаточность.
- Некротический энтероколит.
- Болезнь Гиршпрунга.
- Воспалительные заболевания толстой кишки.
- Нехирургические гастроинтестинальные вмешательства, включающие установку назогастральных зондов.

Так как *Clostridium difficile* присутствует в кале, любые поверхности, устройства или материалы (кровать, поверхность тумбочек, ванны, раковины, ректальные термометры) могут быть контаминированы выделениями больных и служить резервуаром спор *Clostridium difficile*, которые распространяются от пациента к пациенту через руки медицинского персонала, контактировавшего до этого с контаминированной поверхностью, загрязненными предметами.

Так как *Clostridium difficile* является строгим анаэробом, её вегетативные формы погибают во внешней среде в течение 24 ч. *Clostridium difficile* формирует термостойкие споры, которые могут сохраняться в окружающей среде от нескольких месяцев до нескольких лет. *Clostridium difficile* (в том числе споры) уничтожаются 10 %-м раствором гипохлорита натрия, но не поддаются воздействию антисептиков, содержащих алкоголь. Более низкие концентрации хлорсодержащих дезинфицирующих препаратов способствуют гиперспоруляции (активному спорообразованию). Споры *Clostridium difficile* погибают под воздействием желудочного сока при $\text{pH} > 1,0\text{--}3,5$ и выживают при $\text{pH} 4,0$ и более.

Clostridium difficile, не продуцирующие токсины, относятся к сапрофитной флоре. *Clostridium difficile*, продуцирующие токсины, переходят из разряда сапрофитов в группу патогенов как возбудители КДИ.

Факторы вирулентности токсигенных штаммов *Clostridium difficile*:

1. Токсин А (энтеротоксин) – биологический эффект связан со способностью к хемотаксису, индукцией геморрагического некроза, образованием цитокинов с последующей гиперсекрецией жидкости.
2. Токсин В (цитотоксин) индуцирует деполимеризацию актина с разрушением клеточного скелета.
3. Фактор адгезии опосредует присоединение бактерий к клеткам толстой кишки.
4. Гиалуронидаза вызывает расщепление гиалуроновой кислоты.
5. Спорообразование – способ выживания в неблагоприятных/больничных условиях в течение нескольких месяцев.

Наиболее уязвимый контингент – пожилые люди и онкологические пациенты. Онкологические пациенты относятся к группе высокого риска развития ААД/КДИ, так как противоопухолевые препараты, с одной стороны, обладают некоторой антимикробной активностью, а с другой – повре-

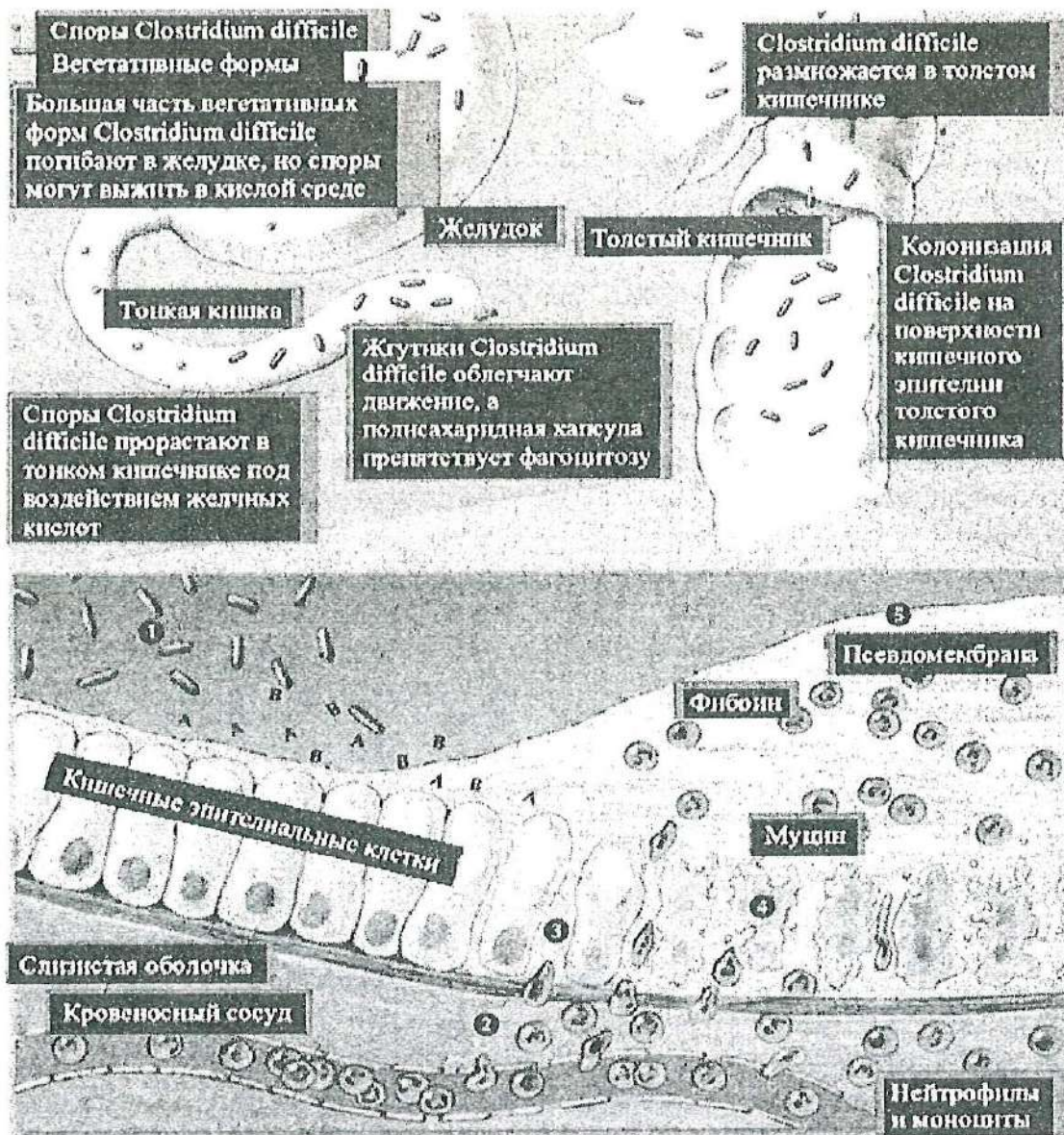


Рис. 1. Патогенез колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*: вегетативные формы *Clostridium difficile* продуцируют токсины типа А, В (1). Местная продукция токсинов А и В стимулирует выработку интерлейкинов, увеличивающих сосудистую проницаемость для нейтрофилов и моноцитов (2). Нарушаются межклеточные связи кишечного эпителия (3), происходит разрушение и гибели эпителиальных клеток слизистой оболочки (4). Миграция нейтрофилов в очаг воспаления вызывает массивную инфильтрацию стенки кишки, формирование «псевдомембран» (5)¹

¹ Susan M. Poutanen, Andrew E. Simor *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ. 2004. Jul 6. 171(1). P. 51–58.

1. Фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков: антибактериальные препараты, содержащие клавулановую кислоту, усиливают моторику кишечника; макролиды (особенно эритромицин) стимулируют мотилиновые рецепторы кишки.

2. Осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в кишечнике: цефтриаксон и цефоперазон приводят к билиарной недостаточности, мальдигестии и усиливают перистальтику кишечника.

3. Избыточный рост бактерий в результате подавления облигатной интестинальной микрофлоры.

Наиболее часто встречается **ААД инфекционного генеза (КДИ)**.

Clostridium difficile продуцирует четыре токсина. В развитии заболевания и образования псевдомембран главную роль играют два экзотоксина: *токсин А (энтеротоксин)* оказывает диареогенное и летальное действие (стимулирует гуанилатциклазу) – причина клинических проявлений КДИ, а *токсин В (цитотоксин)* ингибирует синтез белка и оказывает летальное действие, значительно превосходящее действие токсина А (нарушает функции мембран с потерей K^+). Токсин В в 10 раз более токсичен, чем токсин А, и необходим для окончательного развития заболевания. Около 25 % штаммов *Clostridium difficile*, выделенных от больных, не продуцируют ни токсина А, ни токсина В, их считают нетоксигенными (фенотип А-В-), и они никогда не вызывают диареи и колита. Большинство токсигенных штаммов образуют оба токсина (фенотип А+В+), но в последнее время увеличилась доля штаммов с фенотипом А-В+, который ассоциируется с более высоким уровнем развития псевдомембранозного колита, чем фенотип А+В+.

Некоторые штаммы вырабатывают третий токсин, известный как СДТ, или бинарный токсин, который имеет клиническое значение. При сравнении пациентов, инфицированных *Clostridium difficile*, в группе больных, у которых выделялся бинарный токсин, наблюдался более высокий уровень летальности.

Патологический процесс (рис. 1) в толстой кишке при КДИ развивается по типу феномена Швартцмана–Санарелли: вначале небольшие, а затем более значительные дозы энтеротоксина, вырабатываемого *Clostridium difficile*, вызывают сначала местный (фокальный) некроз, а затем генерализованную реакцию с тяжелым течением и внекишечными проявлениями. *Clostridium difficile* вызывает КДИ на фоне нерациональной терапии антибиотиками и цитостатиками, вызывающими глубокий дисбаланс микрофлоры кишечника. Возникает метаболическая ниша для размножения *Clostridium difficile* с переходом ее в токсинообразующую форму.

По течению ААД/КДИ подразделяются на:

- острое;
- подострое;
- рецидивирующее.

При псевдомембранозном колите в $\frac{2}{3}$ случаев поражаются дистальные отделы толстой кишки, в $\frac{1}{3}$ – проксимальные; изредка в процесс вовлекается тонкая кишка.

Легкие формы чаще всего не диагностируются. Отмена антибактериальных препаратов приводит к прекращению диареи через 3–4 дня. Контаминация тонкой кишки сопровождается снижением ее функции: нарушается полостное пищеварение, усиливаются процессы бактериального гниения и брожения, снижается рН кишечного содержимого, что нарушает активность липазы. Это приводит к появлению стеатореи, образованию нерастворимых мыл, жирных кислот, снижению абсорбции жирорастворимых витаминов и нарастанию эндогенного полигиповитаминоза. Нарушение процессов пищеварения и всасывания в тонкой кишке усиливает газообразование и моторику кишечника, что приводит к формированию упорного диспепсического синдрома комплекса. Избыточная продукция органических кислот под действием микробного гидролиза пищевых компонентов сопровождается высокой осмолярностью кишечного содержимого, что выражается метеоризмом, приступообразными распирающими болями в животе и осмотической диареей. Повышенная проницаемость кишечного барьера при дисбиозе ведет к развитию аллергических реакций.

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке может вызывать функциональные нарушения двенадцатиперстной и тонкой кишки (дуоденостаз, дуоденальная гипертензия, синдром раздраженного кишечника, идиопатическая интестинальная псевдообструкция), воспалительные процессы слизистой оболочки, обусловленные длительной контаминацией тонкой кишки и деконъюгацией желчных кислот (дуоденит, энтерит).

При среднетяжелых и тяжелых формах отмена антибактериальных препаратов не приводит к исчезновению диареи, стул – частый, водянистый, со слизью и кровью. Температура тела фебрильная, появляются признаки интоксикации: слабость, вялость, тошнота, рвота. Часто отмечается боль в животе, которая усиливается перед дефекацией, ложные позывы, тенезмы. При осмотре обращают на себя внимание умеренное вздутие живота, болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. Тяжелым считается такое течение заболевания, когда присоединяются сердечно-сосудистые (тахикардия, гипотония) и электролитные нарушения. Вследствие экссудативной энтеропатии нарушается белковый обмен. В связи с дегидратацией организма и гипоальбуминемией развивается дистрофический отечный синдром.

У пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями данная картина может быть смазана за счет нейтропении, при которой пациентов часто лихорадит вне связи с энтероколитом, а низкий уровень лейкоцитов не позволяет запустить выраженный локальный воспалительный процесс.

КЛИНИКА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КИШЕЧНИКА

Код ААД/КДИ по МКБ-10:K91.8 – Другие нарушения органов пищеварения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках (в том числе антибиотикоассоциированная диарея).

Для обозначения клинических форм ААД принято разделение ААД на ААД без признаков колита, антибиотикоассоциированный колит и псевдомембранозный колит. В свою очередь, диарея, вызванная *Clostridium difficile*, может быть разделена на диарею без колита, колит без псевдомембран, псевдомембранозный колит и фульминантный колит.

Классификация различных форм ААД представлена в табл. 2.

Таблица 2

Классификация антибиотик-ассоциированной диареи

ААД (диарея, не связанная с <i>Clostridium difficile</i>)	КДИ (<i>Clostridium difficile</i> -ассоциированная диарея)
ААД без признаков колита (mild illness)* Антибиотикоассоциированный колит (сегментарный геморрагический колит) Псевдомембранозный колит	КДИ без признаков колита Колит без псевдомембран Псевдомембранозный колит Фульминантный колит
* mildillness (умеренное недомогание) – комплекс любых симптомов диареи, которые не укладываются в классическое определение ААД. Это наиболее легкий и распространенный вариант ее течения.	

Продолжительность инкубационного периода неизвестна. Диарея может возникать как на фоне антибактериальной терапии, так и через 4–6 месяцев после ее окончания.

Clostridium difficile-ассоциированная инфекция – тяжелое проявление ААД. Хотя КДИ называется антибиотик-ассоциированной, по этиопатогенезу – это острая кишечная инфекция, вызванная *Clostridium difficile*. Антибиотики служат своего рода разрешающим фактором, подавляя нормофлору толстой кишки и создавая условия для роста и размножения *Clostridium difficile*.

При осмотре пациента следует обратить внимание на наличие лихорадки, дегидратацию, напряжение мышц гипогастральной области, симптомов раздражения брюшины, что характерно для перитонита или перфорации кишки.

По тяжести клинической симптоматики выделяют следующие формы ААД/КДИ:

- легкую;
- средней тяжести;
- тяжелую.

В случае перфорации толстой кишки в клинической картине преобладают напряжение мышц передней брюшной стенки, исчезновение кишечных шумов, выраженная болезненность в левом или правом нижних квадрантах живота (симптом Щеткина–Блюмберга) с последующим развитием клиники разлитого перитонита. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости выявляется свободный воздух.

Особенность ведения таких больных состоит в том, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной, и требуется экстренное радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия). Летальность при фульминантном течении псевдомембранозного колита достигает 58 %.

ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Большинство пациентов с КДИ восстанавливается без специальной терапии. Однако диарея может продолжаться в течение нескольких недель. При применении перорального метронидазола или ванкомицина клинический эффект может быть получен в 95 % случаев, симптомы обычно уменьшаются в течение 2–3 дней и полностью исчезают через 7–10 дней.

Около четверти больных, леченных по поводу эпизода КДИ, имеют рецидив несмотря на успешное лечение. Рецидив связан с возвращением симптомов колита, который развивается в течение недели после окончания лечения. Наиболее частая причина рецидивов – неполная санация кишечника от спор *Clostridium difficile*, реже – реинфекция.

У больных, перенесших один рецидив, высок риск последующих рецидивов. Рецидивирующая инфекция, как правило, встречается у больных с недостаточным иммунным ответом на *Clostridium difficile*. Стойкий дисбаланс кишечной микрофлоры также увеличивает риск рецидива КДИ.

При возникновении тяжелых осложнений КДИ в виде фульминантного колита (динамической кишечной непроходимости, токсического мегаколона, перфорации толстого кишечника) и необходимости хирургического лечения у пациентов старше 65 лет, с тяжелыми хроническими фоновыми заболеваниями, особенно уже перенесших радикальные/реконструктивные хирургические операции по поводу рака толстой кишки, противоопухолевую химиотерапию, летальность возрастает более чем в 30 раз.

ДИАГНОСТИКА АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА, *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Антибиотик-ассоциированная диарея, в том числе КДИ, должны быть заподозрены у любого пациента с диареей, получавшего антибактериальные препараты в предшествующие 2 месяца. Важным компонентом дифференциальной диагностики является тщательная оценка особенностей

На фоне широкого применения антибактериальных препаратов не теряют актуальности грибковые поражения желудочно-кишечного тракта, в частности, кандидоз кишечника. Клинически феномен роста грибов в кишечнике может представлять собой носительство, неинвазивный микотический процесс и инвазивный кандидоз. Инвазивный кандидоз кишечника, связанный с формированием дрожжевыми клетками псевдомицелия и внедрением последнего в ткани кишечника, чаще развивается у больных с иммунодефицитными состояниями. Кандидозный колит наиболее характерен для ВИЧ-инфекции в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Наряду с наиболее частым возбудителем *Candida albicans* отмечается учащение заболеваний, вызванных другими возбудителями (*Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* и др.). Клинические проявления не имеют абсолютной специфичности и складываются из абдоминального болевого синдрома, диареи и лихорадки.

При генерализации патологического процесса нарушаются биологические барьеры, нарастает интоксикация (прогрессируют общая слабость, повторная рвота и т.п.), развивается иммунодефицит, определяется бактериемия с образованием метастатических очагов воспаления.

ОСЛОЖНЕНИЯ КОЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Осложнениями КДИ чаще бывают электролитные нарушения, артериальная гипотония, дегидратация. К более редким, но наиболее серьезным осложнениям относится фульминантный колит.

Фульминантный колит – сравнительно редкая форма КДИ, встречается только у 3 % больных, является серьезным осложнением этого заболевания. Оно включает в себя токсический мегаколон, перфорацию кишки и смерть.

Для фульминантного течения КДИ характерно быстрое прогрессирование процесса. Диарейный синдром при фульминантном течении может отсутствовать. Почти у половины больных регистрируются запор и признаки кишечной непроходимости. У таких пациентов наблюдаются признаки острого живота, лихорадка выше 40 °С. Токсический мегаколон является клиническим диагнозом, основанным на выявлении атонии и дилатации толстой кишки (более 6 см в диаметре), сопровождающейся выраженной системной интоксикацией. На компьютерной томограмме брюшной полости выявляются асцит и значительное утолщение стенки толстой кишки. Несмотря на отчетливые клинические признаки острого живота, свободный воздух в брюшной полости не определяется. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости в этом случае регистрируются перерастяжение поперечной ободочной кишки с исчезновением гаустр, зубчатая исчерченность стенки толстой кишки, могут определяться уровни жидкости и газа, иногда небольшая дилатация тонкой кишки.

Лабораторная диагностика при ААД и КДИ включает следующие основные исследования и определяемые показатели:

- общий анализ крови (при КДИ часто лейкоцитоз до $15-16 \times 10^9/\text{л}$ и более);
- биохимическое исследование крови (электролиты, альбумин крови, уровень азота, острофазовые показатели);
- микроскопическое исследование кала (положительная реакция на кровь в случае тяжелого колита, но визуально определяемое наличие крови встречается редко; лейкоциты находят в половине случаев этого заболевания);
- исследования кала с целью выявления *Clostridium difficile* (табл. 3).

Таблица 3

Методы исследования кала на *Clostridium difficile*

Метод исследования	Чувствительность метода (%) / Специфичность (%)	Комментарии
1	2	3
Посев кала для выделения <i>Clostridium difficile</i>	90–100/84–100	Требуются анаэробные условия, специальная селективная среда. Могут возникать ложноположительные результаты исследования, когда идентифицируются нетоксигенные штаммы <i>Clostridium difficile</i> . Длительность исследования – 48–96 ч
Иммуноферментный анализ на глутаматдегидрогеназу	85–100/87–98	Метод показывает присутствие глутаматдегидрогеназы, продуцируемой <i>Clostridium difficile</i> , «+» результат обязательно подтверждается другими тестами, так как схожий по структуре фермент есть и у других видов клостридий (иммуноферментный анализ для определения токсина или полимеразная цепная реакция, детектирующая гены токсинообразования) Тесты для определения глутаматдегидрогеназы доступны в формате микролуночного иммуноферментного анализа и иммунохроматографии
Полимеразная цепная реакция в реальном времени	95–100/98–100	Возможность определения токсинов А и В. Недостаток метода, по сравнению с иммуноферментным анализом, заключается в его высокой стоимости и необходимости иметь специально обученный персонал

клинической картины заболевания. В дополнение к клиническим признакам должны быть оценены результаты лабораторных тестов, подтверждающие наличие клостридиальной инфекции.

Дифференциальный ряд ААД/КДИ:

- болезнь Крона;
- дивертикулит;
- бактериальное поражение (сальмонеллез, шигеллез, стафилококковый энтероколит);
- вирусный гастроэнтерит (ротавирус, аденовирус, цитомегаловирус);
- инфекции, вызванные вибрионами (в частности, *Vibrio cholerae*);
- заболевания толстой кишки воспалительного характера;
- интраабдоминальный сепсис;
- синдром раздраженной толстой кишки;
- синдром мальабсорбции;
- ишемический колит;
- язвенный колит;
- онкопатология (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, рак восходящего отдела ободочной кишки, желудка);
- последствия некоторых оперативных вмешательств;
- лучевое повреждение кишечника;
- индуцированный полихимиотерапией мукозит;
- длительный прием иммуносупрессивных препаратов (Циклоспорин, Микофенолата Мофетил).

Диарея у онкологических больных наблюдается при специфическом поражении тонкого кишечника (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, рак восходящего отдела ободочной кишки), иногда при раке желудка; причиной является секреторная недостаточность. Наиболее часто диарея возникает как осложнение специального лечения: в результате оперативных вмешательств, сопровождающихся нарушением всасывания воды из кишечника, лучевых повреждений тонкой кишки, энтероколита, индуцированного цитостатиками из группы антиметаболитов (метотрексат, фторурацил).

При лечении иринотеканом диарея является лимитирующей токсичностью, обусловленной развитием холинергического синдрома, и может наблюдаться во время или сразу после инфузии препарата (ранняя диарея); предупреждается введением атропина. На 2–7-е сутки возможно возникновение поздней диареи, которая контролируется приемом лоперамида (имодиума): 4 мг сразу после возникновения диареи, затем по 2 мг каждые 2 ч. Лечение продолжают до прекращения диареи и еще 12 ч после последнего эпизода жидкого стула, но не более 48 ч. Продолжающаяся более 48 ч диарея требует активной инфузионной терапии.

У онкологических больных в послеоперационный период назначение антибактериальной терапии также чревато развитием ААД и КДИ, справиться с которыми бывает чрезвычайно тяжело, лечение – весьма дорогостоящее.

С высокой вероятностью об этиологической значимости микроорганизма можно говорить лишь при детекции у выделенного штамма токсинообразования.

Иммунохроматографические тесты предназначены для быстрой предварительной идентификации возбудителей из клинического материала. На сегодня разработаны иммуноферментные анализы – тест-системы для идентификации токсинов *Clostridium difficile*, включающие быстрые иммунохроматографические, микролуночные и твердофазные тесты. В частности, быстрый иммунохроматографический тест для прямого качественного определения токсинов А и/или В *Clostridium difficile* в фекальных образцах (Хрест® *Clostridium difficile* Toxin A/B Test, Oxoid (Великобритания)/Remel (США). Специфичность теста составляет 96,2 %. Его преимущества: время проведения – менее одной минуты, результат можно получить в течение 20 мин, не требуются дополнительное оборудование или реагенты.

Иммунохроматографический экспресс-тест «ImmunoCard Toxins A&B» для качественного определения токсинов А и В *Clostridium difficile* в фекальных образцах. Особенности теста: срок исполнения 1 день.

Для качественного определения токсинов А и В *Clostridium difficile* в фекальных образцах иммунохроматографическими методами специальной подготовки к анализу не требуется. Материалом для исследования служит жидкий кал. Его образцы должны быть собраны в контейнер, а исследование должно проводиться по возможности сразу после сбора образцов. Перед проведением тестирования образцы могут храниться в холодильнике при температуре 2–4 °С в течение 1 дня. Недостатком метода является широкое варьирование чувствительности специфичности от 40 до 98 %. В этой связи не рекомендуется использовать иммуноферментный анализ как единственно достаточный тест для диагностики КДИ.

Алгоритм лабораторной диагностики. Многие тесты для диагностики КДИ, широко доступные в клинической практике, обладают субоптимальной чувствительностью и специфичностью, что значительно затрудняет адекватную диагностику заболевания и часто приводит к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. Так, до сих пор большинство стран мира традиционно используют иммуноферментную детекцию токсинов *Clostridium difficile* в испражнениях, обладающую низкой чувствительностью (часто едва достигающую 40 %), в качестве единственного метода диагностики.

С целью оптимизации лабораторной диагностики инфекций, вызываемых *Clostridium difficile*, были предложены двух- или трехэтапные алгоритмы диагностики.

Образцы фекалий первоначально тестируются на наличие глутаматдегидрогеназы, и, если результат данного теста отрицательный, сообщается об отрицательном результате исследования на КДИ без дополнительного тестирования, если положительный – далее проводится подтверждающее тестирование.

1	2	3
Исследование кала на цитотоксин	70–100/90–100	Возможно определение только токсина В. Тест считается качественным, достаточно дорогостоящим, требующим суточной инкубации и наличия культуры ткани, поэтому не используется для рутинной диагностики. Кроме того, токсин очень нестабилен, разрушается при комнатной температуре в течение 2 ч после взятия образцов стула на исследование. Для исключения ложнонегативных результатов, если образец не исследуют немедленно, его следует хранить в холодильнике
Иммуноферментный анализ на токсины А и В	40–80/98	Метод выявляет токсин А, В или оба. В настоящее время рекомендуется использовать иммуноферментный анализ на токсины А и В, так как штаммы микроорганизмов, не продуцирующих токсин А, но продуцирующие токсин В, также способны вызывать КДИ. Стоимость одного иммуноферментного анализа теста для детекции токсинов <i>Clostridium difficile</i> относительно низкая, результаты могут быть получены в течение рабочего дня, и, как правило, время на их выполнение не превышает 2–4 ч, что относит данный метод к быстрым тестам
Комбинированные тесты – иммуноферментный анализ для определения глутаматдегидрогеназы и токсинов <i>Clostridium difficile</i>	95/80	Чувствительность компонента теста, отвечающего за определение глутаматдегидрогеназы, сопоставима с чувствительностью схожих автономных тестов, но чувствительность компонента, отвечающего за детекцию токсинов, уступает аналогичным автономным тестам детекции токсинов <i>Clostridium difficile</i> . Образцы, позитивные в тесте определения глутаматдегидрогеназы, но негативные в тесте иммуноферментного анализа детекции токсина, должны подвергаться подтверждающему тестированию (исследование кала на цитотоксин или полимеразная цепная реакция) для исключения КДИ

кишки. Псевдомембраны могут быть расположены вне досягаемости ректоскопа примерно у 10 % пациентов, поэтому фиброколоноскопия – более предпочтительный метод. В случае легкого течения эндоскопическая картина может соответствовать норме, а при среднетяжелом течении – показать наличие признаков неспецифического язвенного колита.

Ректороманоскопия и колоноскопия у больных с фульминантным колитом противопоказаны вследствие риска перфорации. Диагностическую ценность может представлять ректоскопия с минимальным введением воздуха в кишку.

Таким образом, эндоскопическая картина может варьировать от нормы до диффузного или очагового колита с образованием псевдомембран или без.

Компьютерная томография брюшной полости проводится в тех случаях, когда противопоказана колоноскопия, но нет специфических признаков колита, вызванного *Clostridium difficile*. Обычно косвенными признаками считают утолщение стенки кишечника с заполнением контрастным веществом изгибов, имеющих характерный вид («симптом аккордеона», визуализируются «отпечатки большого пальца» (рис. 2)).



Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости. Токсический мегаколон. Расширение поперечной ободочной кишки (> 5,5 см) с утолщением ее стенки, свидетельствующим об ее отеке (указана стрелкой). Отсутствие нормальной гаустрации кишки, асцит

Обзорная ирригоскопия/ирригография с барием – в тяжелых случаях можно выявить мегаколон, перфорацию и другие осложнения, однако этот метод считают небезопасным и поэтому обычно не рекомендуют (рис. 3).

В двухступенчатом алгоритме подтверждающим тестом обычно является полимеразная цепная реакция, в зависимости от результата которой и сообщается о положительном или отрицательном результатах исследования на КДИ.

В трехступенчатом алгоритме подтверждающим тестом служит иммуноферментный анализ для детекции токсинов *Clostridium difficile*. Токсин-позитивные образцы сообщаются как положительный результат исследования на КДИ, а глутаматдегидрогеназа-позитивные, иммуноферментно-негативные образцы тестируются дополнительно методом полимеразной цепной реакции.

Данный многоступенчатый подход может быть особенно полезен для лабораторий, не обладающих возможностью работать с молекулярно-генетическими тестами, так как позволяет ограничить число образцов, необоснованно направляемых в референс-лаборатории.

В клинической практике оптимально использовать двухэтапное тестирование, позволяющее значительно увеличить чувствительность диагностики, а также добиться оптимального соотношения чувствительности и специфичности. На первом этапе чаще используется тест на глутаматдегидрогеназу либо полимеразную цепную реакцию для определения токсинов, на втором – детекцию токсинов методом иммуноферментного анализа.

Консультация специалистов: гастроэнтеролог – для решения вопроса о необходимости колоноскопии; хирург – при подозрении на фульминантный колит, токсический мегаколон или перитонит.

Инструментальное исследование:

Эндоскопия со взятием образца для гистологического исследования. Выделяются три клинко-эндоскопические формы ААД:

1. Антибиотик-ассоциированная диарея без колита, или простая диарея: характерна легкая диарея без признаков колита, при отмене антибиотиков симптомы исчезают (при эндоскопическом исследовании – отек и гиперемия слизистой оболочки – стадия катарального воспаления).

2. Геморрагический (эрозивный) колит: в его формировании признается этиологическая роль *Klebsiella oxytoca*. При эндоскопическом исследовании находят признаки выраженного воспаления со сливающимися эрозиями и кровоизлияниями, характерна преимущественно правосторонняя локализация. После отмены антибиотиков и соответствующей терапии слизистая оболочка восстанавливается в течение 7–14 дней (стадия эрозивно-геморрагического поражения).

3. Псевдомембранозный колит – наиболее тяжелое поражение кишечника: эндоскопическое исследование может выявить наличие приподнятых бляшек размером 2 – 10 мм, желтовато-белесоватого цвета, расположенных на гиперемированной и отечной слизистой оболочке. Эти бляшки носят название «псевдомембраны», которые выявляются у 14–25 % больных при легком течении заболевания и у 90 % больных – при фульминантном течении. У большинства больных поражена вся толстая кишка. Однако ректороманоскопия может не выявить изолированное поражение правых отделов

рина, лейкоцитов, обломков энтероцитов и микробных клеток, которые чаще выявляются в прямой и сигмовидной кишках.

Гистологическое исследование показывает, что бляшки состоят из фибрина, муцина, слущенных эпителиальных клеток, разрушенных лейкоцитов и микробной флоры толстого кишечника.

ПРОФИЛАКТИКА *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время идеологической основой профилактики внутригоспитального и эндогенного инфицирования у наиболее тяжелой категории больных, которым проведены или планируются обширные и длительные хирургические вмешательства, сопряженные с длительной интенсивной терапией, продленной искусственной вентиляцией легких и длительной катетеризацией магистральных сосудов и мочевыводящих путей, особенно, если идет речь о декомпенсированном дисбиозе кишечника, является селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта. При селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта лечение антибиотиками должно быть кратковременным – 5–7 дней с учетом вида условного патогена, преобладающего в биоценозе, и его индивидуальной чувствительности. Выбор антибиотика должен опираться на результаты микробиологического мониторинга в каждом конкретном стационаре и осуществляться дифференцированно: в случае необходимости только селективной деконтаминации кишечной микрофлоры предпочтительно применение препарата, не всасывающегося из кишечника и не оказывающего подавляющего влияния на лакто- и бифидофлору; при вторичных очагах инфекции внекишечной локализации, когда дисбиоз сопровождается фебрильной лихорадкой, артралгиями, общей интоксикацией, необходимо использовать антибактериальный препарат как локального, так и резорбтивного действия.

При этом применение рекомендуемых антибиотиков, направленных прежде всего на подавление условно-патогенной флоры, как правило, не обеспечивает сохранности облигатной ее составляющей (кишечный дисбиоз), что зачастую может иметь не меньше отсроченных негативных последствий, чем эффект от деконтаминации антибиотиками. Подавление облигатной кишечной микрофлоры наиболее часто сопровождается не только снижением колонизационной резистентности слизистой оболочки, но и угнетением функциональной активности иммунной системы организма, что в последующем может повышать риск развития повторных инфекционных осложнений.

Для защиты нормальной микрофлоры кишечника антибактериальную терапию осуществляют на фоне одновременного или раннего (на 3–5-й день от начала лечения антибиотиками) подключения некоторых пробиотиков. Деконтаминационный эффект антибактериальной терапии у тяжелобольных пациентов может быть намного усилен с меньшими побочными эффектами, если параллельно с этим осуществлять оптимальную энтеральную поддержку.

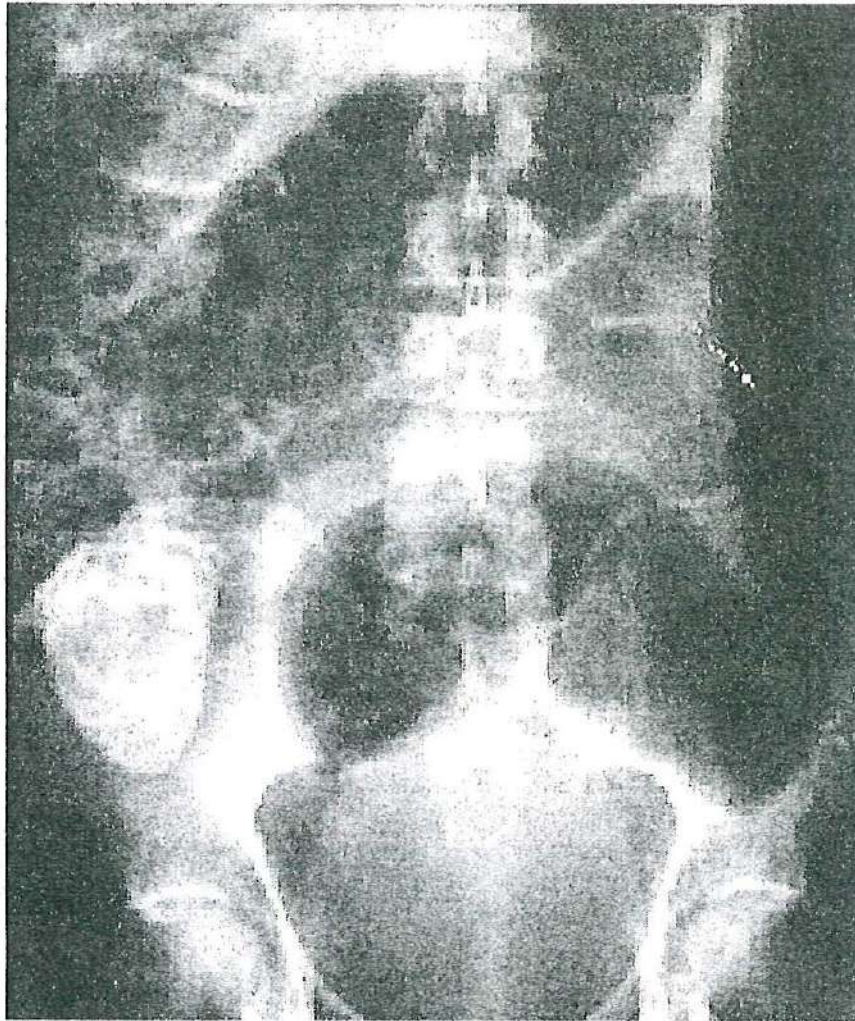


Рис. 3. Обзорная ирригография. Токсический мегаколон. Утолщение стенки ободочной кишки, свидетельствующее об ее отеке. Вздутая нисходящая кишка (указана стрелкой), гаустры отсутствуют

Гистологическое исследование: биопсия псевдомембранозных бляшек и последующее гистологическое исследование позволяют обнаружить воспалительный экссудат, состоящий из слизи, фибрина и полиморфно-ядерных клеток. На основании данных гистологической картины можно выделить три сменяющие друг друга стадии:

1-я стадия – мозаичный некроз эпителия с экссудацией фибрина и нейтрофилов;

2-я стадия характеризуется появлением множественных участков, захватывающих несколько крипт с некрозом эпителия в верхних отделах, на поверхности с толстым слоем фибрина, слизи, сплюснутыми клетками и полиморфноядерными лейкоцитами, также имеют место субэпителиальный отек, кистозное перерождение и очаговое расширение желез вследствие закупорки их фибрином;

3-я стадия – появление более обширного некротического и язвенного поражения с формированием псевдомембран, состоящих из муцина, фиб-

Очаговую текущую дезинфекцию выполняет персонал медицинской организации или лицо, ухаживающее за больным на дому. Дезинфекции подлежат все предметы, имеющие контакт с больным и являющиеся факторами передачи острой кишечной инфекции (посуда столовая, белье нательное, постельное, полотенца, носовые платки, салфетки, предметы личной гигиены, выделения больного и посуда из-под выделений, поверхности в помещениях, жесткая мебель, санитарно-техническое оборудование, почва и другие).

Особое внимание необходимо уделять гигиене рук, включающей их защиту резиновыми перчатками при уходе за больным и контакте с объектами в окружении больного; тщательному мытью рук мылом и водой, обработке их кожными антисептиками после любых контактов с пациентами, их одеждой, постельными принадлежностями и другими потенциально загрязненными объектами (дверные ручки палат и боксов, перила лестниц, выключатели). Для обеззараживания рук медицинских работников используют кожные антисептики, эффективные в отношении возбудителей.

Очаговую заключительную дезинфекцию проводят после удаления больного из очага острой кишечной инфекции. Дезинфекции подвергают те же объекты, что и при проведении текущей дезинфекции с использованием наиболее надежных средств, обеспечивающих гибель возбудителей.

Аналогичная программа профилактики и лечения нозокомиальной инфекционной диареи Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (*ESCMID*), Американского Общества инфекционных болезней (*IDSA*) и Общества по госпитальной эпидемиологии Америки (*SHEA*) была принята в 2009 г. Программа включает совокупность общепринятых мер профилактики всех форм внутрибольничной инфекции (разумное применение антибиотиков, изоляция больного, антисептическая обработка кожных покровов больного и медицинского персонала, использование стерильных перчаток), узконаправленных методов эрадикации эпидемических штаммов *Clostridium difficile* из организма больного человека и из экологической ниши медицинских учреждений, мер по предотвращению феномена «здорового носительства». К особым методам профилактики внутрибольничной клостридиальной диареи также относится ограничение бесконтрольного применения антибактериальных препаратов, отказ от профилактического использования ингибиторов протонной помпы, санитарная обработка и утилизация отделяемого от больного, инфицированного токсигенными штаммами *Clostridium difficile*.

Для оптимизации мер инфекционного контроля в стационарах, где отмечаются вспышки КДИ, необходимо обязательно применять методы молекулярно-генетического типирования высокого разрешения, позволяющие достоверно выявить источники и очаги инфекции и, соответственно, организовать меры, направленные на разрыв передачи инфекции. Использование систем бесконтактного отвода и изоляции каловых масс является средством выбора при развитии у пациента внутрибольничной инфекционной диареи в качестве мероприятий по локализации инфекционного очага, особенно при КДИ.

Соблюдение протоколов лечения в стационаре и рациональное использование антибиотиков снижают частоту развития инфекций, приводят к сокращению сроков госпитализации. Внедрение программ по инфекционному контролю позволяет снизить показатели заболеваемости и летальности.

Ранняя энтеральная поддержка после перенесенных операций на органах желудочно-кишечного тракта, включающая минимальное энтеральное питание, позволяет не только сохранить структурную целостность желудочно-кишечного тракта, но и в большинстве случаев в относительно короткие сроки (2–3-и сутки) восстановить его полифункциональную деятельность и процессы пищеварения, предупредить развитие КДИ.

Санитарно-эпидемиологические требования к профилактике *Clostridium difficile*-инфекции, как кишечной инфекции с фекально-оральным путем инфицирования, изложены в Постановлении главного санитарного врача РФ от 9 октября 2013 г. N 53 об утверждении СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций», (приложение 1, 2, 3). Принятые санитарно-эпидемиологических правила устанавливают требования к комплексу организационных, профилактических, санитарно-противоэпидемических мероприятий, проведение которых обеспечивает предупреждение возникновения и распространения случаев заболевания острыми кишечными инфекциями среди населения. Согласно указанному постановлению мероприятия по обеспечению федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями включают в себя:

- мониторинг заболеваемости острыми кишечными инфекциями;
- наблюдение за циркуляцией возбудителей острой кишечной инфекции в популяции людей и объектах окружающей среды;
- анализ параметров факторов среды обитания окружающей среды, которые могут послужить факторами передачи острой кишечной инфекции;
- оценку эффективности проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий;
- ретроспективный и оперативный анализ динамики заболеваемости острой кишечной инфекции;
- прогнозирование развития эпидемиологической ситуации.

Противоэпидемические мероприятия в очагах острой кишечной инфекции и при эпидемическом подъеме заболеваемости острой кишечной инфекции, в том числе *Clostridium difficile*-инфекции, включают:

- изоляцию источника инфекции (госпитализация больного, в том числе с диареей, обусловленной *Clostridium difficile*);
- прекращение путей передачи инфекции;
- меры по повышению защитных сил организма лиц, подвергшихся риску заражения;
- дезинфекционные мероприятия.

Клиническая ситуация	Рекомендуемый режимы терапии
Первый эпизод тяжелой КДИ, сопровождающейся развитием осложнений (токсический мегаколон, перфорация кишечника, шок, органная дисфункция, кишечная непроходимость, перитонит)	Оценить показания для хирургического лечения; ванкомицин внутрь в виде раствора: 0,125 г – 0,25 г × 4 раза/сутки (дети до 12 лет – по 40 мг/кг × 4 раза/сутки) в течение 10–14 дней; если пероральная терапия не представляется возможной – метронидазол внутривенно: взрослые 0,5 г × 3 раза/сутки (дети до 12 лет – по 7,5 мг/кг × 3 раза/сутки) в течение 10–14 дней ± удерживающие клизмы с ванкомицином (0,5 г в 100 мл 0,9 %-го NaCl каждые 4–12 ч) ± введение ванкомицина через назогастральный зонд
Первый рецидив	Препараты и режим терапии такие же, как и для первого эпизода (в зависимости от степени тяжести КДИ)
Второй и последующий рецидивы	Препараты и режим терапии такие же, как и для первого эпизода (в зависимости от степени тяжести КДИ); последующая терапия: рифаксимин (Альфа Нормикс®) внутрь взрослым и детям старше 12 лет по 0,2 г × 3 раза/сутки или 0,4 г × 2–3 раза/сутки (продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и определяется клиническим состоянием пациента; при необходимости повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней; общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов); трансплантация фекальной микробиоты
Сопутствующая терапия (первый эпизод/рецидивы)	Трансплантация фекальной микробиоты; энтеросорбенты (см. соответствующий раздел); пробиотики, пребиотики (см. соответствующий раздел); бактериофаги (см. соответствующий раздел); внутривенно иммуноглобулины

ЛЕЧЕНИЕ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА, *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Общепризнанны основные рекомендации по предотвращению КДИ, которые заключаются в разумном использовании антибактериальных препаратов, ранней диагностике инфекции, изоляции пациентов с симптомами заболевания и сокращения контаминации *Clostridium difficile* предметов окружающей среды в клинике. Штаммы *Clostridium difficile* не чувствительны к цефалоспорином, а риботип 027 еще и устойчив к фторхинолонам, что подчеркивает необходимость ограничения широкого применения этих классов антибиотиков.

Обязательным условием успешного лечения ААД/КДИ служит отмена антибактериального препарата, вызвавшего колит (при наличии возможности). Однако при КДИ, в отличие от любого другого вида ААД, этой меры недостаточно. Для подавления роста *Clostridium difficile* необходимы антибиотики, воздействующие преимущественно на анаэробную флору (табл. 4).

Таблица 4

Методы терапии *Clostridium difficile*-инфекции

Клиническая ситуация	Рекомендуемый режим терапии
Первый эпизод легкой или среднетяжелой КДИ (лейкоциты периферической крови $<15 \times 10^9/\text{л}$, креатинин $<1,5$ значений от верхней границы нормы)	Метронидазол внутрь во время или после еды: взрослые $0,5 \text{ г} \times 3$ раза/сутки (дети до 12 лет – по $7,5 \text{ мг/кг} \times 3$ раза/сутки) в течение 10–14 дней
Первый эпизод тяжелой КДИ (лейкоциты периферической крови $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$, креатинин $\geq 1,5$ значений от верхней границы нормы)	Ванкомицин внутрь в виде раствора: $0,125 \text{ г}–0,25 \text{ г} \times 4$ раза/сутки (дети до 12 лет – по $40 \text{ мг/кг} \times 4$ раза/сутки) в течение 10–14 дней; если пероральная терапия не представляется возможной – метронидазол внутривенно: взрослые $0,5 \text{ г} \times 3$ раза/сутки (дети до 12 лет – по $7,5 \text{ мг/кг} \times 3$ раза/сутки) в течение 10–14 дней \pm удерживающие клизмы с ванкомицином ($0,5 \text{ г}$ в 100 мл $0,9 \%$ NaCl каждые 4–12 ч) \pm введение ванкомицина через назогастральный зонд

При диарее, причиной которой является *Klebsiella oxytoca*, назначения антибиотиков не требуется, достаточно отменить препарат, ставший причиной ААД. При выраженном геморрагическом колите и наличии бактериологического подтверждения роли *Klebsiella oxytoca* в развитии ААД показано применение фторхинолонов.

Препараты, угнетающие двигательную функцию кишечника (Лоперамид, Дифеноксилат с атропином), противопоказаны, так как они усугубляют воздействие токсинов на слизистую оболочку кишечника. Эти препараты могут привести к развитию кишечной непроходимости, токсическому мегаколону. Лоперамид абсолютно противопоказан при тяжелом и фульминантном течении колита.

Интенсивная терапия водно-электролитных нарушений проводится с учетом суточной физиологической потребности и разных видов патологических потерь. Путь возмещения зависит от тяжести состояния больного, функциональной возможности желудочно-кишечного тракта и может быть пероральным, парентеральным и смешанным. Для пероральной регидратации применяются солевые растворы (например, регидрон, гастролит, глюкосолан, цитроглюкосолан и другие).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ КОЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2014), под тяжелой КДИ понимается заболевание, протекающее с явлениями тяжелого колита (табл. 5), либо в случае наличия хотя бы одного из нижеследующих неблагоприятных прогностических факторов:

Возраст ≥ 65 лет.

Выраженный лейкоцитоз (количество лейкоцитов $>15 \times 10^9/\text{л}$).

Снижение уровня альбумина сыворотки (< 30 г/л).

Увеличение уровня креатинина сыворотки (≥ 133 мкмоль/л или $\geq 1,5$ раза от первоначального уровня до момента развития КДИ).

Под осложненной КДИ понимается заболевание, протекающее с выраженными системными эффектами, шоком, необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации, выполнения колэктомии или заканчивающееся летально.

Для прогноза тяжелого и осложненного течения КДИ следует использовать клинические предикторы (см. табл. 5). Они являются клиническим инструментом, который поможет своевременно назначить жизнеспасающую терапию пациентам группы высокого риска неблагоприятного исхода КДИ.

Использование метронидазола перорально при тяжелой КДИ или жизнеугрожающем течении болезни крайне нежелательно.

Метронидазол служит препаратом выбора при легком и среднетяжелом течении заболевания. Его преимущества, как препарата первой линии в терапии КДИ:

- эффективность терапии составляет 95–100 %. *In vitro* активность бактерицидная и дозозависимая;
- возможность использования внутривенного введения (если препарат нельзя назначить внутрь). Внутривенная форма менее эффективна, чем пероральная;
- выделяется с желчью и содержится в бактерицидных концентрациях в фекалиях. Стандартные дозы препарата создают концентрацию в фекальных массах, достаточную для подавления 99 % *Clostridium difficile*;
- доступность и низкая стоимость при достаточной эффективности.

Ванкомицин является препаратом выбора в тяжелых случаях течения КДИ. При лечении КДИ/ААД он должен назначаться только внутрь, так как плохо всасывается из кишечника. При приеме внутрь достигается его высокая концентрация в толстой кишке без риска токсического действия. Основной недостаток – высокая стоимость препарата. Поэтому, а также из-за опасности селекции ванкомицин-резистентных энтерококков введение ванкомицина показано только пациентам, не переносящим метронидазол, беременным.

Возможна комбинированная терапия (метронидазол + ванкомицин). **Пероральный путь введения ванкомицина и метронидазола предпочтителен, так как *Clostridium difficile* остается в просвете кишки, а не на слизистой оболочке. Следует помнить, что внутривенное введение ванкомицина неэффективно, потому что ванкомицин не экскретируется слизистой оболочкой кишки.**

Применение линезолида при неэффективности метронидазола и/или ванкомицина является нерациональным, так как линезолид значительно слабее влияет на *Clostridium difficile*.

Антибактериальным препаратом второй линии (антибиотик из группы резерва) в терапии КДИ является рифаксимин – кишечный антибиотик широкого спектра действия – полусинтетический производный рифамицина SV. Рифаксимин, подобно ванкомицину, плохо всасывается при приеме внутрь (менее 1 %). Практически 100 % Рифаксимины, поступившего внутрь, находится в кишечном тракте, где достигаются высокие концентрации препарата. Выводится с фекалиями в неизмененном виде, в моче обнаруживается не более 0,5 % принятой дозы.

С целью сорбции, удаления клостридиальных токсинов и микробных тел из просвета кишечника показано применение энтеросорбентов и препаратов, понижающих адгезию микроорганизмов на колоноцитах, так как эти препараты обладают *in vitro* свойством связывать токсины *Clostridium difficile*.

Важным моментом является оценка необходимости продолжения терапии препаратами, снижающими кислотность желудочного сока. От ингибиторов протонной помпы на период лечения по возможности следует отказаться.

В случае, если КДИ оценивается как тяжелая, необходим динамический мониторинг уровня лактата и креатинина сыворотки крови, а также оценка степени выраженности лейкоцитоза. Отрицательная динамика по данным маркерам должна приводить к пересмотру тактики ведения пациента, в том числе с активным привлечением хирурга, для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства.

Пациенты, перенесшие радикальные/реконструктивные операции по поводу рака толстой кишки, подвергающиеся закрытию илеостомы, относятся к группе высокого риска неблагоприятного исхода при возникновении КДИ. При первых же признаках развития КДИ необходима агрессивная интенсивная терапия. Учитывая стремительную динамику развития патологического процесса, проводится эмпирическая терапия КДИ.

Абсолютное показание к хирургическому лечению (колэктомия с илеостомой) – наличие признаков перитонита (табл. 6). Другим показанием к хирургическому вмешательству является крайне тяжелое течение заболевания. Контроль уровня сывороточного лактата и лейкоцитов периферической крови может быть полезным в принятии решения о хирургическом лечении, потому что рост уровня сывороточного лактата до 5 ммоль/л и количества лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ связан со значительным увеличением периоперационной смертности. В случае развития тяжелых осложнений (перфорация кишки или токсический мегаколон) необходима тотальная/субтотальная колэктомия или разгрузочная илеостома.

Таблица 6

Показания для хирургического лечения тяжелого и осложненного колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*

Срок вмешательства	Показания
Неотложная операция/колэктомия	Токсический мегаколон; перфорация кишечника; молниеносный колит; шок, органная дисфункция; прогрессирующее ухудшение состояния пациента; перитонит с угрозой перфорации
Операция через 12–24 ч от начала медикаментозной терапии	Отсутствие клинического улучшения на фоне интенсивной терапии; развитие токсического мегаколона (более 6 см); тяжелые колиты у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет); тяжелые колиты у пациентов, перенесших радикальные/реконструктивные операции по поводу рака толстой кишки, подвергшихся закрытию илеостомы; сопутствующие воспалительные заболевания кишечника; прогрессирующая органная дисфункция

Клинические предикторы тяжелого и осложненного колита, ассоциированного с *Clostridium difficile**

Метод исследования	Клиническое проявление
Физикальное исследование	Лихорадка (температура тела > 38,5 °С); озноб; нестабильность гемодинамики пациента, включая признаки развивающегося шока; дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких; клинические признаки перитонита; клинические признаки кишечной непроходимости; наличие крови в испражнениях при КДИ наблюдается редко, вследствие чего связь данного признака с тяжестью течения колита не определена
Лабораторные исследования	Выраженный лейкоцитоз (>15 × 10 ⁹ /л); выраженный лейкоцитарный сдвиг влево (палочкоядерные нейтрофилы > 20 %); увеличение креатинина сыворотки крови (> 50 % от первоначального уровня); увеличение лактата сыворотки крови (≥ 5 ммоль/л); значительное снижение уровня альбумина сыворотки крови (< 30 г/л); нарушение водно-электролитного баланса, лабораторные признаки дегидратации; маркеры органной недостаточности (повышение уровня острофазовых белков как при сепсисе) – С-реактивный белок/прокальцитонин/пресепсин
Колоноскопия или ректороманоскопия	Псевдомембранозный колит
Рентгенологическое исследование	Растяжение толстой кишки (> 6 см в поперечнике); утолщение кишечной стенки, включая гипоинтенсивное утолщение стенки; скручивание околокишечной жировой клетчатки; асцит (при условии отсутствия иных причин для его возникновения). Недостаточно данных по взаимосвязи тяжести заболевания и степени выраженности гаустрации или утолщения слизистой кишки (включая «симптом аккордеона», симптом «отпечатков большого пальца», псевдополипы и бляшки)

* предикторы применяются при отсутствии иных причин для их возникновения.

Использование бактериофага значительно сокращает жизнеспособность *Clostridium difficile* и предотвращает образование токсина в условиях *in vitro*. К преимуществу метода можно отнести тот факт, что он не оказывает влияния на другие микроорганизмы, не вызывает побочных реакций и его можно использовать с другими методами лечения.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ АНТИБИОТИК- АССОЦИИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ КИШЕЧНИКА И *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Проблема ААД и КДИ наиболее актуальна в онкологии, что во многом связано с инвазивными методами диагностики, многоэтапным характером лечения, проведением радикальных/реконструктивных хирургических операций по поводу рака толстой кишки, особенностями противоопухолевой и иммуносупрессивной терапии, частотой и длительностью госпитализации, а также с особенностями иммунологических и метаболических нарушений, широким применением антибактериальной терапии.

На фоне возникающего пострезекционного синдрома значительно изменяется функционирование желудочно-кишечного тракта, а также характер питания пациента, что является предрасполагающим фактором для развития КДИ. Например, после резекции пищевода возникает парез желудка (как результат ваготомии), а также мальабсорбция жиров. После резекции желудка и гастрэктомии нарушается утилизация жиров, белков, кальция, витаминов, появляется демпинг-синдром, возникает анемия. Удаление тонкого или толстого кишечника приводит к нарушению всасывания воды и электролитов, макро- и микронутриентов, появлению тяжелой диареи (табл. 7).

Развитие пострезекционных синдромов предполагает использование в первую очередь адекватного дополнительного энтерального питания специальными энтеральными смесями, а при отсутствии эффекта – назначение парентерального питания. Схемы, объемы, длительность энтерального и парентерального питания зависят от объема проведенного оперативного вмешательства и наличия сопутствующих заболеваний.

При нехирургических методах лечения онкологических больных нутритивная поддержка способствует не только снижению гастроинтестинальной и гепатотоксичности, но и гематологической токсичности, а также уменьшает число бактериальных осложнений даже у больных с гранулоцитозом.

Особенность ведения больных с фульминантным колитом состоит в том, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и требуется радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия). Летальность при фульминантном течении КДИ достигает 60 %.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РЕЦИДИВАХ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Рецидивы инфекции вполне ожидаемы, поскольку применяемые антибактериальные средства эффективны только в отношении вегетативных форм, в то время как споры *Clostridium difficile* после прекращения антибактериальной терапии прорастают в вегетативные формы, которые вновь продуцируют экзотоксины, повреждающие слизистую оболочку ободочной кишки. В этом случае речь идет о персистенции одного токсигенного штамма. Кроме того, возможно повторное заражение (реинфекция) пациента другими штаммами *Clostridium difficile*. Рецидивы обычно разворачиваются через 2–8 недель после прекращения этиотропного лечения. При этом их число может достигать 6 и более. По мере развития рецидивов тяжесть заболевания не нарастает, а напротив, несколько ослабевает.

С целью уменьшения вероятности развития рецидивов КДИ были апробированы различные терапевтические подходы. Однако на настоящий момент нет такого метода, который может обеспечить полную эрадикацию возбудителя и предупредить возврат диареи. Частота рецидивов колеблется, составляя в среднем 30 %.

Схемы лечения рецидивов рассмотрены в табл. 4 (см. «Лечение антибиотик-ассоциированных поражений кишечника»).

При третьем рецидиве или отсутствии ответа на терапию при тяжелой КДИ должна обсуждаться возможность применения метода трансплантации фекальной микробиоты. Трансплантация кишечной микробиоты (*fecal microbiota transplantation* (FMT)) оказалась эффективным средством при рецидивирующей КДИ. Потенциальными донорами могут быть супруг или близкий партнер, член семьи или любой другой здоровый человек. Кал здорового донора, предварительно прошедшего общепринятое обследование (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусные гепатиты, гельминтозы и т.п.), вносят в кишечник больного с помощью назоинтестинального зонда либо клизмы или во время колоноскопии. Трансплантация кишечной микробиоты высоко эффективна независимо от способа введения и редко сопровождается нежелательными явлениями (запор, диарея, боли в животе, отрыжка). Сама процедура может быть выполнена в амбулаторных условиях. Успешность лечения составляет 80–100 %. Фекальная бактериотерапия является низкотехнологичной (*low tech*) процедурой и может выполняться в большинстве медицинских учреждений.

Побочные эффекты противоопухолевой полихимиотерапии

Препарат	Тяжесть и продолжительность побочных реакций
<i>Противоопухолевые препараты, наиболее часто вызывающие тошноту и рвоту</i>	
Алкилирующие соединения (Ифосфамид)	Возникают у всех больных. Осложнение может быть тяжелым, но обычно исчезает в течение 24 ч
Производные нитрозомочевины	Реакции различны, но могут быть тяжелыми
Противоопухолевые антибиотики (актиномицины)	Отмечаются в течение первых часов после введения, продолжаются 4–20 ч
Комплексные соединения платины	Выраженная тошнота и рвота через 1–4 ч после введения (на протяжении суток). Тошнота и анорексия сохраняются в течение недели. Толерантность выше при достаточной гидратации и при пролонгированной пятидневной инфузии
Производные триазена и гидразина (Дакарбазин, Темозоломид)	Очень часто. Исчезает в течение суток. Переносимость улучшается с каждой следующей дозой, даваемой по пятидневной схеме
<i>Противоопухолевые препараты, часто вызывающие мукозиты</i>	
Метотрексат	Может вызвать достаточно тяжелое поражение при длительной инфузии или при нарушении функции почек. Возрастает при облучении. Может быть нивелирована введением антагонистов (фолиевая кислота, лейковорин)
5-Фторурацил (Фторурацил)	Тяжесть возрастает при высоких дозах и повторных внутриартериальных инфузиях
Актиномицин D (Дактиномицин)	Очень частое осложнение, вызывающее алиментарную недостаточность. Тяжесть поражения возрастает при облучении
Адриамицин (Доксорубицин)	Поражение может быть тяжелым, с развитием язвенного поражения. Тяжесть возрастает при облучении
Блеомицин	Тяжелое поражение. Часто с изъязвлением
Винбластин	Часто вызывает язвенную форму поражения

Виды нарушения питания после проведения радикальной резекции
органов желудочно-кишечного тракта

Резецированный орган	Нарушение питания
Язык или глотка	Только жидкое питание (вследствие дисфагии)
Грудной отдел пищевода	Гастростаз (вследствие ваготомии) Чувство раннего насыщения Анорексия Мальабсорбция жиров
Двенадцатиперстная кишка	Панкреатическая недостаточность
Тощая кишка (до 120 см)	Снижение абсорбции глюкозы, жиров, белка, фолиевой кислоты, витамина В1 и др.
Подвздошная кишка (60 см)	Мальабсорбция витамина В12, желчи и жиров
Тонкая кишка (75 %)	Мальабсорбция жиров, глюкозы, белка, фолиевой кислоты, витамина В12 и др. Диарея
Тощая и толстая кишка	Мальабсорбция всех нутриентов
Толстая кишка (субтотальная и тотальная резекция)	Потери воды и электролитов
Поджелудочная кишка	Мальабсорбция-диабет
Печень	Преходящая гипоальбуминемия

При использовании противоопухолевых химиопрепаратов и лучевой терапии развиваются различные, в том числе жизнеугрожающие, осложнения (табл. 8). На фоне облучения гастроинтестинальная токсичность усиливается при назначении противоопухолевых антибиотиков (АБ) (адриамицин, актиномицин D, блеомицин). Актиномицин D, адриамицин, 5-фторурацил в сочетании с радиотерапией могут вызвать повреждение всех отделов желудочно-кишечного тракта. Актиномицин D и адриамицин вызывают так называемую *rescoll*-реакцию, при которой возникает реактивация латентного воздействия облучения во время проведения лечения. Это сопровождается рецидивирующими мукозитами.

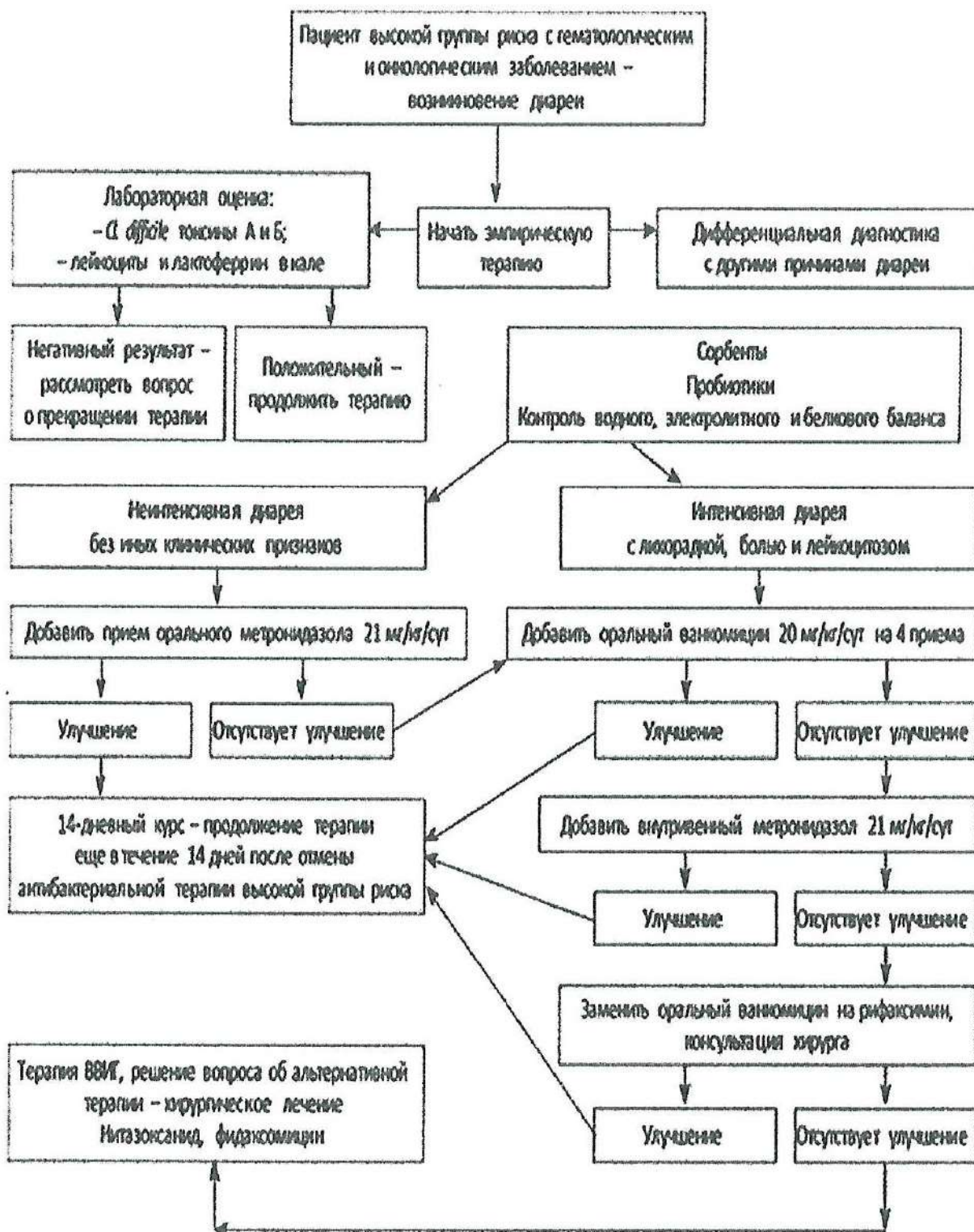


Рис. 4. Схема эмпирической терапии у пациентов группы высокого риска с гематологическими и онкологическими заболеваниями при подозрении на клостридиальный колит² (ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины)

² Энтероколит, связанный с *Clostridium difficile*, в детской гематологии-онкологии – решенная проблема? Обзор литературы и собственный опыт / К.И. Киргизов, С.Ю. Шульга, Е.А. Пристанкова [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014. № 1. С. 25–35.

У пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями, получавших химиотерапию, клиническая картина КДИ может быть смазана за счет нейтропении, при которой пациентов может часто лихорадить вне связи с энтероколитом, а низкий уровень лейкоцитов не позволяет запустить выраженный локальный воспалительный процесс. Существует и другой «сценарий» у таких больных, когда КДИ развивается на фоне лейкопении и часто имеет тяжелое фульминантное течение с развитием бактериемии. Именно фульминантное течение КДИ представляет наибольшую трудность в плане диагностики и лечения в силу необычности выявляемой клинической симптоматики, поскольку в этом случае наблюдается комбинированное поражение толстой и тонкой кишки.

При персистенции диареи у пациентов с нейтропенией в качестве эмпирической терапии применяется «классическая» схема терапии клостридиального энтероколита (рис. 4). Оральный прием ванкомицина у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями является эффективным методом терапии. Ванкомицин легче переносится и имеет меньшее число побочных эффектов, что крайне важно для рассматриваемой группы пациентов.

В дополнение к указанным агентам должна применяться и адъювантная терапия, которая является другим интересным аспектом лечения клостридиальных колитов. Внутривенные иммуноглобулины могут применяться в качестве заместительной терапии при снижении уровня сывороточных IgG в периферической крови ниже значения 500 мг/дл. Применение пробиотиков не показано у пациентов с тяжелым длительно текущим энтероколитом, при котором стенка кишки выражено истончена. У таких больных существует большая вероятность развития сепсиса, связанного с приемом пробиотиков.

Наиболее чувствительны к влиянию полихимиотерапии быстро делящиеся клетки, в том числе и клетки желудочно-кишечного тракта. Токсическое влияние антинеопластической полихимиотерапии на реплицирующиеся клетки гастроинтестинального тракта приводит к их гибели и потере функционирующего эпителия, что сопровождается нарушением питания больного и провоцирует развитие водно-электролитных нарушений и алиментарной недостаточности.

Особую сложность в лечении представляют мукозиты. Появление язвенных дефектов на слизистой оболочке на всем протяжении желудочно-кишечного тракта сопровождается болевым синдромом, ограничением в потреблении пищи, мальабсорбцией, диареей (с 3–5-х суток), астенизацией, нутритивной недостаточностью и, что особенно важно, приводит к нарушению барьерной функции кишки и транслокации микроорганизмов за ее пределы, возникновению инфекционных осложнений (табл. 9).

торов – лоперамид, назначаемый в дозе 4 мг каждые 6 ч до прекращения жидкого стула. Возможные осложнения – развитие пареза кишечника и динамическая кишечная непроходимость. Если монотерапия лоперамидом неэффективна, используется октреотид в стандартных дозировках (подкожно по 100 мкг 3 раза в сутки). Параллельно проводится заместительная инфузионная терапия, а при необходимости – парентеральное питание, показания и режимы которого стандартные.

Хронический постлучевой энтерит может осложняться развитием нутритивной недостаточности, для коррекции которой приоритетно энтеральное питание, проводить его предпочтительнее полуэлементными смесями в стандартных дозировках. При невозможности проведения адекватного энтерального питания больной переводится на парентеральное питание.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА, *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ИНФЕКЦИИ

Важное место в терапии и профилактике антибиотик-ассоциированного поражения кишечника *Clostridium difficile*-инфекции занимает применение пробиотиков и пребиотиков.

Пробиотики – живые микроорганизмы (чаще всего бифидо- и/или лактобактерии, иногда энтерококк, дрожжи), которые относятся к нормальным обитателям кишечника здорового человека и обладают действием, улучшающим микробный баланс кишечника (табл. 10). Пробиотики обладают прямой антагонистической активностью в отношении условно-патогенной и патогенной флоры, подавляя ее рост и поддерживая колонизационную резистентность слизистой оболочки. Так, лактобактерии синтезируют специальные бактериоцины, обладающие антибактериальной и противовирусной активностью, улучшают трофику и регенераторный потенциал кишечного эпителия, предотвращают транслокацию микроорганизмов и их токсинов в кровь, стимулируют синтез секреторного IgA и эндогенного интерферона, принимают участие в иммуногенезе (регулируют синтез цитокинов, функциональную активность фагоцитов, лимфоцитов натуральных киллеров, стимулируют синтез иммуноглобулинов).

Использование пробиотиков на практике осложняется целым рядом обстоятельств. Так, для большинства пробиотиков (особенно жидких лекарственных форм) требуются особые температурные условия (5–6 °С) при их транспортировке и хранении. Пробиотики недостаточно устойчивы к колебаниям рН среды и осмотического давления, а также к воздействию желчи и ферментов желудочно-кишечного тракта. Для того чтобы избежать этого недостатка, бактерии приходится «прятать» в специальные капсулы. Многие пробиотики чувствительны к антибиотикам, химио- и лучевой терапии. Это необходимо учитывать при одновременном назначении пробиотиков с этими препаратами и у больных, требующих облучения.

Нарушения питания, связанные с лучевой терапией

Область облучения	Ранние осложнения	Поздние осложнения
Голова и шея	Анорексия Дисфагия Ксеростомия Дизосмия Гипогевзия	Изъязвление слизистой Ксеростомия Обострение кариеса Остеолучевой некроз Тризм Гипогевзия
Грудная клетка	Дисфагия Эзофагит	Фиброз Стеноз пищевода Свищи
Живот и малый таз	Анорексия Тошнота Рвота Диарея Острый энтерит Колит	Изъязвление слизистой Мальабсорбция Диарея Хронический энтерит Хронический колит

При поражении слизистой оболочки кишечника наиболее часто возникают мукозиты с развитием секреторной диареи. Механизм развития секреторной диареи связан с увеличением секреции жидкости в просвет кишечника и замедлением ее реабсорбции. Эпителиальные клетки не могут поддерживать осмотическое давление в просвете кишечника, и прием пищи усиливает проявление диареи. Подобный механизм характерен и для лучевых энтеритов. Секреторная диарея опасна развитием водно-электролитных и питательных расстройств и требует коррекции. У 20 % больных наблюдается ААД, обусловленная подавлением сапрофитной флоры кишечника, в норме перерабатывающей углеводы. Увеличение концентрации углеводов в просвете кишечника повышает осмолярность внутрикишечного содержимого и усиливает диарею. Кроме того, тяжесть диареи может усугубляться при присоединении патогенной флоры (например, сальмонелл) или при развитии псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. У пациентов с нейтропенией существует опасность развития некротизирующего энтероколита (тифлита), вызываемого чаще всего *Pseudomonas aeruginosa*. Развитие гастроинтестинальной токсичности на фоне нейтропении может привести к опасному осложнению – сепсису.

Важно провести дифференциальную диагностику диареи. В том случае, если имеется секреторная или ААД, исключен инфекционный характер болезни, КДИ или тифлит, в качестве лечебных мероприятий достаточно добиться подавления секреции в просвет кишечника, используя для этого ряд препаратов. Чаще всего применяется агонист опиоидных рецеп-

Пробиотики проходят желудочный барьер и обнаруживаются в фекалиях, хотя большая часть разрушается в желудке, эффективное содержание их в кале составляет более 10^8 микроорганизмов в грамме.

Пребиотики – лекарственные средства или биологически активные добавки к пище, не содержащие живых микроорганизмов. Они оказывают благоприятное влияние на различные функции макроорганизма через селективную стимуляцию роста, и/или размножения, и/или метаболической активности одного вида или определенной группы микроорганизмов, резидентных для кишечника.

Пребиотики – это не перевариваемые пищеварительными ферментами ингредиенты пищи – пищевые волокна, поступающие в толстую кишку практически в неизменном виде.

Таблица 11

Характеристика и основные эффекты пищевых волокон (клетчатки)

Клетчатка (пищевые волокна)	
Нерастворимая – невязкая, создает массу в кишечнике, плохо или совсем не ферментируется микробной флорой (лигнин, целлюлоза, устойчивый крахмал, соевый полисахарид и др.)	Растворимая – вязкая, не создает массу в кишечнике, хорошо ферментируется микробной флорой (инулин, олигофруктоза, пектин, арабская камедь и др.)
Эффекты: ускоряет транзит содержимого кишечника и увеличивает массу фекалий; уменьшает абсорбцию холестерина; сорбент токсических веществ	Эффекты: замедляет транзит химуса и абсорбцию углеводов; обладает антидиарейным действием; повышает абсорбцию кальция; оказывает бифидо- и лактогенный эффект; улучшает трофику слизистой оболочки

Потребность в пищевых волокнах составляет 10–13 г/1 000 ккал (20–30 г/сут), причем в обычных условиях здоровому человеку рекомендуется потреблять клетчатку в соотношении 25–30 % – растворимая, 70–75 % – нерастворимая. Смесь растворимой и нерастворимой клетчатки наиболее эффективно предотвращает атрофию слизистой оболочки кишечника (табл. 11, 12).

К пребиотикам относятся:

- олигосахариды: галакто-, фруктоолигосахариды, N-ацетилглюкозамин (в естественных условиях их содержат крупы, кукуруза, цикорий, фасоль, горох, лук-порей, молочные продукты);
- инулин (содержит топинамбур, артишок, одуванчик, георгин);

Классификация пробиотиков

Поколение	Состав/механизм действия	Название
1-е	Монокомпонентные препараты	Бифидумбактерин Лактобактерин Колибактерин Нормофлор Лактобацил Ромакол Наринэ Биобактон Энтеробифидин Биовестин
2-е	Препараты конкурентного действия, вытесняющие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы и в дальнейшем не колонизирующие кишечник. К ним относят нетипичных обитателей кишечника:	
	бактерии рода <i>Bacillus subtilis</i>	Бактисубтил Биоспорин
	дрожжи – <i>Saccharomyces boulardii</i>	Энтерол
3-е	Поликомпонентные препараты или симбиотики. Они состоят:	
	из нескольких штаммов бактерий	Бифацид Ацилакт Витафлор
	из нескольких видов бактерий	Линекс Бифидин Бифитон Бификол
4-е	Комбинированные препараты или симбиотики. Они состоят из бактерий и специальных ингредиентов, способствующих их росту и/или размножению и/или метаболической активности	Аципол Кипацид Нутролин В
5-е	Поликомпонентные комбинированные препараты. В их состав входят 2–3 вида бактерий (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки) и специальные ингредиенты, способствующие их росту, размножению и метаболической активности	Бион 3 Бифиформ Бифилиз

Пребиотики входят в состав некоторых продуктов функционального питания детей первых месяцев жизни («Нутрилон Омнео», «Мамекс», «Семпер бифидус»).

Пребиотики назначаются на фоне приема пробиотиков, их прием необходимо продолжить после отмены последних, курс лечения не ограничен.

Пребиотики лишены целого ряда недостатков, присущих большинству пробиотиков. Их проще хранить и транспортировать, не требуется разработка специальной защитной упаковки (например, капсул), можно принимать вместе с антибиотиками, легче подбирать для конкретного больного (без учета его «микробного пейзажа»), выше точность дозирования, они не могут стать причиной инфекционного заболевания.

Однако пребиотики имеют определенные ограничения применения. Использование некоторых из них ограничено при галактоза-, фруктоземиях и сахарном диабете (лактолоза, хилак-форте); непроходимости, целиакии (эубикор), тромбозах (лизоцим, памба). Эффект при использовании пребиотиков развивается значительно медленнее, чем при назначении пробиотиков.

ПРЕПАРАТЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РАЗМНОЖЕНИЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЛИ ИХ АССОЦИАЦИЙ

С целью избирательного влияния на условно-патогенную флору применяются фаги:

- колипротейный бактериофаг (активен в отношении наиболее распространенных сероваров энтеропатогенных эшерихий, протеев мирабилис и вульгарис);
- синегнойный бактериофаг;
- стафилококковый бактериофаг (активен против золотистого и эпидермального стафилококков);
- клебсиеллезный поливалентный очищенный бактериофаг;
- пиобактериофаг комбинированный жидкий (активен против клебсиелл пневмонии, синегнойной и кишечной палочек, протеев, стафилококка, стрептококка; препарат очищен от бактериальных метаболитов);
- пиобактериофаг поливалентный (активен против стафилококков, стрептококков, клебсиелл пневмонии, эшерихий, псевдомонад аэругиноза, протеев; очищен от бактериальных метаболитов).

Бактериофаги – это вирусы, убивающие бактериальные клетки. Бактерии в тысячу раз меньше клетки, а 100–300 бактериофагов свободно уместятся внутри одной бактерии.

С помощью электронного микроскопа получены достаточно четкие снимки, свидетельствующие о том, что бактериофаги атакуют бактериальную клетку своими отростками.

- лактулоза (входит в состав препаратов Дюфалак, Нормазе, Лактусан);
- хилак-форте;
- эубикор и др.

Таблица 12

Классификация пищевых волокон

Пищевые волокна	Растворимость	Способность к ферментации, %
Структурные полисахариды		
Целлюлоза	Нет	50
Гемицеллюлоза А	Хорошая	0
Гемицеллюлоза В	Плохая	30
Лигнин	Нет	5
Неструктурные полисахариды		
Пектины	Очень хорошая	100
Смолы	Очень хорошая	100
Клейковина	Хорошая	100
Олигосахариды		
Инулин	Хорошая	100
Фруктоолигосахариды	Хорошая	100
Галактоолигосахариды	Хорошая	100

Механизм действия пребиотиков заключается в том, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо-, лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В кишечнике под воздействием микробных ферментов пребиотики гидролизуются с образованием летучих жирных кислот: масляной, уксусной, пропионовой. Эти короткоцепочечные жирные кислоты являются важнейшим энергетическим субстратом кишечного эпителия, где они вступают в цикл Кребса, обеспечивая рост и регенерацию клеток слизистой оболочки кишечника. Одновременно благодаря некоторому осмотическому действию происходит увеличение массы фекалий за счет водного компонента, что может быть особенно благоприятно при сочетании дисбиоза с запорами. Поскольку пребиотики обеспечивают преимущественный рост сахаролитической флоры, протеолитическая флора, к которой относят клостридий, бактероидов, протей и другую условно-патогенную флору, подавляется, что уменьшает образование таких токсичных продуктов метаболизма, как аммиак, индол и скатол, а также некоторых бактериальных ферментов, обладающих потенциальной канцерогенностью (глюкуронидаза, азоредуктаза, нитроредуктаза). Таким образом, пребиотики улучшают не только микробиотические соотношения, но и функциональное, и морфологическое состояние кишечника.

Антибактериальную терапию можно сочетать с лечением бактериофагами или проводить сразу после курса фаготерапии.

ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ИММУНИТЕТА

При развившихся декомпенсированных дисбиозах, сопровождающихся клинически манифестными иммунодефицитами, показано проведение иммунодиагностики с целью идентификации нарушенного звена иммунитета. После клинико-иммунологической верификации иммунодефицита возможно применение соответствующих иммуностимуляторов, например, миелопида, ликопида, натрия нуклеината и других. Назначается комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), содержащий антитела к энтеробактериям, а также к другим грамотрицательным (-) микроорганизмам. В состав КИПа входят иммуноглобулины трех основных классов (G, M и A).

При отсутствии КИПа можно назначить Кипацид – препарат на основе КИПа с добавлением ацидофильных лактобактерий, или Кипферон, в состав которого входят иммуноглобулины, выделенные из крови человека, и Интерферон альфа-2.

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на пять основных групп (табл. 13). Ферментные препараты необходимо подбирать строго индивидуально с учетом клинического состояния и результатов копрограммы. Доза препаратов зависит от степени нарушения пищеварения и характера питания.

Таблица 13

Ферментные препараты, применяемые при нарушениях пищеварения

Группа/состав/ наименование	Показание	Противопоказание /побочное действие
Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин: абомин ацидин-пепсин пепсидил пепсин	Направлены в основном на компенсацию нарушенной деятельности слизистой оболочки желудка. Содержащиеся в их составе ферменты расщепляют практически все природные белки. Используются в основном при гипацидном гастрите	Не стоит назначать при заболеваниях, связанных с повышенным кислотообразованием: язвенной болезни, гастритах, ассоциированных с <i>Helicobacter pylori</i> , так как высвобождающийся под их влиянием гистамин может вступать в антагонизм с препаратами, входящими в стандартные схемы лечения этих заболеваний

Обычно на одну бактерию «набрасываются» десятки бактериофагов, хотя для ее растворения достаточно прикрепления одного. Прикрепившись к бактерии, бактериофаг с помощью лизоцима растворяет стенку бактерии. В результате образуется канал, соединяющий головку бактериофага с содержимым жертвы. Сразу же после этого внешняя оболочка (чехол) бактериофага сокращается наподобие мехов, специальный отросток пронзает стенку бактерии, и бактериофаг впрыскивает через отросток свою дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). За пределами клетки остается лишь его пустая оболочка.

Бактерия перестает делиться и производить необходимые ей ферменты и кислоты. Бактериофаг «разрешает» своей жертве лишь дышать и вырабатывать энергию, иначе бактерия погибнет, а вместе с ней и бактериофаг. Бактерия переключается на производство ДНК бактериофага и нужного ему белка. Единственная нить ДНК бактериофага, попавшая в тело бактерии, играет роль матрицы, по которой строится точная копия такой же нити. В результате бактерия имеет уже две фаговые ДНК. Из них аналогично образуется четыре ДНК, из четырех – восемь и т.д. Через полчаса накапливается приблизительно 300 фаговых ДНК. Уже через 10 мин каждая нить фаговой ДНК одевается в белковую оболочку. Чуть позднее появляются отростки. На конечной стадии этого процесса, получившего название «продуктивная инфекция», бактерия увеличивается в размере, набухает, в какой-то момент ее оболочка лопается, освобождая до 300 юных бактериофагов. Весь описанный процесс – от начала атаки до образования молодых паразитов – протекает необычайно быстро, в течение 30 мин. Юные фаги сразу же набрасываются на здоровые бактерии. Спустя полчаса из 300 зараженных клеток высвобождаются уже 100 тыс. молодых паразитов. Процесс начинается снова и длится до тех пор, пока все бактерии не погибают.

Бактериофаги назначаются с учетом чувствительности к ним соответствующих микроорганизмов, поэтому предварительно следует провести бактериологическое исследование каловых масс больного. Недостатком такого способа лечения является отсроченность назначения препаратов (в среднем на 4–5 дней) в связи с необходимостью проведения микробиологической диагностики.

До завершения бактериологического исследования можно назначить интести-бактериофаг жидкий, так как в состав препарата входит очень широкий спектр фагов.

Иногда на фоне применения бактериофага может отмечаться ухудшение характера стула, связанное с массивным лизисом бактерий. При этом необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его на несколько дней. Назначение пробиотиков во время бактериофагирования нецелесообразно.

Бактериофаги часто превосходят по эффективности другие антибактериальные препараты, а кроме того, не вызывают побочных токсических реакций, практически не имеют противопоказаний к применению.

Группа/состав/ наименование	Показание	Противопоказание /побочное действие
Б – комбинация липазы, амилазы, трипсина, химо tripsина и холевой кислоты, гидрохлоридов аминокислот: панзинорм-форте	Наличие желчных кислот позволяет применять панзинорм при стеаторее и гипомоторной дискинезии кишечника, а также при нарушении пищеварения в проксимальном и дистальном отделах толстой кишки	Не назначаются при диарее, гиперкинетическом типе дискинезии желчных путей, дуоденогастральном рефлюксе, повышенном содержании билирубина в крови, кишечной непроходимости, остром и хроническом гепатите, воспалительных заболеваниях кишечника
В – комбинация панкреатина и диметикона/симетикона: панкреофлат	Кроме нормализации недостаточной работы ферментов поджелудочной железы, способствуют уменьшению газообразования	Нельзя использовать при остром панкреатите, обострении хронического панкреатита, остром холецистите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
Ферменты, содержащие лактазу: тилактаза лактраза	Содержат лактазу, расщепляющую лактозу на глюкозу и галактозу. Применяются при дефиците лактазы различной степени выраженности (гиполактазия, аналактазия)	С осторожностью принимать одновременно с антацидными препаратами, содержащими гидроокись алюминия и карбонат магния

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

Терапия антибиотик-ассоциированного поражения кишечника, *Clostridium difficile*-инфекции, как правило, начинается с краткосрочного (3–7 дней) назначения энтеросорбентов. На фоне их применения или сразу после лечения сорбирующими препаратами проводится курс бактериофагов или антибактериальной терапии.

Основные группы энтеросорбентов:

угольные (активированный уголь, карболен, карбоксин, гастросорб, карболонг, вуален, актилен «Днепр», микросорб П);

Группа/состав/ наименование	Показание	Противопоказание /побочное действие
<p>Панкреатические энзимы (амилаза, липаза, трипсин):</p> <p>креон панкреатин панцитрат мезим форте трифермент пангрол пролипаза панкурмен неонамгур ликреаза</p>	<p>Применяются при клиническом проявлении панкреатической недостаточности (стеаторея, креаторея, диспепсия в виде тошноты, рвоты, урчания в животе, боль в левом подреберье, метеоризм, flatуленция, анорексия, потеря массы тела)</p>	<p>Нельзя использовать при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита</p>
<p>Сложные ферменты, содержащие панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлазу:</p> <p>дигестал кадистал фестал котазим-форте мезим панстал рустал энзистал</p>	<p>Создают оптимальные условия для быстрого и полного расщепления белков, жиров и углеводов в двенадцатиперстной и тощей кишках.</p> <p>Эти препараты назначаются при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы, при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни</p>	<p>Нельзя назначать пациентам с повышенным содержанием билирубина в крови, признаками кишечной непроходимости и при диарее.</p> <p>Содержащаяся в фестале гемицеллюлаза может провоцировать развитие диареи у пациентов с неизменным или учащенным стулом</p>
<p>Комбинированные ферменты</p>	<p>Способствуют нормализации процессов пищеварения у больных с гипоацидным и анацидным гастритом</p>	<p>Нельзя использовать при остром панкреатите, обострении хронического панкреатита, остром холецистите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки</p>
<p>А – комбинация панкреатина и экстракта рисового грибка: комбицин</p>	<p>Комбинация растительных и панкреатических ферментов способствует более полному расщеплению растительной клетчатки, а также жиров, белков, углеводов</p>	

II степень дисбиоза (субкомпенсированная) – наличие одного вида условно-патогенных микроорганизмов в концентрации не $> 10^5$ КОЕ/г фекалий или ассоциаций условно-патогенных бактерий в небольших титрах (10^3 – 10^4 КОЕ/г фекалий). Клинически – энтерит, колит, реже гастрит.

III степень дисбиоза (декомпенсированная) – выявление условно-патогенных микроорганизмов (МО) в высоких титрах как одного вида, так и в ассоциациях. Клинически – транзиторная бактериемия – кратковременное повышение температуры тела, озноб, головная боль, синдром желудочно-кишечной диспепсии (упорная диарея, схваткообразные боли в животе и т.д.), бактериохолия, бактериурия, очаги эндогенной инфекции).

Выбор пробиотиков, бактериофагов и антибиотиков (или синтетических антибактериальных средств) основан на:

бактериологическом анализе кала;

соскобе со слизистой оболочки кишечника;

биохимическом исследовании кишечного содержимого.

Для проведения бактериологического анализа кала на дисбактериоз забор фекалий в количестве от 0,1 до 1,0 г производят в стерильную посуду стерильным инструментом. Срок доставки материала в лабораторию с момента его забора – не более 2 ч. При невозможности доставки материала в указанный срок допустимо его хранение в холодильнике при $+4$ °С не более 6 ч.

Бактериологическое исследование соскоба слизистой оболочки двенадцатиперстной или проксимальной части тощей кишки, а также смывов с данных отделов методом еюноперфузии возможно только при эндоскопическом исследовании желудка и тощей кишки. Анализ позволяет выявить дисбактериоз проксимальных отделов кишечника. Увеличение степени микробной обсемененности $> 10^4$ КОЕ/мл (или грамм – при биопсии слизистой оболочки) и редукции лактобацилл являются показателями дисбактериоза.

Бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки толстой или прямой кишки, выполняемое при колоноскопии или ректороманоскопии, позволяет оценить пристеночную микрофлору дистального отдела кишечника.

Биохимическое исследование кишечного содержимого выявляет изменения ферментативной активности, связанной с нарушением обменных процессов в энтероцитах (например, при дисбактериозе характерно появление в кале ферментов щелочной фосфатазы и энтерокиназы, которые в норме инактивируются в толстой кишке) и метаболизма микрофлоры. Так, при пролиферативном росте в кишечнике лактозоотрицательной кишечной палочки увеличивается количество лактозы. Газово-жидкостная хроматография фекалий при дисбактериозе выявляет нарушение в звене анаэробной флоры, регистрирующееся пиками летучих жирных кислот. С помощью газовой хроматографии можно выявить дисбактериоз по изменениям количества ароматических веществ в фекалиях: индола, крезола и скатола.

поливалентные препараты лигнина или волокнистые сорбенты (полифепан, билигнин, энтегнин, лигносорб);

природные энтеросорбенты (смекта, неосмектин, каолин, полисорб мп, отруби злаковых, целлюлоза, детоксал, полисорбовит, хитозан, медетопект);

производные поливинилпирролидона (энтеродез, энтеросорб);

анионообменная смола (кайексилит, холестирамин);

кремний- и алюминийорганические соединения и другие (алмагель, глина белая, сукральфат, силикагели, цеолиты).

Энтеросорбенты назначаются *per os*. В том случае, если больной по ряду причин не может проглотить лекарство, его необходимо ввести через назогастральный или кишечный зонд. Для получения эффекта достаточно выдержать энтеросорбент в кишечнике в течение 30 мин, после чего его можно удалить через тот же зонд. При необходимости процедура проводится повторно. В редких случаях энтеросорбенты вводятся с помощью клизм в толстую кишку. Энтеросорбенты назначаются, как правило, в дозе 10–20 г/сут в течение 3–7 дней. Дозу препарата во время лечения уменьшать не следует.

Так как энтеросорбенты снижают эффективность одновременно принимаемых внутрь других лекарственных средств, их не следует принимать одновременно и в первые 2 ч после приема других лекарственных препаратов. Также энтеросорбенты связывают витамины, вырабатываемые микрофлорой кишечника, способны связывать и выводить из кишечника как факультативную патогенную, так и облигатную микрофлору, тем самым способствуя развитию дисбиоза.

К числу нежелательных эффектов данной группы препаратов относятся рвота (возникает из-за дисперсности сорбентов), аллергические реакции, гиповитаминозы, запор. При задержке стула более 2 суток сорбент необходимо отменить.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА

В зависимости от характера изменения просветной микрофлоры толстого кишечника и клинической картины определяются 3 степени дисбиоза (изменения качественного и/или количественного состава кишечного микробиоценоза):

I степень дисбиоза (компенсированная) характеризуется снижением количества бифидобактерий, лактобактерий или тех и других вместе на 1–2 порядка. Возможно снижение ($< 10^6$ КОЕ/г фекалий) или повышение ($> 10^8$ КОЕ/г фекалий) содержания кишечных палочек с появлением небольших тиров измененных их форм ($> 15\%$). Клинически – симптомы дисфункции кишечника (снижение аппетита, метеоризм, запор, неравномерная окраска каловых масс и т.п.).

ем уровня эластазы-1 в каловых массах. Фекальный эластазный тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Тест достаточно легко выполним, может назначаться даже на фоне лечения ферментами и использоваться у детей любого возраста. В норме уровень эластазы составляет > 200 мкг/г, при недостаточности работы поджелудочной железы он становится меньше.

Выбор ферментных препаратов, улучшающих процессы пищеварения, основан, главным образом, на копрологическом исследовании.

При дисбактериозе, сопровождающемся бродильной диспепсией, количество кала значительно увеличено (полифекалия), характер стула – кашицеобразный, пенистый, реакция – резко кислая; в кале находятся мышечные волокна и жирные кислоты, увеличено количество выделяемых органических кислот. Реакция на крахмал, переваренную и непереваренную клетчатку, а также йодофильную флору резко положительная.

При дисбактериозе, сопровождающемся гнилостной диспепсией, количество кала увеличено, резко гнилостный запах, характер стула – жидкий, реакция – щелочная, в кале много мышечных волокон и соединительной ткани. Реакция на крахмал, непереваренную клетчатку, слизь и йодофильную флору положительная. Резко увеличено количество выделяемого аммиака (10–14 условных единиц).

При микроскопическом исследовании повышенное количество жира в кале – стеаторея (норма < 5 г/сут при пребывании взрослого больного на рационе, содержащем не < 100 г жира в день), является одним из ранних лабораторных признаков недостаточности поджелудочной железы. Повышенное количество мышечных волокон в кале – креаторея (норма < 10 мышечных волокон в поле зрения при употреблении 200 г мяса в день) обнаруживается на более поздних стадиях заболевания, чем стеаторея. Гидролиз крахмала практически не нарушается при поражении поджелудочной железы в результате высокой активности кишечной амилазы. Эта последовательность является важным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить нарушения процессов пищеварения при заболеваниях поджелудочной железы от другой патологии.

При дефиците желчи в кишечнике развивается тяжелая стеаторея.

При дисбиозах, клинически проявляющихся воспалением слизистой оболочки кишечника и сопровождающихся запорами, количество кала уменьшено, характер – «в виде овечьего кала», реакция – щелочная, определяется слизь, много лейкоцитов, клеток кишечного эпителия.

Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты. На практике ферментные препараты детям до 1 года обычно назначаются из расчета количества единиц липазы на 1 г жиров пищи (до 1 000 единиц), или на 1 кг массы тела (до 1 500 единиц), или на 100 мл молока (до 3 500 единиц). Взрослым ферментные препараты назначаются из расчета 2 000 единицы на 1 г жиров пищи. При этом среднее содержание жиров в пище оценивается следующим образом: завтрак – 12,5 г, обед и ужин – по 25 г, легкая закуска – 5 г.

В течение первых 3 дней лечения следует подбирать дозу лекарства до тех пор, пока не восстановится нормальный стул.

При среднетяжелой и тяжелой панкреатической недостаточности для подбора дозы ферментных препаратов проводится анализ с определени-

ТЕСТЫ (для самоконтроля)

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. У 10 % ПАЦИЕНТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХ АНТИБИОТИКИ, РАЗВИВАЕТСЯ ДИАРЕЯ. ДОЛЯ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, В ЭТОМ СЛУЧАЕ СОСТАВЛЯЕТ (%):

- а) 10;
- б) 5;
- в) 1;
- г) 45.

2. *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ЯВЛЯЕТСЯ:

- а) строго аэробной грамотрицательной бактерией, которая не входит в состав нормальной остаточной микрофлоры кишечника;
- б) строго анаэробной грамположительной, спорообразующей бактерией, которая входит в состав нормальной микрофлоры кишечника;
- в) факультативной анаэробной грамположительной спорообразующей бактерией, которая входит в состав нормальной остаточной микрофлоры кишечника;
- г) грибом рода *Candida*.

3. К ФАКТОРАМ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ОТНОСЯТ:

- а) повторные очистительные клизмы;
- б) длительное применение назогастрального зонда;
- в) оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта;
- г) прием слабительных средств;
- д) длительное пребывание в терапевтическом стационаре;
- е) проведение эндоскопических исследований на органах желудочно-кишечного тракта;
- ж) длительную искусственную вентиляцию легких;
- з) иммуносупрессивную терапию.

4. ИНФЕКЦИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЯВЛЯЕТСЯ У БОЛЬНЫХ:

- а) гастроэнтерологических отделений, применяющих антибиотики и подвергающихся эндоскопическим исследованиям органов желудочно-кишечного тракта;
- б) хирургических отделений, перенесших операцию на кишечнике;
- в) инфекционных отделений, получающих антибиотики и подвергающихся ректороманоскопии;
- г) терапевтических отделений.

Список рекомендуемой литературы

Антибиотик-ассоциированная диарея: современное состояние проблемы / Д.В. Пилиев, С.И. Ачкасов, Т.К. Корнева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 5. – С. 54–61.

Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций / под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. – М.: АБВ-пресс, 2015. – С. 304–311.

Инфекции в онкологии / под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 55–86.

Михайлов, И.Б. Клиническая фармакология – основа рациональной фармакотерапии: рук. для врачей / И.Б. Михайлов. – Спб: Фолиант, 2013. – С. 566–567, 642–794.

Парентеральное и энтеральное питание: нац. рук. / под ред. М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 530–537.

Послеоперационные инфекционные осложнения: диагностика, лечение, профилактика: практ. рук. / под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. – М.: Практическая медицина, 2013. – С. 363–377.

Сакаева, Д.Д. Клиническая фармакология в онкологии / Д.Д. Сакаева, Д.Н. Лазарева. – М.: Медицинское информационное агенство, 2007. – С. 213–214.

Хирургические инфекции: практ. руководство / под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2006. – С. 67–71.

- в) перфорации толстой кишки с развитием перитонита;
 - г) острый панкреатит;
 - д) токсико-аллергический шок;
 - е) токсический гепатит;
 - ж) пенетрацию поперечно-ободочной кишки;
 - з) пневмонии.
10. ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СТАНДАРТНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ СОСТАВЛЯЕТ (%):
- а) 10;
 - б) 20;
 - в) 30;
 - г) 5.
11. НАИБОЛЕЕ СТАБИЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ОТМЕЧАЕТСЯ К:
- а) левофлоксацину;
 - б) цефтриаксону;
 - в) ванкомицину;
 - г) метронидазолу;
 - д) ципрофлоксацину;
 - е) ко-тримоксазолу;
 - ж) пенициллину.
12. ФАКТОРАМИ ВИРУЛЕНТНОСТИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ЯВЛЯЮТСЯ:
- а) токсин А (энтеротоксин);
 - б) токсин В (цитотоксин);
 - в) фактор адгезии;
 - г) спорообразование.
13. ОПАСНЫМ ОСЛОЖНЕНИЕМ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ЯВЛЯЕТСЯ:
- а) пневмония;
 - б) фульминантный колит;
 - в) гиповитаминоз;
 - г) железодефицитная анемия.
14. МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ/ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ЯВЛЯЮТСЯ:
- а) посев кала для выделения *Clostridium difficile*;
 - б) иммуноферментный анализ на глутаматдегидрогеназу;
 - в) полимеразная цепная реакция в реальном времени;
 - г) исследование кала на цитотоксин;
 - д) иммуноферментный анализ на токсины А и В.

5. ИНФЕКЦИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, РАЗВИВАЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ:

а) бурного размножения *Clostridium difficile* в просвете кишечника, продукции *Clostridium difficile* токсинов, развития дисбактериоза, когда антибиотики подавляют конкурентов *Clostridium difficile* в нормальной микрофлоре кишечника;

б) внедрения *Clostridium difficile* в подслизистый слой кишки и развития некротических изменений в ней, вплоть до перфорации;

в) продукции *Clostridium difficile*-фибролизина, который под действием ферментов превращается в фибрин и вызывает специфическое воспаление и некроз;

г) попадания возбудителя в кровоток.

6. РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ЧАЩЕ ВСЕГО ОТМЕЧАЕТСЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ:

а) ванкомицина;

б) цефалоспоринов III поколения;

в) клиндамицина;

г) ампициллина;

д) амоксициллина/клавулановой кислоты;

е) фторхинолонов;

ж) метронидазола;

з) доксорубицина.

7. ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ТИПИЧНЫ:

а) жидкий стул;

б) боль в животе;

в) лихорадка;

г) чередование диареи и запора;

д) боль внизу живота схваткообразного характера;

е) тошнота;

ж) одышка.

8. КОЛИЧЕСТВО СТАДИЙ РАЗВИТИЯ ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА, ПО ДАННЫМ ЭНДОСКОПИИ:

а) 5;

б) 4;

в) 3;

г) 1.

9. К ОСЛОЖНЕНИЯМ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ОТНОСЯТ:

а) инфекционно-токсический шок;

б) токсический мегаколон;

20. ПРЕБИОТИКИ – ЭТО:

- а) антибиотики для перорального приема;
- б) живые микроорганизмы, которые относятся к нормальным обитателям кишечника здорового человека;
- в) лекарственные средства или биологически активные добавки к пище, не содержащие живых микроорганизмов;
- г) противовирусные препараты.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ

1 – в;	6 – б, в, г, д, е;	11 – в, г;	16 – а, б, в;
2 – б;	7 – а, б, в;	12 – а, б, в, г;	17 – д, е, ж, з;
3 – а, б, в, з;	8 – в;	13 – б;	18 – а, б, в, г;
4 – б;	9 – а, б, в;	14 – а, б, в, г, д;	19 – а, г;
5 – а;	10 – в;	15 – а;	20 – в.

15. ВАНКОМИЦИН ПРИ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, НАЗНАЧАЕТСЯ:
- а) перорально;
 - б) внутривенно;
 - в) перорально и внутривенно;
 - г) ванкомицин не показан при инфекции, ассоциированной с *Clostridium difficile*.
16. ПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ НЕОТЛОЖНОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯВЛЯЮТСЯ:
- а) токсический мегаколон;
 - б) перфорация кишечника;
 - в) молниеносный колит;
 - г) жидкий стул.
17. ОСНОВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, ЯВЛЯЕТСЯ:
- а) раздельное питание;
 - б) здоровый образ жизни;
 - в) плановая вакцинация;
 - г) использование одноразовых шприцев;
 - д) рациональная антибиотикотерапия;
 - е) изоляция больных с диареей и другими признаками острой кишечной инфекции;
 - ж) изоляция инфицированных *Clostridium difficile* больных;
 - з) соблюдение мероприятий по асептике и антисептике (так как споры *Clostridium difficile* выживают на объектах окружающей среды).
18. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ФАКТОРЫ:
- а) эпидемический анализ;
 - б) клиническую картину заболевания;
 - в) микроскопическое исследование мазка, окрашенного по методу Грама;
 - г) данные бактериологического посева материала и определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.
19. У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПОЛУЧАВШИХ ХИМИОТЕРАПИЮ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, МОЖЕТ БЫТЬ СМАЗАНА ЗА СЧЕТ:
- а) нейтропении;
 - б) дефицита массы тела;
 - в) инфекции, ассоциированной с *Clostridium difficile*, у таких пациентов не встречается;
 - г) мукозита на фоне противоопухолевых препаратов.

Задача 4

Больной 46 лет. Прооперирован по поводу рака антрального отдела желудка. Выполнена лапароскопическая дистальная резекция желудка по Бильрот-2. В периоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия цефалоспоридами 2-го поколения. На 6-е сутки боли в животе, повышение температуры тела до 37,8 °С. На 7-е сутки живот вздут, частый (до 20 раз) жидкий стул со зловонным запахом. Сохраняется повышенная температура тела (до 39 °С). На УЗИ – свободная жидкость в брюшной полости по левому фланку. На обзорной рентгенограмме брюшной полости – две кишечные петли с уровнем жидкости (чаши Клойбера).

Задание:

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.
2. Какова будет ваша диагностическая и лечебная тактика?

Задача 5

Пациент 56 лет. Выполнена дистальная субтотальная резекция желудка по Бильрот-2. В послеоперационном периоде проводится антибактериальная терапия в течение 6 суток. На 9-е сутки после операции отмечаются боли в животе схваткообразного характера, тошнота, однократная рвота. Температура тела 37,6 °С. При пальпации живот болезненный, незначительно вздут. Имеется шум плеска. На обзорной рентгенограмме брюшной полости две кишечные петли с уровнем жидкости (чаши Клойбера). Стула нет. Газы не отходят.

Задание:

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.
2. Какова будет ваша диагностическая и лечебная тактика?

Задача 6

Больной 65 лет. Прооперирован по поводу рака поперечной ободочной кишки. Выполнена резекция толстой кишки с наложением анастомоза конец в конец. Проводилась антибактериальная терапия в течение 6 суток. На 7-е сутки – острые боли в животе, дважды жидкий стул. Температура тела до 38,4 °С. При пальпации живот вздут, резко болезненный в эпигастрии. Там же определяется мышечное напряжение.

Задание:

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.

Задача 7

Больной 68 лет. Прооперирован по поводу рака желудка. Выполнена комбинированная гастрэктомия со спленэктомией. В послеоперационном периоде проводится антибактериальная терапия в течение 6 суток. На 8-е сутки появились жалобы на трехкратный жидкий стул, повышение температуры тела до 38 °С с ознобом. На 9-е сутки – повышение температуры тела до 39 °С с ознобом и гектическим размахом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Имеется

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Пациент 45 лет. Находится на лечении по поводу рака желудка. Выполнены комбинированная гастрэктомия, спленэктомия. В послеоперационном периоде проводится антибактериальная терапия (цефтриаксон 1,0 г × 1 раз в день внутримышечно) в течение пяти дней. На 6-й день отмечается повышение температуры тела до 39 °С, озноб. Живот при пальпации вздут, перистальтика вялая. Газы не отходят. При объективном осмотре френекус-симптом слева положительный.

Задание:

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.
2. Составьте дифференциальный ряд.

Задача 2

Пациентка 60 лет. Три недели назад выполнена расширенная панкреатодуоденальная резекция с диссекцией чревного и верхнего брыжечного сплетений. В послеоперационном периоде проводится антибактериальная терапия полусинтетическими пенициллинами. На 4-е сутки после операции отмечается частый (до 8 раз в сутки) жидкий стул, обычного цвета, без патологических примесей. Температура тела нормализовалась на 7-е сутки после операции. Живот при пальпации не вздут, газы отходят.

Задание:

1. Чем объясняется частый жидкий стул?
2. Какова будет ваша диагностическая и лечебная тактика?

Задача 3

Пациент 70 лет. Десять месяцев назад перенес хирургическое лечение по поводу 3-й стадии рака сигмовидной ободочной кишки. В послеоперационном периоде проведена химиотерапия по протоколу LF. Два месяца назад выявлено билобарное метастатическое поражение печени. Проведена чрескожная радиочастотная абляция очагов. Месяц назад, в послеоперационном периоде трехкратное введение цефтриаксона в стандартной дозе. В настоящее время назначена химиотерапия по протоколу FOLFIRI. На 2-е сутки после ее начала жалобы на боли в животе схваткообразного характера, частый (до 15 раз в сутки) жидкий стул, потливость. Температура тела до 37,2 °С.

Задание:

1. Предположительная причина диареи?
2. Какова будет ваша диагностическая тактика?

Задача 3

1. Реакция на иринотекан (мутация гена UGT1A1).
2. Исключение *Clostridium difficile* методами лабораторной экспресс-диагностики.

Задача 4

1. Предварительный диагноз «псевдомембранозный колит».
2. Исключение *Clostridium difficile* методами лабораторной экспресс-диагностики; отмена антибиотика; изоляция больного; препарат выбора – Метронидазол 0,5 г × 3–4 раза в сутки, возможна комбинация с ванкомицином перорально – в зависимости от тяжести и динамики состояния пациента.

Задача 5

1. Ранняя спаечная кишечная непроходимость.
2. Рентгенологическое исследование с пассажем бария.

Задача 6

1. Несостоятельность толстокишечного анастомоза.

Задача 7

1. Поддиафрагмальный абсцесс слева.
2. Ультразвуковое исследование и/или компьютерная томография живота с дренированием абсцесса.

Задача 8

1. Предварительный диагноз «*Clostridium difficile*-инфекция».
2. Комплексное клинико-лабораторное обследование (исключение *Clostridium difficile* методами лабораторной экспресс-диагностики, эндоскопические методы обследования).

Задача 9

1. Недостаточность дигидропиримидиндегидрогеназы с развитием гастроэнтероколита, фебрильной нейтропении.

слабоположительный френикус-симптом слева. В течение суток четырежды жидкий стул.

Задание:

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.
2. Какова будет ваша диагностическая и лечебная тактика?

Задача 8

Пациент 80 лет. Прооперирован по поводу рака левой почки, выполнена нефрэктомия. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия в течение 5 суток. На 7-е сутки появились жалобы на повышение температуры тела до 37,8 °С. На 8-е сутки температура тела стала повышаться до 38,2 °С. Газы отходят. Частый (10 раз в сутки), жидкий стул. Тошнота, однократная рвота. Живот при пальпации равномерно вздут, болезненность при пальпации по ходу ободочной кишки, выслушивается шум плеска.

Задание:

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.
2. Какова будет ваша диагностическая тактика?

Задача 9

Больной 67 лет. Месяц назад оперирован по поводу рака восходящей ободочной кишки. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия. По гистологическом заключению Т3Н2, 3с стадия. Пациенту назначена химиотерапия по протоколу Мейо (фторурацил + лейковорин). Первый курс проведен 9 дней назад. При осмотре жалобы на частый (до 20 раз) жидкий стул. Живот вздут, газы отходят, симптомов раздражения брюшины нет. Парестезии, гиперемия слизистой полости рта. Температура тела до 39 °С. В анализах крови лейкопения 4-й степени.

Задание:

1. Сформулируйте и обоснуйте предположительный диагноз.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Задача 1

1. Несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза.
2. Дифференциальный ряд: несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза, острый послеоперационный панкреатит, поддиафрагмальный абсцесс слева.

Задача 2

1. Диссекцией чревного и верхнебрыжеечного сплетений.
2. Исключение *Clostridium difficile* методами лабораторной экспресс-диагностики; отмена антибиотика.

Утверждены
Постановлением
Главного государственного
санитарного врача
Российской Федерации
от 9 октября 2013 г. N 53

3.1.1. Профилактика острых кишечных инфекций.

Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13.

I. Область применения.

1.1. Настоящие санитарно-эпидемиологические правила устанавливают требования к комплексу организационных, профилактических, санитарно-противоэпидемических мероприятий, проведение которых обеспечивает предупреждение возникновения и распространения случаев заболевания острыми кишечными инфекциями среди населения Российской Федерации.

1.2. Соблюдение санитарно-эпидемиологических правил является обязательным на всей территории Российской Федерации государственными органами, органами местного самоуправления, юридическими лицами, должностными лицами, гражданами, индивидуальными предпринимателями.

1.3. Контроль за выполнением настоящих санитарных правил проводят органы, уполномоченные на осуществление федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

II. Общие положения.

2.1. Санитарные правила действуют в отношении инфекций (отравлений микробной этиологии), проявляющихся диарейным синдромом на этапе предварительной диагностики - до появления характерных симптомов заболеваний или при отсутствии эпидемиологического анамнеза, указывающего на связь заболевания с зарегистрированными очагами инфекционных болезней или до установления вида возбудителя.

2.2. При установлении этиологии заболевания или вероятного диагноза на основании клинико-эпидемиологических данных, для реализации необходимых мероприятий применяются санитарно-эпидемиологические правила в отношении отдельных видов инфекционных болезней (холера, брюшной тиф, сальмонеллез, иерсиниозы, кампилобактериоз, энтеровирусные инфекции и другие).

2.3. В случае отсутствия санитарно-эпидемиологических правил по отдельным нозологическим формам болезней, проявляющихся диарейным синдромом, или в случае отсутствия обнаружения возбудителя острой кишечной инфекции с неустановленной этиологией, мероприятия проводятся в соответствии с настоящими санитарно-эпидемиологическими правилами.

2.4. Для острых кишечных инфекций преимущественным механизмом передачи является фекально-оральный, реализуемый бытовым (контактно-бытовым), пищевым и водным путями передачи возбудителя. Для отдельных заболеваний (вирусные инфекции) возможна реализация аэрозольного механизма передачи инфекции.

2.5. По формам течения инфекционного процесса различают манифестные циклические формы течения заболеваний, в которых различают инкубационный период, острую фазу заболевания и период реконвалесценции и субманифестные (бессимптомные) формы. Выделение возбудителя может наблюдаться в острую фазу заболевания (наиболее активное), в периоде реконвалесценции после перенесенного заболевания, при бессимптомных формах инфекции и, при ряде нозологий, в случаях формирования хронического выделения патогена.

Постановление от 9 октября 2013 г. N 53 (зарегистрировано в Минюсте России 14 марта 2014 г. N 31602) «Об утверждении СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций»

В соответствии с Федеральным законом от 30.03.1999 N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. I), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. I), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; N 52 (ч. I), ст. 5498; 2007, N 1 (ч. I), ст. 21; N 1 (ч. I), ст. 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070; 2008, N 24, ст. 2801; N 29 (ч. I), ст. 3418; N 30 (ч. II), ст. 3616; N 44, ст. 4984; N 52 (ч. I), ст. 6223; 2009, N 1, ст. 17; 2010, N 40, ст. 4969; 2011, N 1, ст. 6; N 30 (ч. I), ст. 4563; N 30 (ч. I), ст. 4590; N 30 (ч. I), ст. 4591; N 30 (ч. I), ст. 4596; N 50, ст. 7359; 2012, N 24, ст. 3069; N 26, ст. 3446; 2013, N 27, ст. 3477; N 30 (ч. I), ст. 4079) и постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 N 554 "Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, N 31, ст. 3295; 2004, N 8, ст. 663; N 47, ст. 4666; 2005, N 39, ст. 3953) постановляю:

1. Утвердить санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.3108-13 "Профилактика острых кишечных инфекций" (приложение).
2. Признать утратившими силу санитарно-эпидемиологические правила "Профилактика острых кишечных инфекций. СП 3.1.1.1117-02" *.

* Зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 8 мая 2002 г., регистрационный N 3418. Г.Г. ОНИЩЕНКО.

4.7. Диагноз устанавливается на основании клинических признаков болезни, результатов лабораторного исследования, эпидемиологического анамнеза.

4.8. В случае поступления больного из эпидемического очага острых кишечных инфекций с доказанной этиологией диагноз может быть выставлен на основании клинико-эпидемиологического анамнеза без лабораторного подтверждения.

4.9. В крупных очагах острых кишечных инфекций (более 100 случаев заболеваний) с множественными случаями заболеваний для обнаружения этиологического агента исследуется выборка больных, заболевших в одно время с одинаковой симптоматикой (не менее 20% от числа заболевших).

В эпидемических очагах до 20-ти случаев заболеваний лабораторному исследованию подлежат все заболевшие.

В эпидемических очагах от 20-ти до 100 случаев заболеваний лабораторному исследованию подлежат не менее 30% заболевших.

V. Лабораторная диагностика острых кишечных инфекций.

5.1. Лабораторная диагностика острых кишечных инфекций осуществляется в соответствии с действующими нормативными и методическими документами в зависимости от вида подозреваемого возбудителя.

5.2. Лабораторные исследования материалов от больных с острыми кишечными инфекциями осуществляют лаборатории, имеющие разрешительные документы на выполнение работ с микроорганизмами III - IV групп патогенности.

5.3. Исследования по выделению из материала от больных возбудителей инфекции или его генома, связанные с накоплением возбудителей I - II группы патогенности (микробиологические, молекулярно-генетические исследования), проводятся в лабораториях, имеющих лицензию на работу с возбудителями I - II группы патогенности.

5.4. Серологические исследования, молекулярно-генетические исследования без накопления возбудителя для микроорганизмов II-й группы патогенности могут быть проведены в бактериологических лабораториях, имеющих разрешительную документацию на работу с возбудителями III - IV групп патогенности.

5.5. Одним из условий качественного проведения бактериологического и молекулярно-генетического исследования является правильное взятие материала и его предварительная подготовка к исследованию в соответствии с действующими нормативными методическими документами.

5.6. Подтверждение этиологии острых кишечных инфекций проводится любыми методами, доступными для лаборатории.

5.7. Для диагностики острых кишечных инфекций используются диагностические системы, зарегистрированные в Российской Федерации в установленном порядке.

5.8. Методами для подтверждения этиологии острых кишечных инфекций является выделение и идентификация возбудителя с помощью питательных сред и биохимических тестов, полимеразная цепная реакция, серологические методы исследования (РПГА, иммуноферментный анализ и другие) и другие методы, позволяющие проводить индикацию и идентификацию возбудителей и токсинов.

5.9. Материалом для исследований по обнаружению возбудителей острых кишечных инфекций могут служить испражнения, рвотные массы, промывные воды желудка и кишечника, кровь.

5.10. При летальных исходах заболеваний исследуются материалы, полученные при патологоанатомическом исследовании (образцы тканей кишечника, селезенки, печени и другие). Исследования могут проводиться как в медицинской организации, так и в учреждениях, обеспечивающих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Патологоанатомический материал в случае подозрения на заболевание, вызванное микроорганизмами I - II групп патогенности, отбирается в присутствии специалистов учреждений, обеспечивающих федеральный государственный санитарно-

2.6. Эпидемический процесс острых кишечных инфекций проявляется вспышечной и спорадической заболеваемостью. В зависимости от вида возбудителя наблюдаются сезонные и эпидемические подъемы заболеваемости на отдельных территориях или в климатических зонах.

III. Мероприятия по обеспечению федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями.

3.1. В целях обеспечения федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора осуществляется непрерывное наблюдение за эпидемическим процессом острых кишечных инфекций с целью оценки ситуации, своевременного принятия управленческих решений, разработки и корректировки санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, обеспечивающих предупреждение возникновения и распространения случаев острых кишечных инфекций среди населения, формирования эпидемических очагов с групповой заболеваемостью.

3.2. Мероприятия по обеспечению федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями включают в себя:

- мониторинг заболеваемости;
- наблюдение за циркуляцией возбудителей острых кишечных инфекций в популяции людей и в объектах окружающей среды;
- анализ параметров факторов среды обитания окружающей среды, которые могут послужить факторами передачи острых кишечных инфекций;
- оценку эффективности проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий;
- ретроспективный и оперативный анализ динамики заболеваемости острыми кишечными инфекциями;
- прогнозирование развития эпидемиологической ситуации.

IV. Выявление случаев острых кишечных инфекций среди людей.

4.1. Выявление случаев заболеваний острыми кишечными инфекциями, а также случаев носительства возбудителей острых кишечных инфекций проводится работниками медицинских организаций во время амбулаторных приемов, посещений на дому, при медицинских осмотрах.

4.2. Забор клинического материала от больного (фекалии, кровь, рвотные массы, промывные воды желудка и другие) осуществляется в медицинских организациях, выявивших больного в день обращения и до начала этиотропного лечения.

4.3. При лечении больного на дому сбор материала для исследования осуществляется персоналом медицинских организаций, закрепленных территориально или ведомственно.

4.4. В очагах острых кишечных инфекций с групповой заболеваемостью отбор и лабораторное исследование материала от больных осуществляется как сотрудниками медицинских организаций, так и сотрудниками учреждений, обеспечивающих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

4.5. Материал от контактных лиц и лиц из числа сотрудников пищеблоков, организаций по изготовлению и реализации пищевых продуктов, детских учреждений и медицинских организаций (далее - декретированный контингент) в эпидемических очагах исследуется в лабораториях учреждений, обеспечивающих государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Объем и перечень материала определяется специалистом, отвечающим за проведение эпидемиологического расследования.

4.6. Доставка клинического материала в лабораторию с целью установления этиологии возбудителя и его биологических свойств проводится в течение 24-х часов.

При невозможности своевременной доставки в лабораторию материала он консервируется с применением методов, определяемых с учетом требований планируемых к применению диагностических тестов.

множественные семейные (квартирные) эпидемические очаги с одновременно или повторно возникшими несколькими случаями острой кишечной инфекции.

6.7. В случае регистрации роста заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории, органами, уполномоченными осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор, принимаются меры по выявлению причин и условий эпидемического неблагополучия и организуется проведение комплекса мер, направленных на стабилизацию ситуации.

6.8. Противозидемические мероприятия в очагах острых кишечных инфекций и при эпидемическом подъеме заболеваемости острыми кишечными инфекциями должны быть направлены:

- на источник инфекции (изоляция, госпитализация);
- на прекращение путей передачи инфекции;
- на повышение защитных сил организма лиц, подвергшихся риску заражения.

6.9. Лица с симптомами острых кишечных инфекций подлежат изоляции.

6.10. Госпитализация выявленных больных (больных с подозрением на острые кишечные инфекции) и носителей возбудителей острых кишечных инфекций осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и среднетяжелыми формами острых кишечных инфекций у детей в возрасте до 2-х лет и у детей с отягощенным преморбидным фоном, больные всех возрастов с наличием сопутствующих заболеваний, больные затяжными и хроническими (при обострении) формами болезни, больные острыми кишечными инфекциями различными формами при невозможности соблюдения противозидемического режима по месту жительства (выявления больного), больные острыми кишечными инфекциями из числа декретированного контингента, больные острыми кишечными инфекциями различных возрастов, находящиеся в учреждениях закрытого типа.

6.11. Обязательному лабораторному обследованию на острые кишечные инфекции в эпидемическом очаге подлежат выявленные больные с симптомами (или выборка больных с одинаковой симптоматикой, заболевших в течение одного инкубационного периода), лица, общавшиеся с больными, лица из числа декретированного контингента.

Перечень и объемы лабораторных исследований в эпидемическом очаге или при эпидемическом подъеме заболеваемости определяет специалист, отвечающий за проведение эпидемиологического расследования.

6.12. В эпидемическом очаге с целью выявления путей и факторов передачи возбудителя также проводят лабораторное исследование проб окружающей среды, в том числе остатков пищевого продукта или блюд, сырья, воды, смывов с кухонного оборудования, инвентаря и другие.

Лабораторные исследования объектов внешней среды (вода, пищевая продукция и другие) проводятся организациями, обеспечивающими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Объем и перечень лабораторных исследований определяет специалист, отвечающий за проведение эпидемиологического расследования.

6.13. Осмотр и выявление больных в эпидемических очагах осуществляют врачи клинических специальностей (инфекционисты, терапевты, педиатры и другие).

Наблюдение за лицами, подвергшимися риску заражения в эпидемических очагах (контактные лица), проводится медицинскими работниками по месту жительства или по месту работы контактного лица.

За контактными лицами, относящимися к декретированному контингенту, детьми, посещающими детские дошкольные организации и летние оздоровительные организации, медицинское наблюдение осуществляется не только по месту жительства, но и по месту работы (учебы, отдыха).

эпидемиологический надзор, и исследуется в лабораториях учреждений, обеспечивающих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

VI. Противозидемические мероприятия при острых кишечных инфекциях.

6.1. В эпидемических очагах острых кишечных инфекций, в период эпидемических подъемов заболеваемости острыми кишечными инфекциями на определенных территориях, организуются и проводятся противозидемические мероприятия, направленные на локализацию очага и предотвращение дальнейшего распространения инфекции.

6.2. Медицинская организация, выявившая больного или носителя возбудителей острых кишечных инфекций (в том числе при изменении диагноза), обязана принять меры по изоляции больного и направить экстренное извещение в территориальный орган, осуществляющий федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

При выявлении больных острыми кишечными инфекциями в школах, детских дошкольных организациях, организациях отдыха для детей и взрослых, социальных учреждениях (интернатах) ответственность за своевременное информирование территориальных органов федерального органа исполнительной власти, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, возлагается на руководителя организации. Медицинский работник организации, выявивший больного, обязан принять меры по изоляции больного и организации дезинфекции.

6.3. Эпидемиологическое расследование эпидемического очага острых кишечных инфекций проводится органами, осуществляющими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, с целью установления границ очага, выявления возбудителя острой кишечной инфекции и его источника, лиц, подвергшихся риску заражения, определения путей и факторов передачи возбудителя, а также условий, способствовавших возникновению очага.

Целью эпидемиологического расследования является разработка и принятие мер по ликвидации очага и стабилизации ситуации.

6.4. Эпидемиологическое расследование включает осмотр (эпидемиологическое обследование) очага, сбор информации (опрос) у пострадавших, лиц, подвергшихся риску заражения, персонала, изучение документации, лабораторные исследования. Объем и перечень необходимой информации определяется специалистом, отвечающим за организацию и проведение эпидемиологического расследования.

6.5. В ходе эпидемиологического расследования формулируется предварительный и окончательный эпидемиологический диагноз, на основе которого разрабатываются меры по локализации и ликвидации очага.

Эпидемиологическое расследование завершается составлением акта эпидемиологического расследования с установлением причинно-следственной связи формирования очага установленной формы.

6.6. В случае регистрации эпидемических очагов до 5-ти случаев заболеваний, эпидемиологическое обследование очага проводится специалистами учреждений, обеспечивающих проведение государственного санитарно-эпидемиологического надзора с составлением карты эпидемиологического обследования установленной формы и предоставления ее в органы, уполномоченные осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Эпидемиологическое обследование семейных (квартирных) очагов с единичными случаями заболеваний проводится при заболевании (носителе) острой кишечной инфекции должностных лиц и работников организаций, деятельность которых связана с производством, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов и питьевой воды, воспитанием и обучением детей, коммунальным и бытовым обслуживанием населения (декретированный контингент), а также при заболевании лиц (детей и взрослых), проживающих совместно с ними. Помимо этого, обследуются все

- проведение дезинфекционных, дезинсекционных и дератизационных обработок эпидемически значимых объектов;

- разъяснительную работу с населением.

VII. Порядок выписки, допуска к работе и диспансерное наблюдение за лицами, перенесшими острые кишечные инфекции.

7.1. Лица из числа декретированных категорий после клинического выздоровления и однократного лабораторного обследования с отрицательным результатом, проведенного через 1 - 2 дня после окончания лечения в стационаре или на дому, если иные требования в отношении отдельных патогенов не предусмотрены действующими нормативными методическими документами. При неустановленной этиологии острой кишечной инфекции пациенты, относящиеся к данной категории, выписываются из стационара при клиническом выздоровлении (отсутствии лихорадки, нормализации стула, прекращения рвоты).

7.2. При выявлении носителей возбудителей острых кишечных инфекций, которые могут быть источниками инфекции (декретированные категории), а также лиц с заболеваниями, ассоциируемыми с условно-патогенной флорой (гнойничковыми заболеваниями, фарингитами, ангинами и другими), производится их временное отстранение от работы и направление в медицинские организации для установления диагноза и лечения (санации). Допуск к работе осуществляется на основе заключения (справки) лечащего врача о клиническом выздоровлении с учетом данных контрольного лабораторного исследования.

7.3. Лица, перенесшие острые кишечные инфекции и не относящиеся к декретированным контингентам, выписываются после клинического выздоровления. Необходимость их лабораторного обследования перед выпиской определяется лечащим врачом с учетом особенностей клинического течения болезни и процесса выздоровления.

7.4. В случае положительного результата лабораторных обследований, проведенных перед выпиской, курс лечения повторяется с корректировками терапии, назначенными в соответствии с особенностями возбудителя. При положительных результатах контрольного лабораторного обследования, проведенного после повторного курса лечения лиц из числа декретированного контингента, за ними устанавливается диспансерное наблюдение с временным переводом, при их согласии, на другую работу, не связанную с эпидемическим риском.

Больные с хронической формой заболевания кишечной инфекции не допускаются к работе, связанной с приготовлением, производством, транспортировкой, хранением, реализацией продуктов питания и обслуживанием водопроводных сооружений.

7.5. При выписке лиц, переболевших острыми кишечными инфекциями, врач стационара оформляет и передает в поликлинику выписку из истории болезни, включающую диагноз заболевания, данные о проведенном лечении, результаты обследования больного, рекомендации по диспансеризации.

7.6. Переболевшие острыми формами острой кишечной инфекции лица декретированной категории допускаются к работе после выписки из стационара или лечения на дому на основании справки о выздоровлении, выданной медицинской организацией, и при наличии отрицательного результата лабораторного обследования, если иные требования в отношении отдельных патогенов не предусмотрены действующими нормативными актами.

Лица из числа декретированных категорий, перенесшие острые кишечные инфекции неустановленной этиологии, допускаются к работе не ранее 7 дня от начала заболевания.

7.7. Дети и подростки, обучающиеся в образовательных организациях, находящиеся в летних оздоровительных учреждениях, школах-интернатах, в течение двух месяцев после перенесенного заболевания не допускаются к дежурствам по пищеблоку.

Результаты медицинского наблюдения отражаются в амбулаторных картах, в историях развития ребенка, в стационарах - в историях болезни (при регистрации очага в стационаре).

Длительность медицинского наблюдения составляет 7 дней и включает опрос, осмотр, наблюдение за характером стула, термометрию.

6.14. В случае несоответствия качества воды действующим гигиеническим нормативам, наличия информации о перебоях в подаче воды населению, аварийных ситуациях, органами, осуществляющими федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, выдается предписание и адрес юридических лиц и индивидуальных предпринимателей о проведении ревизии систем водопользования (водоснабжения и канализования), принятию мер по ликвидации технических неисправностей, введению режима гиперхлорирования и питьевого режима в организациях, подвозу питьевой воды населению.

При загрязнении открытых водоемов принимаются меры по их очистке, при необходимости вводятся ограничения на водопользование.

6.15. Фактор передачи (конкретный подозрительный на инфицированность пищевой продукт или вода) исключается из употребления до завершения всего комплекса противоэпидемических мероприятий в очаге.

6.16. Лицам, подвергшимся риску заражения, может проводиться экстренная профилактика с назначением бактериофагов, иммуномодуляторов, противовирусных и антибактериальных средств в соответствии с инструкцией по применению препаратов.

При наличии вакцин против возбудителя инфекции может проводиться иммунизация лиц, подвергшихся риску заражения или определенных контингентов из числа декретированных групп.

6.17. На период проведения лабораторных обследований лица, подвергшиеся риску заражения и не относящиеся к декретированному контингенту, не отстраняются от работы и посещения организации при отсутствии клинических симптомов заболевания, если иные требования в отношении отдельных патогенов не предусмотрены санитарным законодательством.

6.18. В случае, если по результатам эпидемиологического расследования предполагается пищевой путь реализации механизма передачи инфекции, принимаются меры по временному приостановлению деятельности объекта, с которым связана групповая заболеваемость, или временному отстранению персонала, связанного с приготовлением и реализацией пищевых продуктов, предполагаемых в качестве фактора передачи инфекции (до получения результатов лабораторных исследований).

6.19. При возникновении потенциальной угрозы распространения острых кишечных инфекций, в частности, на фоне экстремальных природных (резкие повышения температуры воздуха, паводки, наводнения, ливни и другие) и социальных (отключение электроэнергии городов и поселков, эпидемически значимых объектов, перемещения беженцев и другие) явлений противоэпидемические мероприятия должны быть направлены на:

- усиление мероприятий по надзору за эпидемически значимыми объектами, в первую очередь организациями пищевой промышленности, общественного питания, водопользования и другими на конкретной территории с применением методов лабораторного контроля;
- организацию санитарно-эпидемиологического контроля в пунктах временного нахождения пострадавшего населения;
- активное выявление больных (носителей) среди лиц, относящихся к декретированным категориям;
- проведение иммунизации по эпидемическим показаниям;
- назначение средств экстренной профилактики лицам, подвергшимся риску заражения;

тельному мытью рук мылом и водой, обработке их кожными антисептиками после любых контактов с пациентами, их одеждой, постельными принадлежностями и другими потенциально контаминированными объектами (дверные ручки палат и боксов, перила лестниц, выключатели). Для обеззараживания рук медицинских работников используют кожные антисептики, эффективные в отношении возбудителей кишечных бактериальных и вирусных инфекций.

8.6. Очаговую заключительную дезинфекцию проводят после удаления больного (носителя) из очага острой кишечной инфекции. При холере, брюшном тифе, паратифах, сальмонеллезах заключительную дезинфекцию проводят специалисты учрежденный дезинфекционного профиля. В очагах вирусных гепатитов А и Е, полиомиелита, других энтеровирусных инфекций, бактериальной дизентерии, кишечном иерсиниозе, острой кишечной инфекции, вызванными неустановленными возбудителями, заключительную дезинфекцию могут проводить не только специалисты учреждений дезинфекционного профиля, но и медицинский персонал лечебно-профилактических организаций, детских и подростковых учреждений, или население под руководством специалистов дезинфекционного профиля. Дезинфекции подвергают те же объекты, что и при проведении текущей дезинфекции, с использованием наиболее надежных средств, обеспечивающих гибель возбудителей острой кишечной инфекции.

При использовании дезинфицирующих средств способом распыления органы дыхания защищают респираторами, глаза - защитными очками, руки - резиновыми перчатками.

Дезинфекционные мероприятия проводят в соответствии с действующими нормативными методическими документами на конкретную кишечную инфекцию бактериальной, вирусной или паразитарной этиологии.

8.7. Необходимо следить за своевременным проведением профилактической дезинсекции, направленной на борьбу с мухами, тараканами и муравьями, являющимися механическими переносчиками возбудителей острой кишечной инфекции.

8.8. Если при эпидемиологическом обследовании выявлены объективные признаки заселения строения грызунами, в очаге острой кишечной инфекции (при сальмонеллезе, лептоспирозе, кишечном иерсиниозе, псевдотуберкулезе, кампилобактериозе и другие) проводят дератизацию с целью предупреждения контаминации возбудителями острой кишечной инфекции воды и пищевых продуктов при их производстве, хранении и на всех этапах реализации населению, а также для предотвращения попадания возбудителей в готовые пищевые продукты.

Дезинсекцию и дератизацию в очаге острой кишечной инфекции проводят в соответствии с действующим санитарным законодательством.

IX. Противозидемические мероприятия при внутрибольничных очагах острой кишечной инфекции.

9.1. Сотрудники медицинской организации должны проводить оперативное слежение и своевременное выявление случаев заноса или внутрибольничного инфицирования острой кишечной инфекции среди пациентов, персонала или лиц по уходу за больными.

Запрещается госпитализация в течение 7 дней новых пациентов в палату с выявленным больным.

9.2. В случае выявления больного острой кишечной инфекцией проводится:

9.2.1. немедленная отправка экстренного извещения в территориальный орган, уполномоченный осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор;

9.2.2. немедленная изоляция, перевод больного в инфекционное отделение или диагностические боксы (полубоксы) в профильном отделении;

7.8. Лица из числа декретированных категорий, являющиеся носителями возбудителей острой кишечной инфекции, при их согласии, временно переводятся на другую работу, не связанную с риском распространения острой кишечной инфекции. При невозможности перевода на основании постановлений главных государственных санитарных врачей и их заместителей они временно отстраняются от работы с выплатой пособий по социальному страхованию (п. 2 ст. 33 Федерального закона "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения").

7.9. Лица из числа декретированного контингента, переболевшие острой кишечной инфекцией и являющиеся носителями возбудителей острой кишечной инфекции, подлежат диспансерному наблюдению в течение 1 месяца с клиническим осмотром и лабораторным обследованием, проведенным в конце наблюдения.

7.10. Переболевшие острой кишечной инфекцией дети и подростки, посещающие детские дошкольные организации, школы-интернаты, летние оздоровительные организации и другие типы закрытых учреждений с круглосуточным пребыванием, подлежат диспансерному наблюдению в течение 1 месяца после выздоровления с ежедневным медицинским осмотром. Лабораторное обследование назначается по показаниям (наличие дисфункций кишечника в период проведения диспансерного наблюдения, снижение массы тела, неудовлетворительное общее состояние).

7.11. Лица - реконвалесценты хронических форм острой кишечной инфекции подлежат диспансерному наблюдению в течение 3-х месяцев с момента установления диагноза с ежемесячным осмотром и лабораторным обследованием. При необходимости сроки диспансерного наблюдения удлиняются.

7.12. Остальным категориям лиц, переболевших острой кишечной инфекцией, диспансерное наблюдение назначается по рекомендации врача медицинской организации.

7.13. Снятие с диспансерного наблюдения проводится врачом медицинской организации при условии полного клинического выздоровления реконвалесцента и отрицательного результата лабораторного обследования.

VIII. Дезинфекционные мероприятия при острых кишечных инфекциях.

8.1. При острой кишечной инфекции проводят профилактическую и очаговую (текущую и заключительную) дезинфекцию.

8.2. Профилактические дезинфекционные мероприятия в организованных коллективах детей и взрослых, а также в организациях пищевой промышленности, общественного питания, продуктовой торговли, транспорте для перевозки пищевых продуктов, объектах водоснабжения проводят в комплексе с другими профилактическими и противоэпидемическими мероприятиями, осуществляемыми в соответствии с действующими санитарными правилами по устройству и содержанию этих мест.

8.3. Очаговую текущую дезинфекцию на объектах выполняет персонал учреждения, или лицо, ухаживающее за больным на дому. Для проведения дезинфекции используют средства, зарегистрированные в установленном порядке, имеющие декларацию соответствия, инструкцию по применению, и разрешенные для дезинфекции при кишечных бактериальных и вирусных инфекциях и/или при паразитарных заболеваниях. Для проведения текущей дезинфекции выбирают средства с низкой ингаляционной опасностью, при использовании которых не требуется защита органов дыхания и которые разрешены для применения в присутствии больного.

8.4. Дезинфекции подлежат все предметы, имеющие контакт с больным и являющиеся факторами передачи острой кишечной инфекции (посуда столовая, белье нательное, постельное, полотенца, носовые платки, салфетки, предметы личной гигиены, выделения больного и посуда из-под выделений, поверхности в помещениях, жесткая мебель, санитарно-техническое оборудование, почва и другие).

8.5. Особое внимание уделяют гигиене рук, включающей их защиту резиновыми перчатками при уходе за больным и контакте с объектами в окружении больного; тща-

а) пищевые предприятия, предприятия общественного питания и торговли пищевыми продуктами, молочные кухни, молочные фермы, молочные заводы и другие, непосредственно занятые обработкой, хранением, транспортировкой продуктов питания и выдачей готовой пищи, а также ремонтом инвентаря и оборудования;

б) детских и медицинских организаций, занятые непосредственным обслуживанием и питанием детей;

в) организации, осуществляющие эксплуатацию водопроводных сооружений, доставку и хранение питьевой воды.

В случае выделения возбудителей острых кишечных инфекций у обследуемого он не допускается к работе и направляется на консультацию врача.

10.6.1. Лабораторное обследование лиц перед поступлением в стационары и санатории проводится по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

При оформлении лиц на стационарное лечение в больницы (отделения) психоневрологического (психосоматического) профиля, дома престарелых, интернаты для лиц с хроническими психическими заболеваниями и поражением центральной нервной системы, в другие типы закрытых организаций с круглосуточным пребыванием проводится однократное бактериологическое обследование на наличие микроорганизмов рода *Shigella spp.* и *Salmonella spp.* Однократное обследование проводится также при переводе больных в учреждения психоневрологического (психосоматического) профиля.

10.7. Профилактика острой кишечной инфекции, при которых возбудителем является гноеродная и условно-патогенная флора, осуществляется путем отстранения от работы, связанной с непосредственной обработкой пищевых продуктов и их изготовлением, лиц с гнойничковыми заболеваниями, фарингитами, ангинами и другими проявлениями хронической инфекции.

10.8. Лица, относящиеся к декретированному контингенту, обязаны сообщить руководству о появившихся симптомах острой кишечной инфекции и немедленно обратиться к врачу.

XI. Гигиеническое воспитание и обучение населения по вопросам профилактики острой кишечной инфекции.

11.1. Гигиеническое воспитание населения является одним из методов профилактики острых кишечных инфекций.

11.2. Гигиеническое воспитание населения включает в себя: представление населению подробной информации об острой кишечной инфекции, основных симптомах заболевания и мерах профилактики с использованием средств массовой информации, листовок, плакатов бюллетеней, проведение индивидуальной беседы.

11.3. Организацию информационно-разъяснительной работы среди населения проводят органы, осуществляющие федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, органы управления здравоохранением, центры медицинской профилактики, медицинские организации.

9.2.3. медицинское наблюдение в течение 7 дней от момента выявления больного и однократное лабораторное обследование (для выявления носительства или бессимптомного течения заболевания) за лицами, подвергшимися риску инфицирования;

9.2.4. заключительная дезинфекция;

9.2.5. эпидемиологическое расследование случая(ев) заноса или внутрибольничного инфицирования пациентов, персонала или лиц по уходу за больными сальмонеллезом с выявлением факторов и путей передачи возбудителя инфекции; анализ информации, принятие административных решений.

9.3. При групповой заболеваемости острой кишечной инфекцией в одном или нескольких отделениях медицинской организации:

9.3.1. проводят изоляцию заболевших в инфекционное отделение;

9.3.2. прекращают прием пациентов в отделение(я), где зарегистрирована групповая заболеваемость, и проводят медицинское наблюдение за контактными в течение 7 дней от момента изоляции последнего заболевшего;

9.3.3. проводят лабораторное обследование персонала (контактных - по решению специалиста, отвечающего за проведение эпидемиологического расследования) для определения источника инфекции;

9.3.4. проводят экстренную профилактику;

9.3.5. запрещают перемещения пациентов из палаты в палату, а также сокращения числа пациентов за счет ранней выписки с учетом общего состояния больных;

9.3.6. закрытие отделения(ий) проводят по предписанию органа, осуществляющего федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

9.4. Открытие отделения(ий) проводится после проведения комплекса противоэпидемических мероприятий и завершения медицинского наблюдения за контактными лицами.

Х. Профилактические мероприятия.

10.1. Органы, уполномоченные проводить федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, осуществляют контроль за соблюдением требований санитарного законодательства Российской Федерации, направленных на предупреждение контаминации возбудителями острой кишечной инфекции:

- пищевых продуктов, как в процессе их хранения и производства, так и на всех этапах реализации населению, а также на предотвращение попадания возбудителей в готовые пищевые продукты и накопления в них микроорганизмов;

- питьевой воды;

- объектов коммунального хозяйства населенных мест;

- предметов быта и окружающей обстановки в организованных коллективах детей и взрослых, медицинских организациях и других.

10.2. Юридические лица и индивидуальные предприниматели обязаны выполнять требования санитарного законодательства Российской Федерации и осуществлять производственный контроль, в том числе с использованием лабораторных исследований.

10.3. Объектами производственного контроля в организациях и у индивидуальных предпринимателей являются сырье, продукты и объекты окружающей среды, которые могут быть контаминированы возбудителями острой кишечной инфекции.

10.4. Программа производственного контроля составляется юридическим лицом, индивидуальным предпринимателем и утверждается руководителем организации либо уполномоченными лицами.

10.5. В профилактических целях проводятся клинико-лабораторные обследования и ограничительные меры среди отдельных групп населения.

10.6. Однократному лабораторному обследованию, доступными методиками подвергаются лица, поступающие на работу в:

- A06.2 Амебный недизентерийный колит
- A06.3 Амебома кишечника
- A06.4 Амебный абсцесс печени
- A06.5 Амебный абсцесс легкого (J99.8*)
- A06.6 Амебный абсцесс головного мозга (G07*)
- A06.7 Кожный амебиаз
- A06.8 Амебная инфекция другой локализации
- A06.8 Амебиаз неуточненный
- A07 Другие протозойные кишечные болезни
- A07.0 Балантидиаз
- A07.1 Жиардиаз (лямблиоз)
- A07.2 Криптоспоридиоз
- A07.3 Изоспороз
- A07.8 Другие уточненные протозойные кишечные болезни
- A07.9 Протозойная кишечная болезнь неуточненная
- A08 Вирусные и другие уточненные кишечные инфекции
- A08.0 Ротавирусный энтерит
- A08.1 Острая гастроэнтеропатия, вызванная возбудителем Норволк
- A08.2 Аденовирусный энтерит
- A08.3 Другие вирусные энтериты
- A08.4 Вирусная кишечная инфекция неуточненная
- A08.5 Другие уточненные кишечные инфекции
- A08 Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения

Нозологические формы с кодами МКБ-10,
клиника которых может проявляться диарейным синдромом

A00-A09 Блок (A00-A09) - Кишечные инфекции

A00 Холера

A00.0 Холера, вызванная вибрионом 01, биовар cholerae

A00.1 Холера, вызванная вибрионом 01, биовар eltor

A00.2 Холера неуточненная

A01 Тиф и паратиф

A01.0 Брюшной тиф

A01.1 Паратиф А

A01.2 Паратиф В

A01.3 Паратиф С

A01.4 Паратиф неуточненный

A02 Другие сальмонеллезные инфекции

A02.0 Сальмонеллезный энтерит

A02.1 Сальмонеллезная септицемия

A02.2 Локализованная сальмонеллезная инфекция

A02.8 Другая уточненная сальмонеллезная инфекция

A02.9 Сальмонеллезная инфекция неуточненная

A03 Шигеллез

A03.0 Шигеллез, вызванный *Shigella dysenteriae*

A03.1 Шигеллез, вызванный *Shigella flexneri*

A03.2 Шигеллез, вызванный *Shigella boydii*

A03.3 Шигеллез, вызванный *Shigella sonnei*

A03.8 Другой шигеллез

A03.9 Шигеллез неуточненный

A04 Другие бактериальные кишечные инфекции

A04.0 Энтеропатогенная инфекция, вызванная *Escherichia coli*

A04.1 Энтеротоксигенная инфекция, вызванная *Escherichia coli*

A04.2 Энтероинвазивная инфекция, вызванная *Escherichia coli*

A04.3 Энтерогеморрагическая инфекция, вызванная *Escherichia coli*

A04.4 Другие кишечные инфекции, вызванные *Escherichia coli*

A04.5 Энтерит, вызванный *Campylobacter*

A04.6 Энтерит, вызванный *Yersinia enterocolitica*

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

A04.8 Другие уточненные бактериальные кишечные инфекции

A04.9 Бактериальная кишечная инфекция неуточненная

A05 Другие бактериальные пищевые отравления

A05.0 Стафилококковое пищевое отравление

A05.1 Ботулизм

A05.2 Пищевое отравление, вызванное *Clostridium perfringens* (*Clostridium welchii*)

A05.3 Пищевое отравление, вызванное *Vibrio parahaemolyticus*

A05.4 Пищевое отравление, вызванное *Bacillus cereus*

A05.8 Другие уточненные бактериальные пищевые отравления

A05.9 Бактериальное пищевое отравление неуточненное

A06 Амебиаз

A06.0 Острая амебная дизентерия

A06.1 Хронический кишечный амебиаз

*Дворниченко Виктория Владимировна
Китаева Елена Юрьевна
Зубков Роман Александрович
Зубкова Екатерина Викторовна
Панферова Елена Владимировна
Шелехов Алексей Владимирович
Расулов Родион Исмагилович
Пономаренко Дмитрий Михайлович*

Антибиотик-ассоциированные поражения кишечника в хирургии и онкологии

Учебное пособие

Корректор С.А. Матюшенко
Оператор электронной верстки О.Б. Борисова

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Arial. Бумага SvetoCopi.
Уч.-изд. л. 5,0. Тираж 200. Заказ 1/146.

Отпечатано в РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО.
664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, к. 302.
Тел.: (3952) 46-69-26. E-mail: rio@igmapo.ru