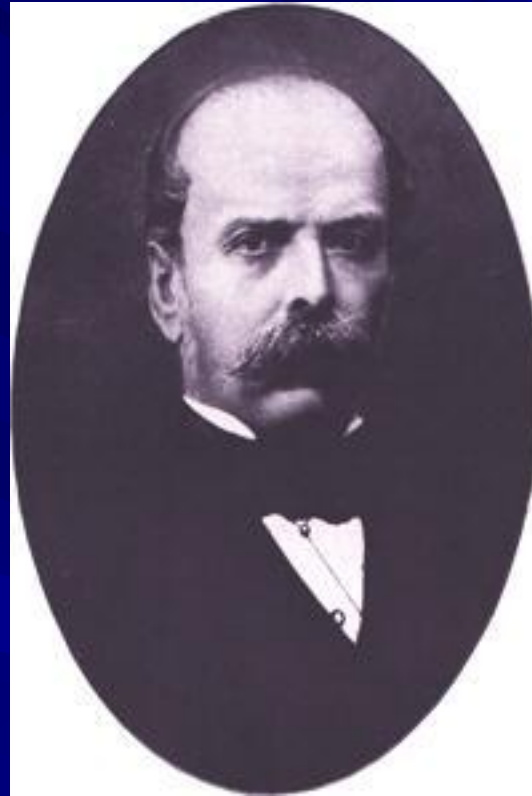


Клиника и лечение современной холеры



Казахский Национальный
Медицинский Университет

Цель

Познакомить слушателей с этиологией,
эпидемиологией,
патогенезом,
клиническими проявлениями,
диагностикой и
лечением холеры

Определение

Холера — является по сути полиэтиологичным заболеванием включающим как

- антропонозную инфекцию с эпидемическим распространением, так и**
- зоонозную природно-очаговую инфекцию,**
- характеризующихся желудочно-кишечными проявлениями разной степени выраженности и**
- оральным механизмом заражения**

Этиология

- Возбудитель холеры относится к
- виду **cholerae** роду **Vibrio**
- семейства **Vibrionaceae**
- отдела **Gracilicutes**, и
- представляет собой прямые или изогнутые палочки, обладающие высокой подвижностью (что обусловлено наличием жгутиков)

ЭТИОЛОГИЯ



Вибрион крупным планом

**Vibrio cholerae под
электронным микроскопом**



ЭТИОЛОГИЯ

- Вибрионы широко распространены в пресных, и солёных водоёмах, особенно в эстуариях рек, где они покрывают дно, растительность и колонизируют организмы водных ЖИВОТНЫХ.
- ***V. cholerae*** патогенны не только для человека, но и водных беспозвоночных и позвоночных животных, включая рыб и ПТИЦ.

Этиология

- Возбудитель холеры является одним из наиболее лабильным возбудителей
- За неполные 100 лет ведущий вариант возбудителя обуславливающий эпидемическое распространение холеры менялся по крайней мере 3 раза

Этиология. История

- В 1883 г. в Индии была открыта знаменитая «запятая Коха» (*Vibrio cholerae classica* или *asiatica* – классическая или азиатская холера)
- Именно она, как считается, обусловила первые 6 пандемий и считалась возбудителем холеры

Этиология. История

- Но в 1939 г. возбудитель, выделенный супругами Готшлих из трупов мусульман-паломников, погибших от холероподобной инфекции на карантинной станции Эль-Тор в Египте (в 1906), вызвал эпидемическую вспышку на острове Сулавеси (Индонезия), а позднее был признан этиологическим агентом седьмой пандемии холеры (*Vibrio cholerae eltor* – холера Эльтор)

Этиология. История

- В начале 1993 г. появились сообщения о вспышках холеры в юго-восточной Азии, вызванных вибрионами ранее неизвестной серогруппы, обозначенных как серовар *Vibrio cholerae* 0139 (холера Бенгал)

Этиология. Современные представления Холерогенные варианты

Vibrio cholerae O1 (Classica)



Vibrio cholerae O1 (Eltor)



Vibrio cholerae non O1 (в частности O139 – Bengal)

Все эти штаммы холерогенны и антропогенны
и могут вызывать

- гиповолемическое течение и
- эпидемическое распространение

Этиология. Современные представления ахолерогенные варианты

Vibrio cholerae O1 (Eltor)



Vibrio cholerae non O1



**Эти штаммы ахолерогенны, зоонозные и
вызывают**

- нормоволемическое течение и
- спорадическое распространение

Этиология. Современные представления

- Холерогенные
- Эпидемическая холера
- Источник человек
- Ахолерогенные
- Sporадическая холера
- Источник животные околотоводного биоценоза
- Гиповолемическое течение
- Нормоволемическое течение
- Противоэпидемические мероприятия необходимы
- Противоэпидемические мероприятия не нужны

Патогенез холеры

- Холерные вибрионы попадают в желудочно-кишечный тракт человека через рот с водой, пищей или контактно-бытовым путем.
- Вероятность инфицирования и тяжесть заболевания находятся в прямой зависимости от количества попавших в желудочно-кишечный тракт микробных клеток, его состояния (барьерной функции желудка) и способности микробов продуцировать тот или иной тип токсина.

Патогенез холеры

- Холерные вибрионы, проникнув в тонкий кишечник, находят благоприятные условия для размножения и продукции токсинов.
- В зависимости от типа продуцируемого токсина и механизма его действия на клетки эпителия кишечника развиваются различные клинические проявления.

Холерный экзотоксин (холероген)

- Холерный экзотоксин (холероген) вызывает устойчивую активацию аденилатциклазной системы клетки с последующим накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к интенсивному выделению из клеток эпителия кишечника воды и ионов натрия с одномоментным нарушением процесса поступления ионов калия внутрь клетки.
- Отмечается дезорганизация апикальной части эпителия кишечника и стимуляция секреции кишечной слизи.

Гемолизины

- Гемолизин первого типа подтипа β относится к цитолизинам, обладающим детергеноподобным действием и оказывающим цитотоксическое действие на эпителиальные клетки кишечника, накопление жидкости в просвете.

Шигоподобный токсин

- Шигоподобный токсин повышает в клетках уровень цАМФ, играющего важную роль в процессе энтеросорбции, а также вызывает развитие кровянистых диарей.

Термостабильный токсин

- Термостабильный токсин вызывает повышение в клетках уровня циклического гуанизинмонофосфата.

Фактор, аккумулирующий жидкость

- Фактор, аккумулирующий жидкость (FAF) вызывает накопление жидкости в илеальной петле экспериментальных животных, цитотоксичен, обуславливает лизис коллагена, геморрагии.

Эндоотоксин (липополисахарид)

- Эндоотоксин (липополисахарид) холерного вибриона действует не столько местно, сколько на весь организм, запуская серию каскадных реакций, вовлекающих иммунокомпетентные клетки, прежде всего нейтрофилы, систему комплемента, простагландины и лейкотриены, вызывающих интоксикацию, гепатолиенальный синдром, температурную реакцию, изменение числа лейкоцитов периферической крови.

Патогенез холеры

- Доказано, что продукция холерными вибрионами различных видов токсинов является ответственной за их способность вызывать диарею.
- Различные по механизму действия и способности вызывать диарею токсины обуславливают у людей не одинаковые по своему клиническому проявлению острые желудочно-кишечные расстройства, вызванные холерными вибрионами.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХОЛЕРЫ

- Клинически современная холера протекает в пяти вариантах

КЛАССИФИКАЦИЯ

- *1 Гиповодемическая форма.*
- *2 Нормоводемическая форма.*
- *3 Смешанная форма.*
- *4 Атоксическая форма.*
- *5 Субклиническая форма.*

Гиповолемическая форма.

- Начинается остро с появления частого жидкого поноса и, часто, рвоты: быстрым развитием обезвоживания 3-4 степени и гибелью больных, не получивших адекватной патогенетической (регидратационной) терапии.
- Клиническая диагностика подобного течения не вызывает значительных затруднений. Подобная форма холеры в настоящее время отмечается у 5-10% заболевших.

Гиповолемическое течение, обезвоживание 3-4 степени



Гиповолемическое течение, обезвоживание 4 степени



Нормоволевмическая форма.

- Начинается с кишечного синдрома, общей интоксикации. Появляются понос (чаще до 5, реже - до 10 раз в сутки), с примесью слизи, иногда зеленого цвета (типа “болотной тины”) и калового характера. Характерно появление боли в животе (в эпигастрии, вокруг пупка и по ходу толстого кишечника, могут развиваться тенезмы. При пальпации обнаруживается спазмированный толстый кишечник, чаще - сигмовидная кишка.

Нормоводемическая форма



Нормоволевмическая форма.

- Могут развиваться тошнота и рвота. Обезвоживание не превышает 2-й степени.
- Может увеличиваться печень (чаще у детей - болезненная при пальпации), редко - селезенка.
- Возможна температурная реакция (больше у детей), чаще развивается субфебрилитет, реже - лихорадка (выше 38°С), характерна ремитирующая температурная кривая.

Нормоволемическая форма.

- Характерны признаки кишечного эндотоксического синдрома - отсутствие аппетита, тошнота (рвота), общая слабость, потливость, ознобы, головная боль, реже - нарушения сознания (заторможенность, неадекватность или возбужденность).
- Могут развиваться тахикардия и гипотония, вплоть до инфекционно-токсического шока 1-2-3 степени.

Нормоволевмическая форма

- Ведущим синдромом является кишечный эндотоксический с умеренным обезвоживанием (т.е. - сочетание токсикоза с эксикозом). Тяжесть состояния определяется не обезвоживанием, а выраженностью интоксикации.
- Подобная форма в настоящее время фиксируется у 10% заболевших.

Смешанная форма

- В ходе болезни стул становится менее частым, менее водянистым, появляются примесь слизи и зелени, каловые массы; повышается температура тела, может увеличиваться печень, появляются боли в животе, даже тенезмы. При пальпации определяется болезненная и спазмированная сигмовидная кишка (и/или другие отделы толстого кишечника).
- Такая форма регистрируется у 10% заболевших.

Атоксическая форма

- Проявляется у 20% инфицированных, - - легким и - стертым течением инфекции.

Легкое течение холеры

- *Легким* условно считается такое течение, которое не сопровождается общими токсическими проявлениями. Вся болезнь заключается в нечастом жидком (или даже кашицеобразном) стуле до 3-5 раз в сутки в течение 3-5 дней.

Стертое течение холеры

- *Стертое течение* – одно- или двухдневное расстройство функции кишечника, которое может проявиться всего лишь однократным послаблением стула.

Субклиническая форма

- Такое состояние характеризуется отсутствием выраженных манифестных клинических проявлений болезни. Подобные больные выявляются лишь при проведении активных противоэпидемических мероприятий среди контактных с манифестными больными. Как правило, им выставляется диагноз бактерионосители (вибрионосители).
- До 50% инфицированных.

Определение случая холеры

- **Предположительный случай гиповолемической формы холеры:**
- больной тяжелым острым кишечным заболеванием, с частыми водянистыми испражнениями и/или рвотой, и минимум 4 из следующих признаков:
- Гипотония и/или гипертония,
- Эксикоз 3-4 степени
- Явления гиповолемического шока
- Олигурия/анурия
- Судороги
- Нитевидный пульс
- Осиплость голоса

Предположительный случай нормоволемической формы холеры

наличие острого кишечного заболевания, проявляющегося поносом (водянистым или нет) и интоксикацией, и минимум 4 из следующего:

- - бледность и/или акроцианоз кожи
- - эксикоз 1-2 степени
- - сухость языка
- - анорексия и/или повторная рвота
- - повышение температуры тела
- - боль в животе и/или вздутие живота
- - снижение тургора кожи,
- - белок в моче

И, как минимум одно из следующего:

- - наличие эпидемического сезона, определяемого соответствующим приказом региональных органов здравоохранения;
- - пребывание в неблагополучной (стране) местности где из объектов внешней среды выделяются холерные вибрионы;
- - контакт с аналогичным больным

Вероятный случай холеры

определяется при наличии предположительного случая и как минимум одно из следующего:

- - пребывания в течение 5 дней до заболевания в регионе (стране) неблагополучной по холере;
- - наличие контакта с аналогичным больным

Или

- - положительный предварительный тест наличия у больного холерного вибриона без идентификации по O антигену или изучения холерогенности (гемолиза)
- - родо- или видо-специфический серологический тест без или с определением O принадлежности

При наличии в анамнезе факта пребывания в стране неблагополучной по холере или контакта с аналогичным больным, заболевание трактуется как «вероятный случай холеры эпидемической»; при отсутствии такого факта – как «вероятный случай холеры неэпидемической»

Подтвержденный случай холеры

- устанавливается при наличии одного из подтверждающих тестов с идентификация холерного вибриона до вида, серотипа и биовара, изучение холерогенности выделенного штамма.

Лабораторно-этиологическая диагностика холеры

- Микроскопический метод
- Люминесцентная микроскопия
- Серологический метод
- Иммуноферментный анализ
- Полимеразная цепная реакция
- Бактериологический метод

диагноз холеры

- Полный клинический диагноз холеры должен отражать:
- характеристику выделенного вибриона,
- клиническую форму,
- тяжесть течения,
- наличие и степень обезвоживания (эксикоза),
- наличие и степень интоксикации,
- осложнения основного процесса
 - шок (гиповолемический или инфекционно-токсический), его степень,
 - ДВС и его степень, а также
 - осложнения шока (острая почечная недостаточность, отек легких и т.п.).

Лечение холеры

- Лечение холеры в соответствии с основными клинико-патогенетическими её проявлениями состоит из трех основных частей (ступеней):
 - патогенетическое,
 - этиотропное и
 - противошоковое.
- Тактика, соотношение и последовательность терапии отличаются в зависимости от формы течения болезни её тяжести и фазы, а также наличия и выраженности осложнений.

Лечение холеры

- При гиповолемической экзотоксической форме холеры
- **терапией 1 степени является патогенетическое, регидратационное лечение.**

Патогенетическое, регидратационное лечение

- Проводится сбалансированными солевыми растворами, объем вводимой жидкости рассчитывается исходя из потерь жидкости
 - методом прямого измерения массы тела,
 - исследования плотности плазмы,
 - сгущения крови, а также
 - контроля за ионами крови (прежде всего натрия, калия и бикарбоната).

Степени обезвоживания

- 1 степень – 1-3% от массы тела
- 2 степень – 4-6% от массы тела
- 3 степень – 7-9% от массы тела
- 4 степень – 10 и более от массы тела

Патогенетическое, регидратационное лечение

- Регидратационная терапия при тяжелом гиповолемическом течении холеры является экстренным реанимационным мероприятием и должна закончиться в течение 1-2 часов.

Патогенетическое, регидратационное лечение

- Большое значение имеет готовность медицинских учреждений (инфекционных отделений и больниц) к немедленному её началу, для чего в наличии должны быть системы для внутривенной инфузии, минимальный неснижаемый запас готовых растворов для внутривенного введения, запас солей для приготовления жидкостей, а также возможность больничных или районных аптек приготовить эти растворы.

Солевые растворы, для лечения холеры

- Можно разделить на:
- несбалансированные,
- **недостаточно сбалансированные,**
- **и сбалансированные.**
- Для лечения рекомендуется применять растворы только двух последних групп

Несбалансированные растворы

	Хлористый натрий	Хлористый калий	Бикарбонат натрия	Ацетат натрия
Дисоль	6,0	-	2,0	-
Ацесоль	5,0	1,0	-	2,0

**Применение
несбалансированных
растворов, -
задержка мочи,
отеки,
гипертензия**



Недостаточно сбалансированный раствор

	Хлористый натрий	Хлористый калий	Бикарбонат натрия	Ацетат
Трисоль	5,0	1,0	4,0	-

Раствор *трисоль* имеет некоторый избыток и недостаток калия, поэтому при введении его в больших дозах (более 3 литров в сутки) необходима дополнительная коррекция ионного состава плазмы.

Другие названия – раствор Филипса № 1 или
раствор 5 : 4 : 1

Сбалансированные растворы

	Хлористый натрий	Хлористый калий	Бикарбонат натрия	натрия	Ацетат
Хлосоль	4,75	1,5	-		3,6
Квартасоль	4,75	1,5	1,0	2,6	
Карбосоль	4,75	1,5	3,6	-	

Здесь изменено соотношение 5 : 4,75 : 1,5 по сравнению с раствором Филипса

Солевые растворы, для внутривенного введения

- *Указанное количество солей растворяют в 1 литре бидистиллированной апиrogenной воды.*
- *Для лечения тяжелых шоковых (как и инфекционно-токсического) состояний предпочтительнее применять растворы, содержащие большее количество бикарбоната.*
- *Именно с этой целью рекомендуется хорошо сбалансированный, содержащий достаточно бикарбоната раствора карбосоль.*

Этиотропное лечение

- **2 ступенью** терапии гиповолемического течения холеры является **этиотропное лечение**. Запоздывание этиотропной терапии, её неадекватность закономерно приводят к затягиванию инфекционного процесса, переходу его в эндотоксическую фазу, длительному волнообразному течению и развитию осложнений.

Этиотропное лечение

- Этиотропная терапия должна начинаться возможно более рано, проводиться эффективными в отношении вибрионов, обусловивших данное заболевание (вспышку), антибактериальными препаратами.

Этиотропное лечение

- Учитывая, что больные гиповолемическим течением холеры поступают в стационар в состоянии обезвоживания, зачастую гиповолемического шока, со рвотой и нарушениями микроциркуляции - таким больным этиотропная терапия должна начинаться с внутривенного введения эффективных препаратов (вместе с введением солевых растворов).

Этиотропное лечение

- По мере восстановления микроциркуляции и при возможности приема антибиотиков через рот можно переходить на введение препаратов внутрь.
- Минимальный неснижаемый запас антибактериальных средств для лечения холеры должен включать в себя как таблетированные препараты, так и средства для парентерального введения

Препараты для внутривенного введения

Показания:

- **Состояние шока 3-4 степени, нарушение микроциркуляции.**
- **Внутривенное введение продолжается 1-3 дня**

Фторхинолоны для внутривенного введения

- Ципрофлоксацин (цифлоксинал, ципробай, ципринол, ципролет, цифран и др.) – по 200 мг x 2 р. в сутки

Фторхинолоны для внутривенного введения

- Пефлоксацин (пефлацин, перти и др.) - 400 мг x 2 р. в сутки
- Флероксацин (абактал и др.) - 80 мг x 2-3 р. в сутки
- Офлоксацин (заноцин и др.) - 200 мг x 2 р. в сутки

Цефалоспорины для внутривенного введения

- Цефтриаксон (роцефин, лонгацеф, лендацин, бетаспоринон, ифидроцеф и др.) - 1-2 гр. 1-2 раза в сутки
- Цефтизоксим (эпоцелин) - 0,5-2,0 г x 2-4 раз в сутки
- Цефотаксим (кетоцеф, зинацеф, зиннат и др.) - 0,75 г x 3 р. в сутки
- Цефтазидим (фортум и др.) - 0,5-1,0 г x 2 р. в сутки

Цефалоспорины для внутривенного введения

- Цефазолин (цефамезин, рефлин, атралцеф, кефзол и др.) - 1,0 х 2-3 р. в сутки
- Цефалотин - 1,0 х 4 р. в сутки

Аминогликозиды для внутривенного введения

- Нетилмицин (нетромицин и др.) - 50 мг х 2-3 р. в сутки
- Амикацин (амикозит, амикин и др.) - 250 мг х 2-3 р. в сутки

Пенициллины для внутривенного введения

- Азлоциллин (секуропен и др.) - 1-2 гр. х 3 р. в сутки
- Карбенициллин - 1,0 х 2-3 р. в сутки

Другие препараты для внутривенного введения

- Доксициклин* - 100 мг x 2 р. в сутки
- Левомецетин (хлорамфеникол)* - 500 мг x 3 р. в сутки,
- - *при получении результатов чувствительности выделенных штаммов

Препараты для применения через рот

Показания:

- состояние нормальной микроциркуляции,
- отсутствие рвоты

Фторхинолоны для применения через рот

- Ципрофлоксацин (цифлоксинал, ципробай, ципринол, ципролет, цифран и др.) – по 500 мг x 2 р. в сутки

Фторхинолоны для применения через рот

- Пефлоксацин (пефлацин, перти и др.) – 400 мг x 2 р. в сутки
- Флероксацин (хинодис) - 400 мг 1 раз в сутки
- Офлоксацин (заноцин и др.) - 200 мг x 2 р. в сутки
- Норфлоксацин (норилет, норбактин и др.) - 400 мг x 2 р. в сутки
- Ломефлоксацин (ломадей и др.) - 400 мг x 1 р. в сутки

Другие препараты для применения через рот

- Цефаклор – 500 мг x 3 р. в сутки
- Цефалексин* - 0,25-0,5 г x 4 р. в сутки
- Доксициклин* - 100 мг x 1-2 р. в сутки
- Левомецетин* - 0,5 г x 3 р. в сутки
- - * Препараты разных фирм обладают различной эффективностью.
- - * Различные штаммы обладают разной чувствительностью

Этиотропное лечение холеры

- Лечение через рот продолжается:
 - - при атоксических вариантах течения - минимум 3 суток;
 - - при токсических - минимум 5 суток.

Этиотропное лечение холеры

- Устойчивость современных штаммов холерного вибриона является относительной.
- Эта устойчивость не является чем-то незыблемым, и может меняться, как у штаммов, выделенных в разных регионах (или завезенных из них), так и, в определенной степени, в течение одной вспышки или даже в течение одного инфекционного процесса.

Этиотропное лечение холеры

- Поэтому важной задачей является постоянный контроль (мониторинг) за:
 - а) чувствительностью циркулирующих штаммов возбудителя холеры;
 - б) эффективностью антибактериальных препаратов, поступающих на фармакологический рынок республики.

Этиотропное лечение холеры

- При *нормоволемическом атоксическом* течении холеры этиотропная терапия является практически единственным компонентом терапии. Лечение проводится таблетированными препаратами через рот. Курс лечения составляет 3-5 дней

Этиотропное лечение холеры

- При *субклиническом* течении холеры проводится этиотропная терапия эффективными препаратами курсом в течение 3 дней.

Профилактическое лечение

- *Назначается* контактным с больными холерой, а также в определенных ситуациях
- по решению чрезвычайной противоэпидемической комиссии
 - для профилактики ввоза холеры в Казахстан лицам, прибывающим из неблагополучных регионов и (или)
 - в условиях неконтролируемого эпидемического распространения холеры строго ограниченному контингенту населения.

Профилактическое лечение

- Проводится эффективными препаратами с учетом индивидуальных противопоказаний, но также курсом - в течение 3 дней, таблетированными препаратами через рот.
- Предпочтение при этом отдается фторхинолонам (препаратом выбора является ципрофлоксацин).

