

Холера

Холера

- **Острое инфекционное заболевание из группы особо опасных инфекций с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое холерным вибрионом и характеризующееся в типичных случаях явлениями диареи и рвоты, быстро приводящими к дегидратации и развитию гиповолемического шока**

История

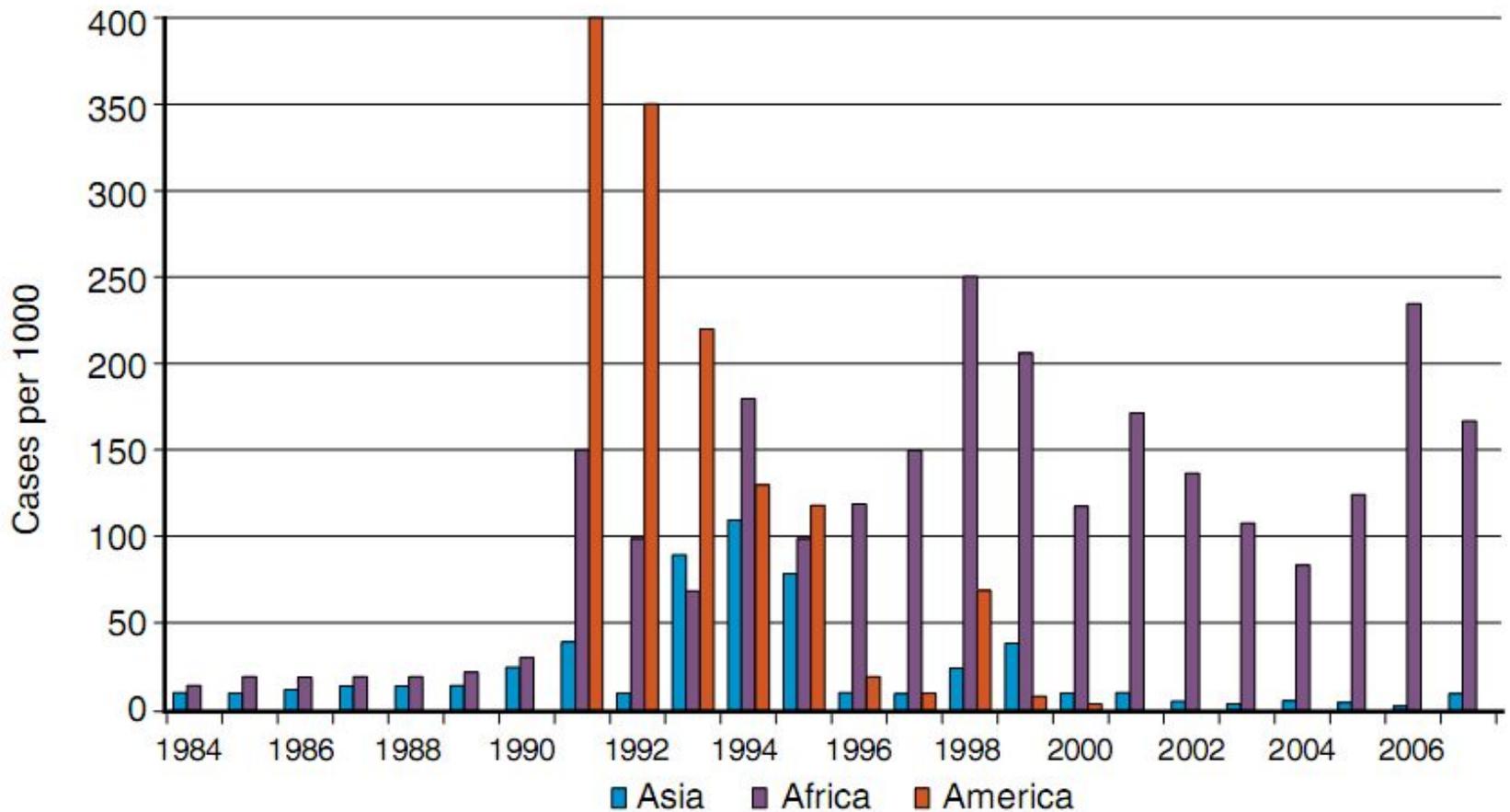
- Холероподобные заболевания в Европе были описаны еще Гиппократом
- Первичным местом возникновения ее очагов является Индия
- До 1817 г холера была эндемической болезнью для стран Юго-Восточной Азии (в районах Ганга и Брахмапутры)
- С 1817 г. по 1923 г. наблюдался выход холеры за пределы эндемичных очагов с развитием **шести** пандемий, вызванных *V.cholerae* 01 биотип *classica*

- В 1906 г Ф. Готшлихт на карантинной станции Эль-Тор (на Синае) выделил еще один биотип вибрионов – *V. cholerae* 01 El Tor
- до 1961 года данный биотип вызывал лишь спорадические заболевания, с 1961 года он признан ВОЗ как возбудитель, способный вызвать пандемию
- **Холера Эль-Тор** по существу беспрепятственно распространилась в мире, периодически появляясь в самых неожиданных местах – мы живем в период **7 - ой пандемии**

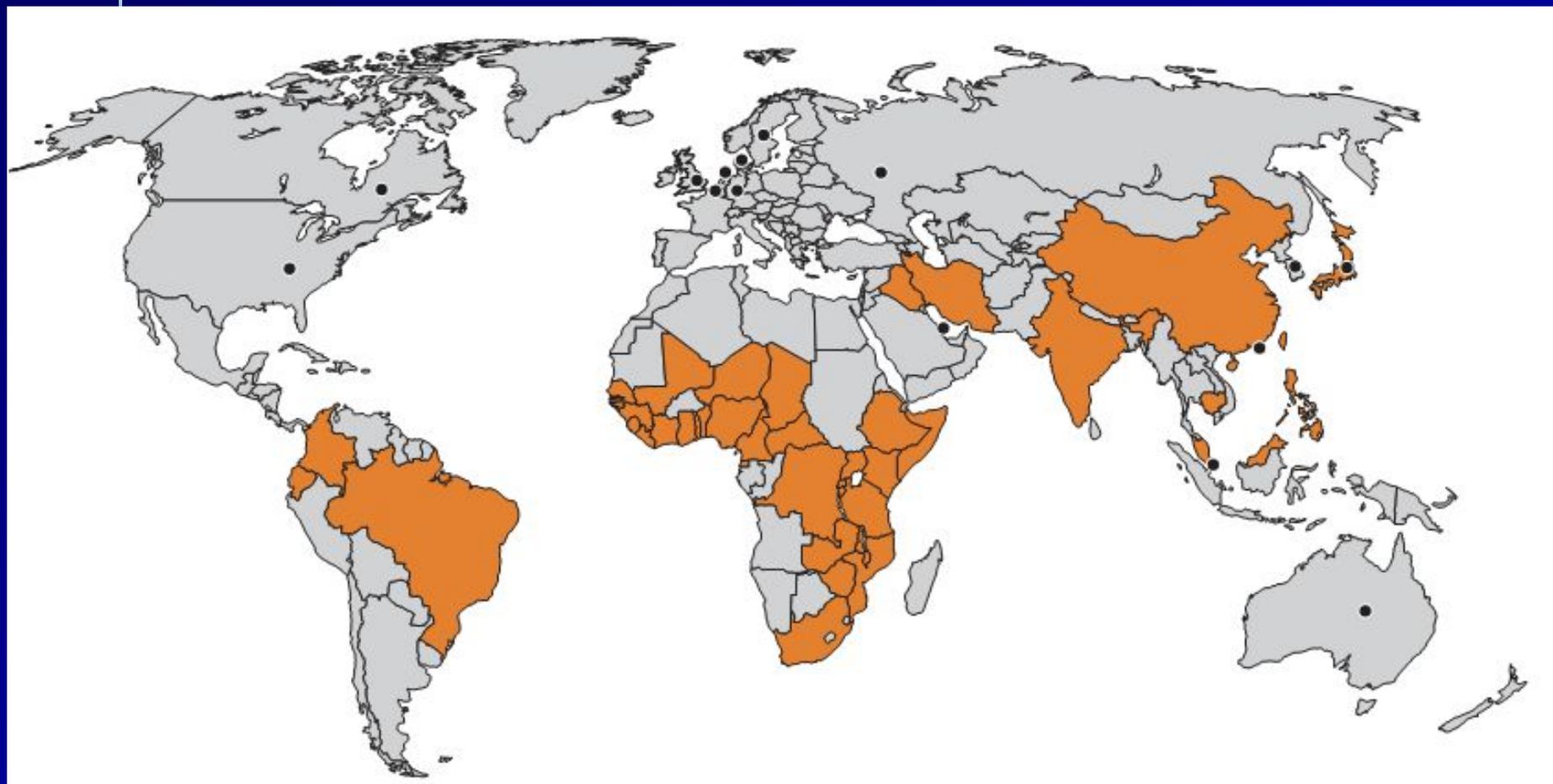
8 пандемия холеры?

- 1992 год, эпидемия холеры на юге Индии и в Бангладеш
- Возбудитель – новый серотип *V. cholerae* O139 (Bengal) (не O1!)
- Клиника и эпидемиология не отличалась от *V. cholerae* O1
- *V. cholerae* O139 (Bengal) признан причиной эндемичной холеры на фоне седьмой пандемии *V. cholerae* O1 El Tor (Бангладеш и Индия)

**Случаи холеры по данным ВОЗ с 1984 по 2007 год.
Значительное увеличение заболеваемости с 1990 года
обусловлено *V. cholerae* O1 в Америке и Африке и
появлением *V.cholerae* O139 в Азии.**



Распространение холеры в 2004 году (точками показаны завозные случаи)



ЭТИОЛОГИЯ

семейство *Vibrionaceae*, род *Vibrio*



- грамотрицательные изогнутые палочки
- полярно расположенный жгутик
- подвижны
- соматический О-АГ, жгутиковый Н-АГ

ЭТИОЛОГИЯ

- **ХОЛЕРУ ВЫЗЫВАЮТ** только представители вида *V. cholerae* (не инвазивные, поражают тонкий кишечник, секреторная диарея)
- Другие виды также представляют медицинский интерес (*V. parahaemolyticus* вызывает инвазивную диарею, поражает толстый кишечник)



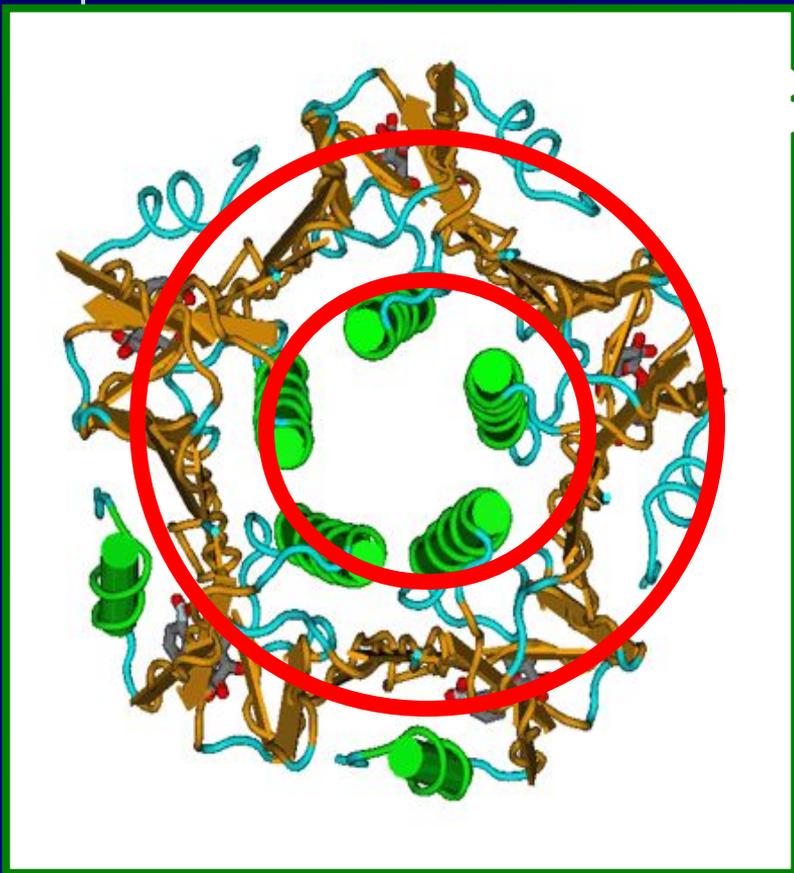
Серотипы Огава (О-антигенная фракция В),
 Инаба (О-антигенная фракция С),
 Гикошима (О-антигенные фракции В и С)

Н-АГ – общий для всех серотипов (поэтому в серологической диагностике бесполезен)

Факторы патогенности *V. cholerae*

- **холероген (экзоэнттеротоксин)** – термолабильный белок, отвечающий за клинику холеры
- **эндотоксин (липополисахарид)**
- **факторы адгезии – токсин-корегулируемые пили (TCP)**
- **разнообразные протеазы – позволяют преодолеть желеобразный слизистый слой, покрывающий эпителий тонкой кишки**
- **система quorum-sensing**

Холероген – термолабильный ЭКЗОЭНТЕРОТОКСИН

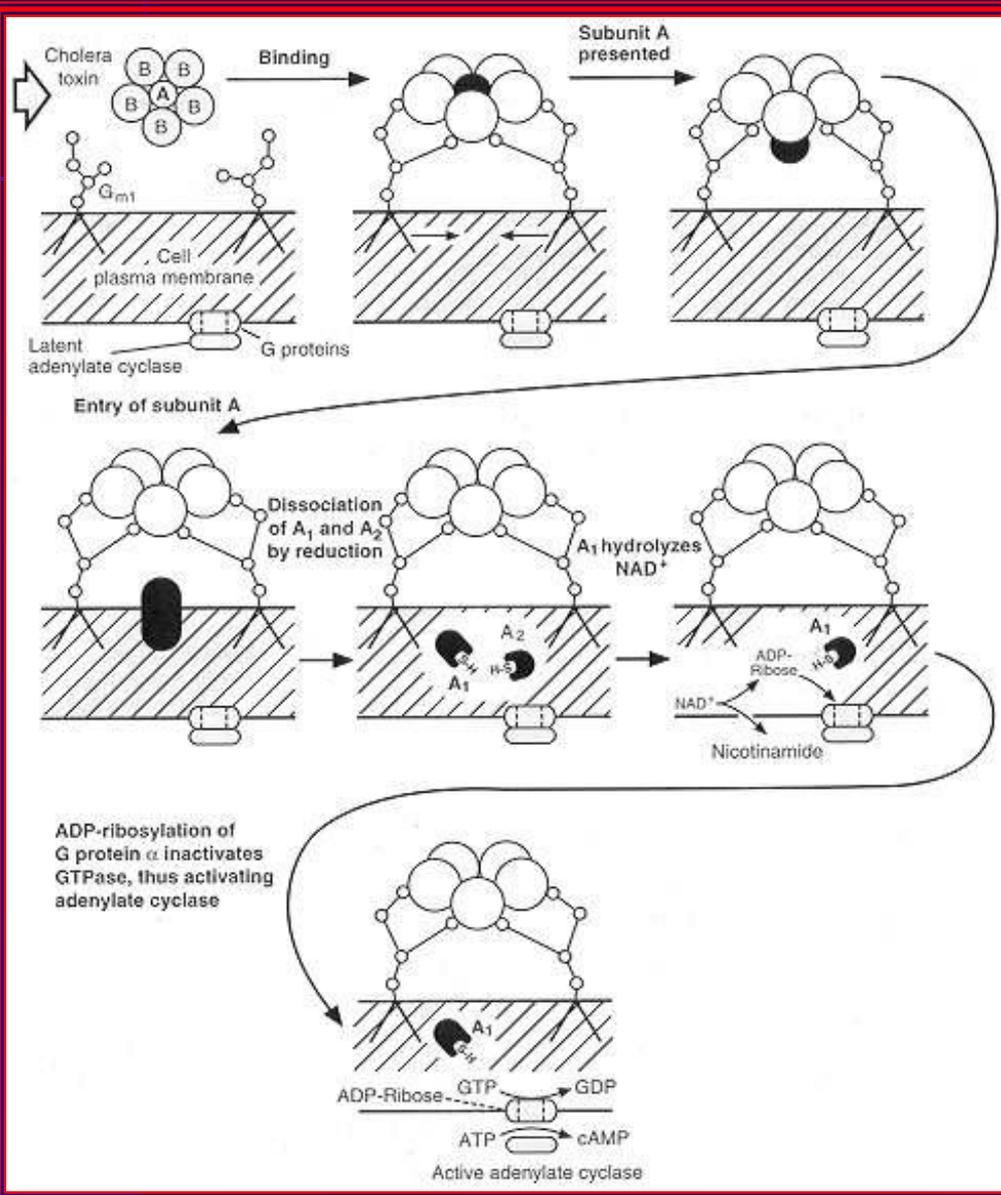


- **типичный бинарный ТОКСИН**
- **субъединица В, связывается с рецепторами эпителиальных клеток тонкой кишки (и только!)**
- **тяжелая субъединица А активируют аденилатциклазу**

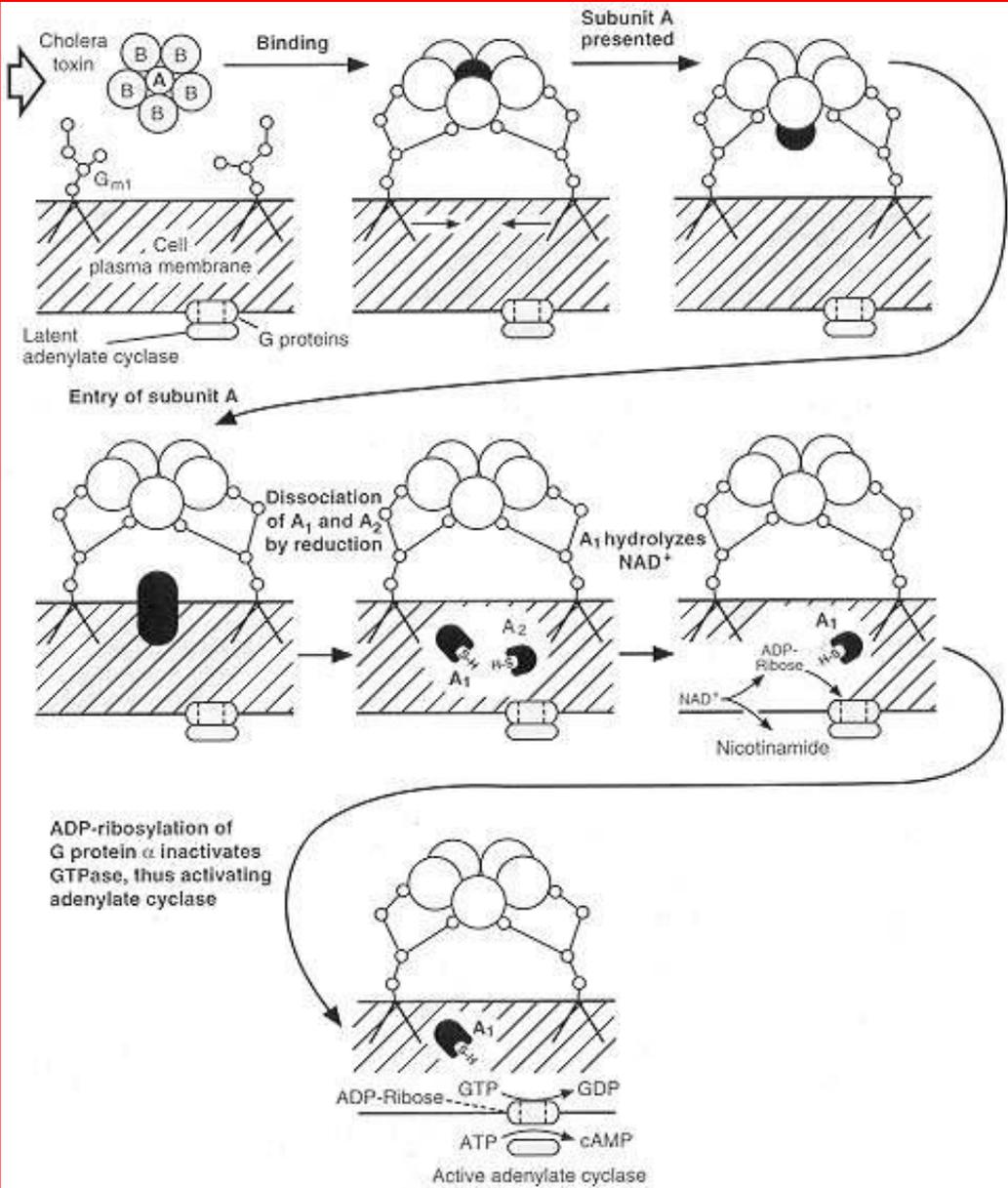
Патогенез

- **В желудок**
 - Если с водой, инфицирующая доза 10^3 - 10^6 вибрионов
 - Если с пищей, то 10^2 - 10^4 вибрионов
- **Кислая среда губительна для холерного вибриона!**
- **В слизистый гель, покрывающий энтероциты**
- **Адгезия и колонизация энтероцитов и просвета тонкой кишки (неспецифическая и за счет адгезинов)**
- **Выделение холерогена**

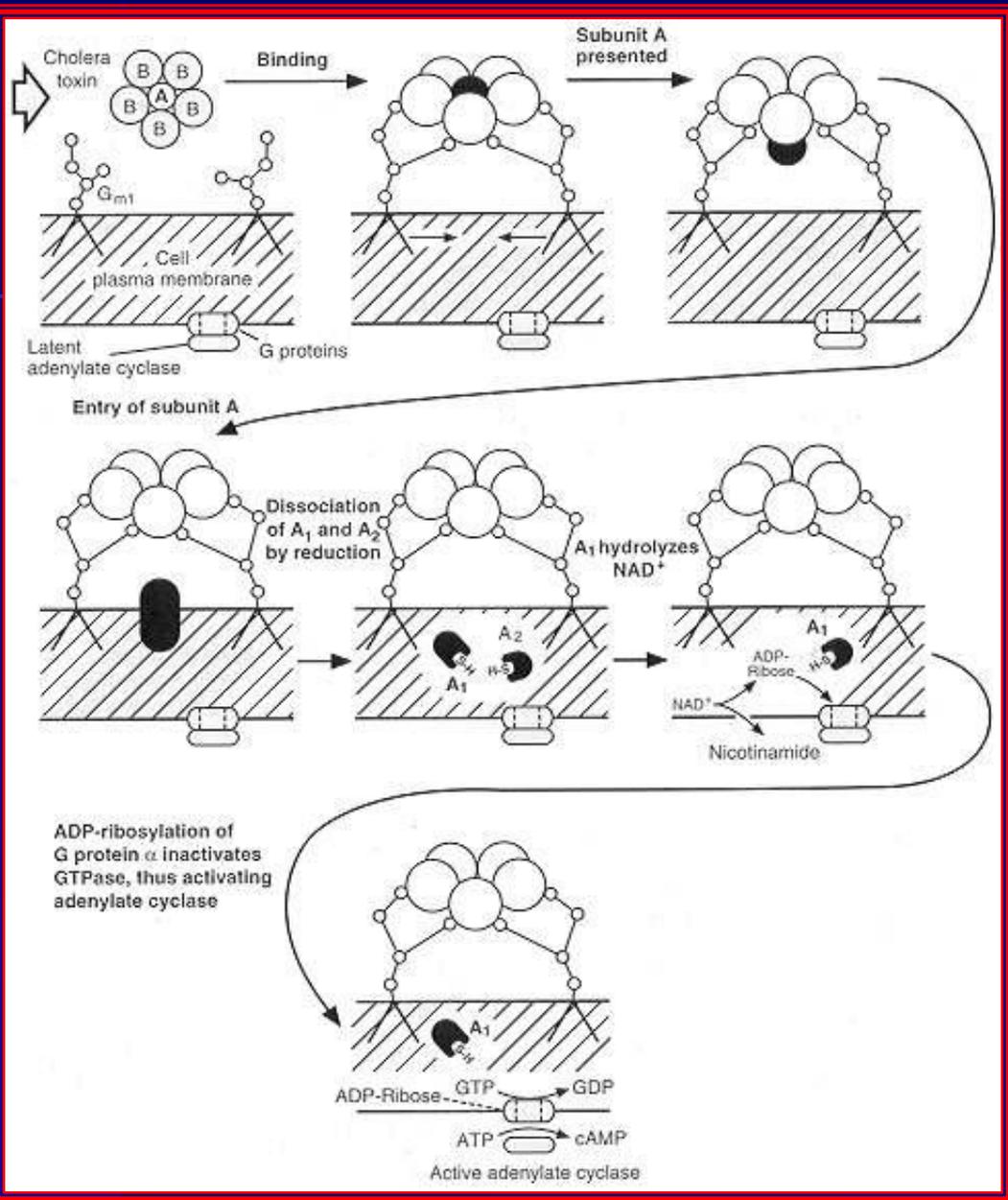
Патогенез



- Субъединицы В ответственные за связывание с ганглиозидными рецепторами (GM1) на поверхности энтероцитов
- Связывание холерного токсина с рецепторами на эпителиальных клетках происходит чрезвычайно быстро (через 1-3 мин)



- После прикрепления субъединица А проходит внутрь эпителиальной клетки, где происходит высвобождение фрагмента А1
- А1 энзиматически расщепляет НАД и передает его АДФ-рибозную половину на регуляторный протеин аденилатциклазного комплекса, находящегося на внутренней стороне мембраны эпителиоцита



- Происходит активация аденилатциклазы, приводящая к повышению содержания цАМФ - одного из внутриклеточных стимуляторов кишечной секреции
- цАМФ блокирует всасывание натрия и хлоридов, способствует секреции хлоридов и воды
- Результат – водянистая диарея с изотонической концентрацией электролитов (как плазма крови), регургитационная рвота

Патогенез

- Потеря жидкости до 1 л в течение часа
- Уменьшение объема плазмы со снижением количества циркулирующей крови и ее сгущением
- Перемещение жидкости из интерстициального во внутрисосудистое пространство, которое не может компенсировать продолжающихся потерь жидкой безбелковой части крови
- У ранее здорового человека гипотензия может наступить уже через час от начала симптомов
- Без помощи – смерть возможна через 2-3 часа

Патогенез



- Нет данных о том, что токсин у человека поражает какие-либо другие органы, кроме тонкой кишки
- В тонком кишечнике нет воспаления, мало нейтрофилов в испражнениях

Эпидемиология

- **природный резервуар микроорганизма неизвестен (долгое время им считался человек, но некоторые данные показывают, что это водная окружающая среда)**
- **антропоноз**
 - испражнения
 - рвотные массы
 - моча (примерно у 5% больных)

4 источника, эпидемиологическое значение которых различно:

- больные с выраженной формой холеры в остром периоде заболевания
- лица, находящиеся в периоде выздоровления после перенесенной холеры, т.е. реконвалесценты
- лица со стертыми формами холеры
- здоровые вибрионовыделители, т.е. заразившиеся, но не заболевшие холерой лица

Эпидемиология



Восприимчивость населения – всеобщая.
Иммунитет непродолжительный (до 1 года),
типо-, видоспецифический

- Механизм заражения фекально-оральный
- Ведущий путь передачи возбудителей - водный
- Реже - контактно-бытовой, пищевой

Патологическая анатомия

- Изменения слизистых желудка и кишечника на 2-5 дни болезни:
 - набухание базальной мембраны слизистой и эндотелия капилляров
 - признаки гиперсекреции покровного эпителия, бокаловидных клеток тонкой кишки с сохранением их структуры
- На аутопсии погибших от гиповолемического шока:
 - резкое обезвоживание всех тканей, сгущение крови
 - серозные оболочки полнокровны с точечными кровоизлияниями
 - в паренхиматозных органах – дистрофические изменения

Клиника

- Основная масса случаев легкие
- Смерть наступает из-за дегидратации
- Если мы подготовлены к возможной холере, летальность < 1%
- Если мы не подготовлены, летальность более 50 % (поэтому это заболевание и относится к **особо опасным и карантинным инфекциям**)

Клиника

- **Инкубационный период от нескольких часов до 5 сут (чаще 2—3 дня)**
- **Начинается остро (ночью или утром), без лихорадки и продромальных явлений**
- **Внезапный позыв на дефекацию и отхождение кашицеобразных или, с самого начала, водянистых испражнений**

Клиника



- **Испражнения имеют вид «рисового отвара»:**
полупрозрачные, мутновато-белой окраски, иногда с плавающими хлопьями серого цвета, без запаха или с запахом пресной воды
- **Нет лихорадки!**
- **Нет болей в животе**
- **Рвота появляется после диареи**

Клиника



- Жажда становится мучительной
- Язык сухой с «меловым налетом»
- Кожа и слизистые оболочки бледнеют
- Тургор кожи снижается
- Олигурия, анурия

Клиника



- Судороги икроножных мышц, кистей, стоп, жевательных мышц
- Охриплость голоса
- Умеренная тахикардия
- Гипотензия

Клиника



- Черты лица заостряются
- Синюшность вокруг глаз (симптом «темных очков»)
- Глазные яблоки глубоко западают, повернуты кверху (симптом «заходящего солнца»)

Клиника



- Усиливается мышечный рельеф тела

Клиника



- **Заостряются черты лица, западают глаза, усиливается сухость слизистых оболочек и кожи, она на кистях сморщивается («руки прачки»)**

Клиника



■ **Кожные покровы холодные на ощупь, легко собираются в складки и длительное время (иногда в течение часа) не расправляются («холерная складка»).**

Клиника



- **Эластичность кожи является малопоказательным признаком для оценки пациентов с сильным истощением или наоборот, опухших от голода, а также очень полных**

Клиника



- На лице больного выражены страдание, мольба о помощи - *facies cholerae*

Клиника

- Потери жидкости в течение 24 часов могут достигнуть 250 мл/кг массы тела пациента



Лабораторные данные



- **Относительная плотность плазмы повышается до 1,030-1,035**
- **Индекс гематокрита 0,55-0,65**
- **Метаболический ацидоз**
- **Гипокалиемия**
- **Гипохлоремия**
- **Компенсаторная гипернатриемия**
- **Возможна азотемия**

Диагностика

- **Диагноз основывается на совокупности анамнестических, эпидемиологических, клинических и лабораторных данных**
- **Диагноз первого случая холеры представляет сложную, ответственную задачу и требует четкого обоснования**

Подозрение на холеру может быть:

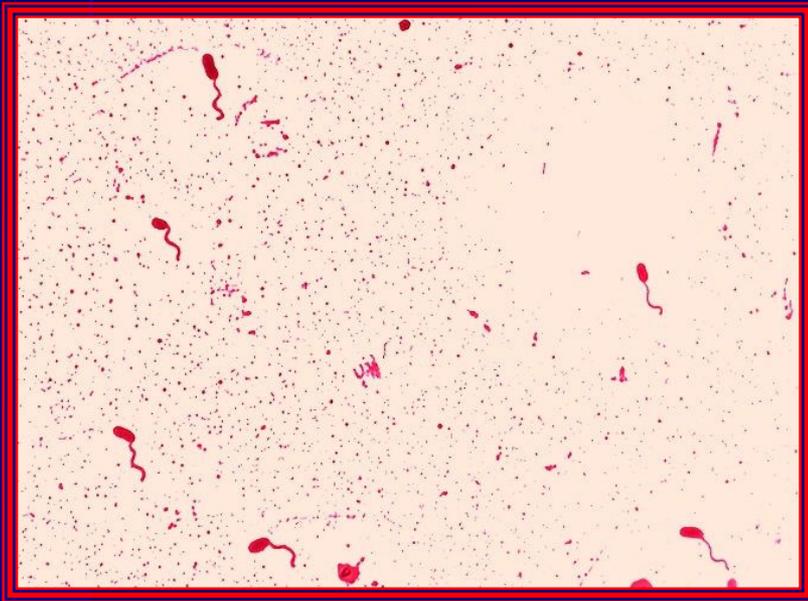
- **в неэндемичных по холере областях при развитии у пациента старше 5 лет тяжелой дегидратации или смерти от острой водянистой диареи**
- **в эндемичных по холере областях или эпидемии холеры в данной области при развитии у пациента старше 5 лет острой водянистой диареи**

Диагностика

- **Случай холеры**
подтверждается только после
получения культуры *Vibrio*
cholerae 01 или 0139 из
испражнений больного с
диареей

Диагностика

Бактериологический метод



- испражнения
- рвотные массы
- дуоденальное содержимое
- предметы, загрязненные этими "субстратами"
- трупный материал

Диагностика

- **Положительный ответ можно получить через 18 - 48 часов**
- **Отрицательный - через 24 - 48 часов**

Диагностика

- **Экспресс-диагностика**
 - люминесцентно-серологический метод
 - метод иммобилизации вибрионов
- **при клиническом подозрении на холеру через 15 мин - 2 часа можно обнаружить возбудителя в исследуемом материале, провести ускоренную идентификацию**
- **ориентировочные методы**
- **результаты должны подтверждаться выделением возбудителя**

Диагностика

- Серологические методы диагностики - для ретроспективного диагноза у переболевших
- определении агглютининов, гемагглютининов, вибриоцидных антител в сыворотке крови
- исследуют парные сыворотки с интервалом 7 - 10 дней

Лечение



В очаге холеры для своевременной госпитализации, диагностики, лечения больных и вибрионосителей в экстренном плане разворачивается холерный провизорный стационар и изолятор, в которых должен соблюдаться строгий противоэпидемический режим.

Лечение



Основным направлением лечебных мероприятий является немедленное восполнение дефицита воды и электролитов - **регидратация и реминерализация** с помощью полиионных солевых растворов

Лечение

- Два этапа нормализации водно-электролитных нарушений у холерных больных:

I - первичная регидратация - восстановление потерь, случившихся до начала лечения

II- коррекция текущих патологических потерь прекращают после нормализации испражнений и диуреза



Пероральная регидратация



- при обезвоживании I - II степени пероральный прием полиионных солевых изотонических или слегка гипотонических растворов
- готовят из стандартных орально-регидратационных смесей (ОРС)
- каждые 10-15 минут по 150-300 мл и более
- за час больному водится около 1,5 - 2,0 литров жидкости
- растворы применяются независимо от питания, одновременно с другими медикаментозными средствами (в т.ч. этиотропными)
- орально-регидратационную терапию следует проводить и при III степени обезвоживания для уменьшения объема жидкости, вводимой внутривенно

Показания для внутривенного введения регидратационных растворов

- обезвоживание III - IV степени, шок
- анурия
- неукротимая рвота
- выраженный синдром интоксикации
- отсутствие эффективности оральной регидратации на протяжении 12 - 24 часов

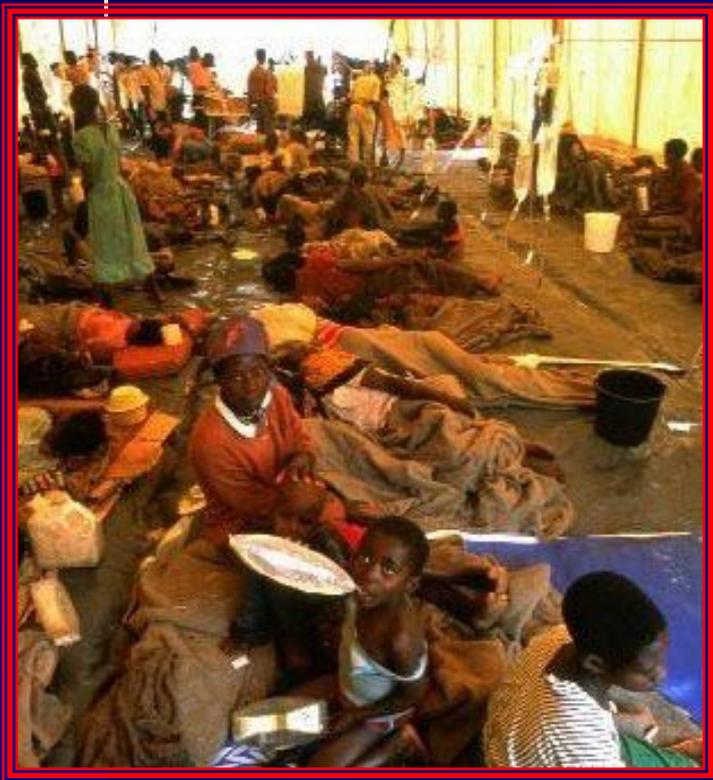


Парентеральная регидратация

Полиионные (солевые или кристаллоиды) растворы

- «Трисоль»
- «Квартасоль»
- «Ацесоль»
- «Хлосоль»
- «Лактосоль»

Нельзя ни в коем случае для первичной регидратации использовать 0,9% NaCl, «Дисоль» и 5% глюкозу!!!



Парентеральная регидратация

- вводятся в течение первых 2 ч в объеме 10% массы тела в подогретом до 38-40° виде
- первые 2-4 л струйно 100-120 мл/мин, остальной объем - капельно 30-60 мл/мин
- Скорость введения определяется динамикой основных параметров состояния больного - артериальное давление, частоты и наполнения пульса, частоты дыхания



Лечение

- **Преждевременное замедление скорости введения солевого раствора может привести к необратимым метаболическим изменениям в почках, миокарде и других органах**

Регидратацию продолжают до прекращения диареи, появления стула калового характера и восстановления почасового диуреза, что наблюдается через 36-72 ч.

Коррекция ТПП



- Сбор и измерение всех выделений осуществляется с помощью холерных кроватей
- В Перу во время вспышки холеры в 1991 году успешно использовались холерные кресла
- Вводить нужно столько жидкости, сколько больной теряет с испражнениями, рвотными массами, мочой
- Учитывать, что за сутки взрослый теряет с дыханием и через кожу 1-1,5 л жидкости
- В течение 1-х суток приходится вводить до 10-15 л растворов



Этиотропная терапия

■ Антибиотики не играют решающей роли в лечении больных холерой, но

■ Уменьшают длительность диареи, объем продолжающихся потерь и вибрионовыделение, назначаются *per os*

- доксициллин 300 мг однократно или тетрациклин 500 мг X 4 раза в день 3 дня
- ципрофлоксацин 1 г однократно или 250 ежедневно 3 дня
- фуразолидон 100 мг X 4 раза в день 3 дня
- ко-тримоксазол 960 мг X 2 раза в день 3 дня
- азитромицин 1 г однократно

Выписка больных из стационара

- **обычно на 8-10 день болезни после клинического выздоровления, трех отрицательных результатов бактериологического исследования испражнений и однократного исследования желчи (порции В и С)**

Очаг холеры считается ликвидированным, если после госпитализации последнего заболевшего (вибрионосителя) прошло 10 дней

Другие патогенные вибрионы

- *V. parahaemolyticus* and *V. vulnificus*
- галофильные микроорганизмы
- в больших количествах способны накапливаться в моллюсках и других морепродуктах
- большинство случаев заболевания связано с проглатыванием морской воды или употреблением сырых или недостаточно приготовленных морепродуктов

V. parahaemolyticus

- должен подозреваться в качестве этиологического агента в случае развития ОКИ, ассоциированной с морской водой или употреблением морепродуктов
- чаще вызывает секреторную диарею, реже – инвазивную
- тяжело протекает у людей с СД, хроническими болезнями печени, синдромом перегрузки железом, иммуносупрессией
- в большинстве случаев не требует антибиотикотерапии

V. vulnificus

- наиболее частая причина тяжелых вибрионных инфекций в США
- инфекция чаще возникает между маем и октябрём в прибрежных штатах и поражает преимущественно мужчин старше 40 лет
- может вызвать первичный сепсис или раневую инфекцию
- особенно тяжело протекает у пациентов с циррозом печени и гемохроматозом