

УДК 616.34-008.314.4-022-07

## Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей

По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (R.L. Guerrant, T.V. Gilder, T.S. Steiner, N.M. Thielman, L. Slutsker, R.V. Tauxe, T. Hennessy, P.M. Griffin, H. DuPont, R. Bradley Sack, P. Tarr, M. Neill, I. Nachamkin, L. Barth Reller, M.T. Osterholm, M.L. Bennish, L.K. Pickering. *Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50.)

Ю.В. Лобзин, С.Б. Якушин, С.М. Захаренко

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

В последнее время отмечается расширение спектра патогенных микроорганизмов, связанных с развитием заболеваний пищеварительного тракта. Наряду с сальмонеллами, шигеллами, ротавирусами все чаще этиологическими факторами являются энтерогеморрагические штаммы *Escherichia coli*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, калицивирусы и другие энтеропатогенные вирусы. Решающий фактор развития экономически эффективных подходов к ведению

больных с инфекционной диареей – целенаправленное избирательное применение методов диагностики, лечения и профилактики. В настоящей статье представлены основные рекомендации, касающиеся таких вопросов, как оральная регидратация, клиническое и эпидемиологическое обследование пациента, проведение селективных бактериологических исследований испражнений, избирательное назначение антимикробной терапии, противопоказания к применению противодиарей-

ных препаратов, использование доступных специфических вакцин. Определены порядок и группы обследования пациентов, рекомендованы наиболее эффективные диагностические тесты и медикаментозное лечение, а также перечень мер, необходимых для реального выполнения соответствующих мероприятий по охране здоровья граждан.

**Ключевые слова:** диарея, кишечные инфекции, антибиотикотерапия, микробиологическое исследование фекалий.

## Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea

According to the guidelines of Infectious Diseases Society of America

(R.L. Guerrant, T.V. Gilder, T.S. Steiner, N.M. Thielman, L. Slutsker, R.V. Tauxe, T. Hennessy, P.M. Griffin, H. DuPont, R. Bradley Sack, P. Tarr, M. Neill, I. Nachamkin, L. Barth Reller, M.T. Osterholm, M.L. Bennish, L.K. Pickering. *Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50.)

Yu.V. Lobzin, S.B. Yakushin, S.M. Zakharenko

Academy of Military Medicine, S.-Petersburg, Russia

There is increasing recognition of a widening array of enteric pathogens associated with illness

of the gastrointestinal tract. Along with well-known microorganisms – Salmonella, Shigella and rotaviruses, agents such as enterohemorrhagic *E. coli*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, caliciviruses and other enteric

virus pathogens are increasing cause of acute diarrheal illnesses. Critical to development a cost-effective approach to the evaluation and management of infectious diarrhea is the selective use of available diagnostic methods, therapies, and preventive measures. This article re-

Контактный адрес:  
Юрий Владимирович Лобзин  
194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6  
Военно-медицинская академия  
Тел./факс: (812) 248 34 90  
Эл. почта: ylob@mail.admiral.ru

ews the recommendations that address following: oral rehydration, clinical and epidemiological evaluation, performance of selective fecal studies, administration of selective antimicrobial therapy,

contradicted antidiarrheals, and available immunizations. This document indicates, which patients to test, what tests are more effective, what medical treatment to use, and what steps

to take to ensure that appropriate public health actions are implemented.

**Key words:** infectious diarrhea, enteric infections, stool culture, antimicrobial chemotherapy.

## Введение

Последние десятилетия XX века характеризовались расширением спектра патогенных микроорганизмов, связанных с развитием заболеваний пищеварительного тракта. Наряду с сальмонеллами, шигеллами, ротавирусами все чаще в роли этиологического фактора выступают энтерогеморрагические штаммы *Escherichia coli*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, калицивирусы и другие энтеропатогенные вирусы.

Многие из этих микроорганизмов легко передаются от человека к человеку с пищей или через воду. Некоторые из них чрезвычайно опасны для лиц с иммунодефицитными состояниями и с патологией желудочно-кишечного тракта. Со вступлением в эру, когда здравоохранение все больше и чаще ориентируется на экономическую эффективность, решающим фактором развития экономически эффективных подходов к ведению больных с инфекционной диареей является целенаправленное избирательное применение методов диагностики, лечения и профилактики.

Все это, а также выделение групп кишечных инфекций, требующих специфического лечения, и инфекций, в отношении которых существуют эффективные меры эпидемиологического контроля, привело к необходимости создания для специалистов различных областей медицины единых рекомендаций по диагно-

стике и лечению инфекционной диареи.

В табл. 2 и на рис. 1–4 представлены основные рекомендации, касающиеся таких вопросов, как оральная регидратация, клиническое и эпидемиологическое обследование пациента, проведение селективных бактериологических исследований испражнений, избирательное назначение антимикробной терапии, противопоказания к применению противодиарейных препаратов, использование доступных специфических вакцин.

## Цели рекомендаций

Главная цель настоящих рекомендаций – ознакомить широкий круг врачей и работников эпидемиологической службы с документом, согласованным многими специалистами и призванным помочь в ведении пациентов с диареей.

В документе определены порядок и группы обследования пациентов, рекомендованы наиболее эффективные диагностические тесты и медикаментозное лечение, а также перечень мер, необходимых для реального выполнения соответствующих мероприятий по охране здоровья граждан. В основу рекомендаций положен опыт работы инфекционистов, педиатров, эпидемиологов и микробиологов, являющихся признанными экспертами по кишечным инфекциям, а также расширенный поиск в системе MEDLINE.

В соответствии с принципами доказательной медицины, реко-

мендации, где это оказалось возможным, основаны на доказательных данных и сопровождаются характеристикой качества доказательств (оценивались по шкале от I до III) и степени достоверности рекомендаций (оценивались по шкале от A до E, табл. 1) [1, 2].

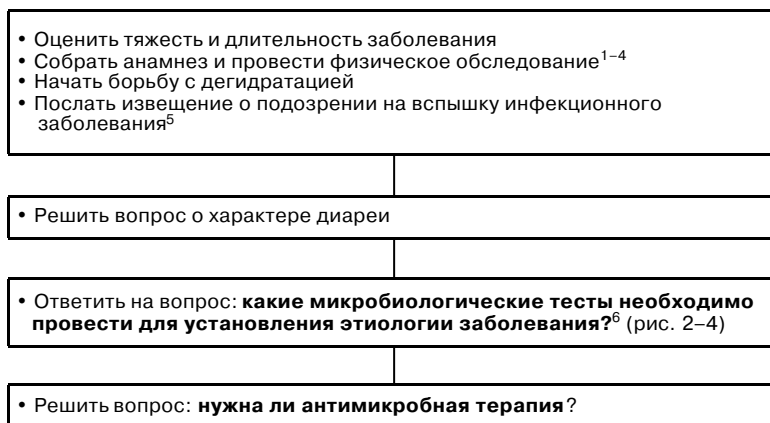
Данные рекомендации также определяют сферу исследований по ключевым вопросам диагностики, лечения и профилактики диарейных заболеваний, которые пока остаются без ответа.

Авторы рекомендаций подчеркивают, что представленная информация служит лишь рабочей основой для клиницистов и эпидемиологов и не должна восприниматься в качестве догмы, заменяющей процесс индивидуального клинического мышления врача.

## Основные понятия и определения

Под диареей понимают изменение нормальной характеристики фекалий, проявляющееся увеличением содержания жидкости, объема, или частоты дефекаций. Изменение консистенции (разжижение) фекалий и увеличение частоты стула до 3 и более раз в сутки часто используется в качестве определения диареи при проведении эпидемиологических исследований.

*Инфекционная диарея* – это диарея, обусловленная инфекционными причинами, часто сопровождающаяся тошнотой, рвотой или схваткообразными болями в животе.



<sup>1</sup>Употребление в пищу морепродуктов или пребывание на море должны служить поводом для проведения культурального исследования на микроорганизмы рода *Vibrio*, особенно у пациентов с патологией печени и страдающих алкоголизмом.

<sup>2</sup>Стойкие продолжительные боли в животе и лихорадка должны служить поводом для культурального исследования на *Y. enterocolitica*. Боли в правой половине живота на фоне невысокой лихорадки, но с кровавистой диареей (иногда без нее) должны служить поводом для культурального исследования на *E.coli* O157:H7.

<sup>3</sup>У гомосексуалистов диагноз проктита при наличии клинических симптомов может быть подтвержден при сигмоидоскопии. Вовлечение в патологический процесс только дистальных 15 см кишки позволяет предположить наличие специфической гонококковой, хламидийной или сифилитической инфекции; колит, распространяющийся на более проксимальные отделы кишки, предполагает инфекцию, вызванную *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *C. difficile* или *Chlamydia trachomatis*, а невоспалительный характер диареи позволяет предположить лямблиоз.

<sup>4</sup>Развитие такого осложнения, как гемолитико-уремический синдром должно служить поводом для культурального исследования испражнений на ЭГКП O157:H7 или определения в стуле шигеллезного токсина (*E.coli* выделенные штаммы должны быть отправлены в центральную лабораторию для типирования).

<sup>5</sup>При выявлении вспышки инфекционного заболевания должно быть отправлено экстренное извещение в санитарно-эпидемиологическую службу. Предлагается сохранить выделенные культуры и клинический материал (образцы испражнений или мазки) при температуре *минус* 70°C.

<sup>6</sup>Определение лактоферрина или лейкоцитов в испражнениях помогает подтвердить наличие воспалительного процесса, который часто бывает при колитах, вызванных *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter*, *C. difficile*, и при воспалительных заболеваниях толстой кишки.

**Рис. 1.** Мероприятия, проводимые при всех видах инфекционной диареи

*Острая диарея* – это эпизод диареи продолжительностью до 14 дней.

*Персистирующая диарея* – диарея продолжительностью более 14 дней. Несмотря на то, что в настоящих рекомендациях персистирующая диарея не классифицируется, некоторые специалисты выделяют понятие *хронической диареи* – диареи продолжительностью более 30 дней.

### Общая характеристика

Инфекционная диарея занимает второе место по заболеваемости и смертности во всем мире [3, 4]. Только в США ежегодно регистрируется 211–375 млн случаев заболеваний, протекающих с синдромом диареи, являющихся причиной 1,8 млн госпитализаций и 3100 летальных исходов. Ежегодно в США на долю одних только заболеваний, связанных с

употреблением инфицированных продуктов, приходится 76 млн случаев заболеваний, 325 000 госпитализаций и 5000 летальных исходов [5, 6].

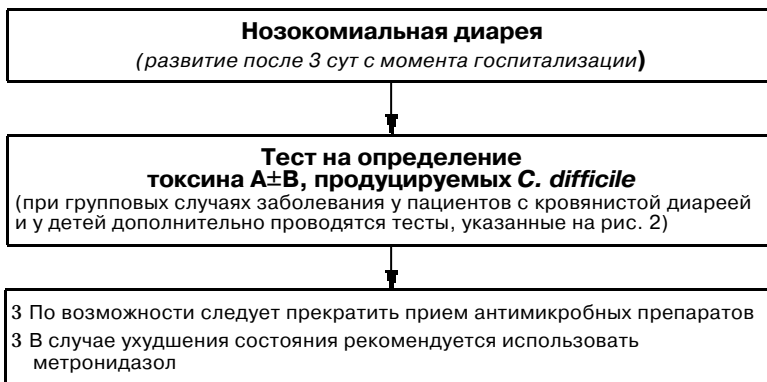
Кроме «вклада» в острую заболеваемость и летальность, некоторые возбудители инфекционной диареи вызывают развитие тяжелых, длительно протекающих осложнений, таких, как *гемолитико-уремический синдром* (ГУС) с почечной недостаточностью (при инфекции, вызванной *E. coli*, продуцирующей шигеллезный токсин, известной также под названием энтерогеморрагического эшерихиоза), синдромы Гийена–Барре при заболеваниях, вызванных *S. jejuni* [7], и мальабсорбции с диареей или без нее при инфекции, обусловленной энтероагрегативными штаммами *E. coli*, криптоспоридиями и, возможно, другими возбудителями кишечных инфекций [8, 9].

В США ежегодные экономические потери, обусловленные инфекционными заболеваниями, связанными с употреблением контаминированных продуктов, большинство из которых сопровождается развитием диареи, составляют 6 млрд долларов в год [11]. Несмотря на выраженный экономический и социальный ущерб, приносимый диарейными заболеваниями, согласованных общих практических рекомендаций по их диагностике и лечению, предназначенных как для врачей, занимающихся лечением этих больных, так и для других специалистов (микробиологов, эпидемиологов и т. д.), к сожалению, имеется мало.

В необходимости выявления и лечения пациентов с инфекционной диареей пересекаются интересы практических врачей и врачей-эпидемиологов. Для клиницистов важно как можно раньше диагностировать острую диарею, что позволит начать лечеб-



**Рис. 2.** Алгоритм диагностики и лечения пациентов с внебольничной диареей или диареей путешественников



**Рис. 3.** Алгоритм диагностики и лечения пациентов с нозокомиальной диареей

ные мероприятия по устранению симптомов заболевания и тем самым предотвратить дальнейшее его распространение. Для врачей-эпидемиологов быстрое получение извещения о случае инфекционного заболевания и идентификация возбудителя позволяют в более ранние сроки начать проведение противоэпи-

демических мероприятий по локализации инфекции и прекращению ее распространения.

Инфекционные диареи широко распространены во всем мире. Имеются существенные различия в частоте распространенности тех или иных возбудителей, в доступности способов диагностики и лечения и уровне осуществ-

ления профилактических мероприятий.

Представленные рекомендации ориентированы главным образом на развитые страны, где существуют широкие возможности для диагностики, а такие эпидемиологически опасные инфекции, как холера и брюшной тиф, находятся под контролем и фактически не встречаются. Для развивающихся стран хорошо подходят рекомендации, опубликованные ВОЗ в 1993 г. [12].

### Актуальность проблемы

Частота заболеваний кишечными инфекциями, оцененная в расширенных проспективных исследованиях за последние 50 лет в США, составляет от 1,2 до 1,9 случая на 1 человека в год. Самая высокая заболеваемость регистрируется у детей раннего возраста: 2,46 случая заболевания в год на 1 ребенка в возрасте до 3 лет. Наибольший ее подъем – в зимнее время, в период, когда в качестве возбудителей преобладают ротавирусы и другие энтеропатогенные вирусы. У детей в возрасте до 3 лет, посещающих детские дошкольные учреждения, заболеваемость еще выше и составляет 5 случаев на 1 ребенка в год [13].

По данным опроса 14,3 млн человек, посетивших сайты информационной сети FoodNet в 1997 г., в среднем отмечалось 1,4 случая диареи на 1 человека в год, 0,75 из этих эпизодов на 1 человека в год были расценены как «диарейное заболевание», под которым понималась диарея продолжительностью более 1 дня или диарея, значительно ограничивавшая ежедневную физическую активность. Из всех заболевших 116 млн (31%) человек получали противодиарейные препараты, 19 млн (5%) – антибактериальную терапию, кроме того, проведены исследования фекалий: бактериологические –

у 6 млн, паразитологические, в том числе на яйца гельминтов, – у 3 млн.

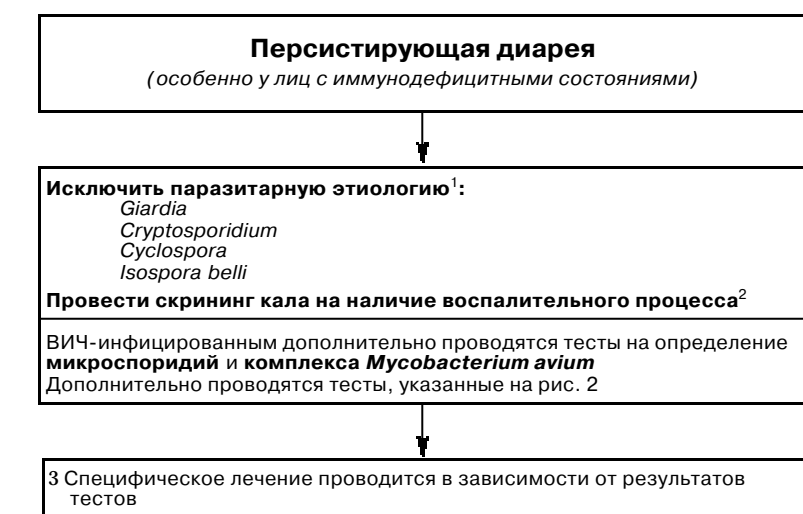
В США число летальных случаев, связанных с инфекционной диареей, колеблется от 500 в год у детей [14] до свыше 10 000 у взрослого населения (из них 5000 связаны с инфекциями, развивающимися вследствие употребления контаминированных продуктов). Наибольшее число летальных исходов регистрируется в пожилом возрасте [6, 15, 16].

Из числа летальных исходов 51% приходится на пациентов в возрасте старше 74 лет, 27% – в возрасте 55–74 лет, 11% – на детей в возрасте до 5 лет [17]. Во всем мире летальных исходов, обусловленных диареей, насчитывается 3,1 млн в год (более 8400 случаев в день), большинство из них составляют дети раннего возраста в развивающихся странах [3, 4].

### Противоречия в подходах к оценке острых диарейных заболеваний

Одна из задач практических рекомендаций – дать практическим врачам в сжатом виде наиболее полезную и доступную в настоящее время информацию. Несмотря на большое количество сведений по диагностике и лечению *острых диарейных заболеваний* (ОДЗ), содержащихся в отдельных статьях и руководствах, посвященных конкретным заболеваниям, лишь незначительное число работ рассчитано как на клиницистов, так и на эпидемиологов. Значительное разнообразие взглядов на данную проблему у работников практического здравоохранения свидетельствует о необходимости разработки подобных рекомендаций.

Тактика культурального исследования испражнений при диарее даже в тех случаях, когда имеются соответствующие кли-



<sup>1</sup>Для подтверждения диареи, вызванной простейшими, обычно используются иммунофлюоресцентные методы для обнаружения лямблий и криптоспоридий; окраска на кислотоустойчивость для выявления *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Isospora*; и использование специальных хромогенных или других красителей для выявления микроспоридий.

<sup>2</sup>Определение лактоферрина или лейкоцитов в испражнениях помогает подтвердить наличие воспалительного процесса, который часто бывает при колитах, вызванных *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter*, *C. difficile*, и при воспалительных заболеваниях толстой кишки.

Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с персистирующей диареей

нические предпосылки, зависит не только от личного опыта и знаний врача, но и от влияния многих других факторов, в том числе и от географического региона, где возникло заболевание [18]. Существует множество мнений о том, что с медицинской точки зрения считать показанием для обследования лиц с диареей.

Бактериологическое исследование фекалий часто рассматривается как тест с высокой стоимостью в расчете на один положительный результат. Так как результаты лабораторных исследований часто запаздывают, а большая часть ОДЗ проходит без лечения, то данные тесты могут дать мало диагностически значимой информации, непосредственно относящейся к ведению конкретных пациентов, и вести к необоснованным затратам [19].

В то же время каждый положительный результат культурального исследования фекалий может оказаться важным для эпидемиологической службы, стремящейся своевременно выявлять вспышки инфекционных заболеваний и принимать адекватные меры.

В настоящих рекомендациях подчеркивается особая значимость микробиологического исследования образцов фекалий, выделения и идентификации возбудителей инфекций для проведения противоэпидемических мероприятий.

### Последствия неадекватной лабораторной диагностики и лечения

Несмотря на то что анамнестические и клинические данные могут предоставлять важную информацию, позволяющую судить

Таблица 1. Категории оценки степени доказательности предлагаемых рекомендаций и качества доказательств, на которых они основаны [1]

Категория	Определение
Степень доказательности	
A	Убедительные доказательства «за» использование рекомендации
B	Относительно убедительные доказательства «за» использование рекомендации
C	Слабые доказательства «за» или «против» использования рекомендации
D	Относительно убедительные доказательства «против» использования рекомендации
E	Убедительные доказательства «против» использования рекомендации
Качество доказательств	
I	Доказательства получены как минимум в одном рандомизированном контролируемом исследовании
II	Доказательства получены как минимум в одном хорошо организованном клиническом исследовании без рандомизации; из исследований на больших группах населения или из контролируемых аналитических исследований (предпочтительно многоцентровых); из многоэтапных серийных исследований или на основании «драматических» результатов, полученных в ходе неконтролируемых исследований и экспериментов
III	Доказательства получены из основанных на клиническом опыте мнений авторитетных специалистов, описательных исследований или официальных докладов экспертных комитетов

о возможной этиологии заболевания, для диагностики ряда инфекций необходимы лабораторное выделение и идентификация возбудителя.

Уменьшение доли пациентов с диареей, которым проводится микробиологическое исследование фекалий, вероятно, приведет к увеличению числа пациентов, лечение которым будет назначаться эмпирически. В ряде случаев оно будет неадекватным. Рациональная антимикробная терапия при многих бактериальных инфекциях и паразитарных болезнях может сокращать длительность их клинического течения и снижать заболеваемость, а также летальность при некоторых инвазивных инфекциях.

Появление микроорганизмов, резистентных ко многим широко используемым антимикробным препаратам, означает, что в будущем может увеличиться количество ошибок при назначении эмпирического лечения и значительно чаще будет исследоваться чувствительность возбудителей к антибиотикам.

Знание локальной картины антибиотикорезистентности может служить ориентиром в начальном выборе антибиотика.

Однако в целом успех лечения зависит от вида возбудителя, выделяемого от конкретного больного. Эмпирическая терапия антибиотиками широкого спектра действия или антибиотиками, к которым нечувствителен возбудитель, может способствовать возникновению и распространению резистентных штаммов микроорганизмов – возбудителей кишечных инфекций, например шигелл [20]. Эмпирическая терапия также может привести к неоправданному назначению дополнительных курсов антибиотикотерапии. Кроме того, использование антибиотиков может отрицательно влиять на исходы некоторых бактериальных диарей.

В ряде ситуаций лабораторное подтверждение диагноза является важным ориентиром для назначения адекватной этиотропной терапии. Например, вероятность развития ГУС у пациентов с инфекцией, вызванной *E. coli* O157:H7, может возрастать при использовании некоторых антибиотиков для начального лечения диареи [21, 22]. Лечение кишечной формы сальмонеллеза антибактериальными препаратами, включая фторхинолоны, мо-

жет увеличить срок бактерионосительства и частоту рецидивов заболевания [23].

Помимо влияния на конкретного возбудителя антимикробная терапия может повышать восприимчивость макроорганизма к другим инфекциям, например, вызванным резистентными штаммами сальмонелл при селективном давлении, трансформирующем бессимптомное носительство в инфекционный процесс с манифестацией клинических симптомов [24].

Предшествующее применение антибиотиков – твердо установленный фактор риска развития в последующем инфекции, вызванной чувствительными к антибиотикам штаммами *Salmonella* spp., что, вероятно, обусловлено изменениями состава нормальной микрофлоры [25]. Применение в стационарах метронидазола или ванкомицина для лечения пациентов с подозрением на *C. difficile*-ассоциированную диарею также является фактором, способствующим колонизации и распространению ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков [26, 27].

Лабораторное подтверждение диагноза ОДЗ позволяет врачам

Таблица 2. Общие рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей

Рекомендация	Оценка <sup>a</sup>
Начать с проведения регидратации (пероральной, если возможно)	A-I
Провести всестороннее клиническое и эпидемиологическое обследование для выявления у пациента кишечной инфекции (профузная, сопровождающаяся развитием дегидратации, кровянистая или протекающая на фоне лихорадки диарея или заболевание у детей, пожилых людей или пациентов с иммунодефицитными состояниями). То есть выяснить: характер начала заболевания; характеристику стула (частота и количество фекалий); признаки гиповолемии; сведения о путешествиях; посещает ли пациент детский сад; употреблял ли он сырое или подвергнутое недостаточной термической обработке мясо, сырые морепродукты или непастеризованное молоко; сведения о контактах пациента с больными людьми; сведения о половых контактах; сведения о приеме лекарств и проводившихся медицинских вмешательствах	A-II
Провести селективное культуральное исследование испражнений (рис. 2–4)	B-II
Избирательно назначить специфическую терапию у пациентов:	
с диареей путешественников	A-I
с шигеллезом	A-I
с кампилобактериозом	B-II
Избегать назначения противодиарейных препаратов у пациентов с кровянистой диареей или подтвержденным эшерихиозом, вызванным энтерогеморрагическими штаммами <i>E. coli</i>	E-I
Избирательно назначать доступные для использования вакцины <sup>b</sup> и применять брюшнотифозные вакцины (Vi-вакцину для парентерального применения или оральную Ty21a вакцину) у лиц, выезжающих в эндемичные по брюшному тифу районы (или постоянных жителей этих районов)	B-II

<sup>a</sup> Буквами обозначена степень доказательности рекомендаций, римскими цифрами – качество доказательств, на которых они основаны (см. табл. 1).

<sup>b</sup> Пероральная живая (103 HgR) и инактивированная (WCBS) холерные вакцины в настоящее время доступны, несмотря на то что у путешественников, соблюдающих гигиенические правила, диарея встречается очень редко.

назначать антимикробную терапию более целенаправленно [25]. Более того, отрицательные результаты бактериологического исследования также важны. Особенно это имеет значение при подтверждении воспалительного немикробного характера диареи [28].

Лабораторное подтверждение возбудителя также дает возможность воздержаться от назначения неоправданных инструментальных исследований и лечения. Например, подтвержденный диагноз инфекции, вызванной *E. coli* O157:H7, *C. jejuni* или *Entamoeba histolytica* у пациентов с выраженными схваткообразными болями в животе или кровянистыми испражнениями, позволяет предотвратить необоснованное и даже опасное в данном случае назначение колоноскопии, проведение хирургического вмешательства или использование глюкокортикоидов.

Отсутствие подозрения на ин-

фекционную природу диареи может привести к дальнейшему распространению заболевания среди населения, в том числе и среди медицинского персонала. Некорректное использование результатов лабораторной диагностики ОДЗ может отрицательно повлиять на лечение конкретного пациента.

Наконец, благодаря лабораторному подтверждению диагноза инфекционного заболевания клиницисты и эпидемиологи могут дать соответствующие дополнительные рекомендации пациентам с ОДЗ. Например, рекомендации, касающиеся медицинского персонала и работников питания о необходимости временного отстранения их от работы и дополнительного бактериологического обследования после выздоровления, контроля за развитием ГУС у пациентов с энтерогеморрагическим эшерихиозом, а также по предотвращению распространения инфекции в се-

мье и при общении со здоровыми людьми.

Отсутствие лабораторного подтверждения вида возбудителя значительно затрудняет эпидемиологический надзор за инфекциями, выявление вспышек и проведение других необходимых мероприятий по охране здоровья населения. Своевременное выявление эшерихиоза, вызванного *E. coli* O157:H7, у детей, посещающих детские учреждения, или шигеллеза у работников питания является решающим в организации предохранения здоровых людей от инфекции и предупреждения ее дальнейшего распространения. Важное значение при этом имеют соответствующее лечение больных, своевременное извещение эпидемиологической службы и проведение противоэпидемических мероприятий. Трудности эпидемиологического надзора за инфекциями могут быть сведены к минимуму при использовании соответствую-

ющих методов лабораторной диагностики у пациентов с диареей.

Эпидемиология заболеваний, связанных с употреблением контаминированных продуктов, в последнее время существенно изменяется. Растущая тенденция к массовому выпуску и широкому распространению продуктов, подвергающихся минимальной обработке, сопровождается увеличением территорий, охватываемой ОДЗ [29].

Вспышки инфекций, вызванных контаминированными продуктами, могут поражать тысячи людей и охватывать большие территории. В то же время они не могут не иметь классических характеристик (по времени и территории), наблюдаемых при очаговых вспышках, связанных с употреблением одного инфицированного продукта [30].

Выявление вспышек ОДЗ и проведение эффективных мероприятий зависит главным образом от надежности получаемых эпидемиологической службой данных, в том числе от результатов серологического и молекулярного типирования возбудителей.

Поэтому снижение числа микробиологических исследований фекалий может иметь негативные последствия для общественного здоровья [30]. Кроме того, недавно появившиеся новые возбудители ОДЗ скорее всего будут обнаруживаться в первую очередь у пациентов, охваченных массовыми вспышками заболевания. В связи с этим уменьшение количества лабораторных исследований у заболевших может существенно снизить возможности выявления патогенов. Например, мониторинг резистентности выделенных и направленных в центральную лабораторию штаммов *Salmonella* spp. способствовал выявлению нового полирезистентного штамма *S. typhimurium* DT 104 [31].

### **Результативность и экономическая эффективность выделения культуры возбудителя при исследовании испражнений**

Несмотря на то что культуральное исследование фекалий проводится повсеместно, целесообразность этого исследования остается спорной [32, 33, 34, 36], а получаемые результаты часто не имеют существенного диагностического значения.

В 1997 г. изучена работа 264 клинических лабораторий, в которых исследованы 232 212 образцов испражнений, выделено 2069 штаммов сальмонелл и 1272 штаммов шигелл, что составляет 0,9% от числа всех исследований для сальмонелл и 0,6% – для шигелл. Для кампилобактеров и *E. coli* положительные результаты составляли 1,4 и 0,3% от числа всех исследований соответственно.

По другим сообщениям, частота выделения культур при исследовании фекалий варьирует от 1,5 до 2,9% [18, 34, 35, 37]. В исследовании, проведенном в 1985–1986 гг., показано, что в 5,8% образцах фекалий были выделены возбудители кишечных инфекций [38].

Slutsker et al. [37] сообщили о 5,6% положительных результатов, полученных в 10 лабораториях США. При этом все образцы испражнений (30 463) исследовались и на *E. coli* O157:H7. Самым распространенным возбудителем оказался *C. jejuni*, затем следовали *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и *E. coli* O157:H7 [37].

Расчет экономической эффективности с учетом только результативности и стоимости культурального исследования, предложенный впервые Koplan et al. в 1980 г., показывает, что стоимость одного положительного результата может составлять от 952

до 1200 долларов США [39]. Такая высокая стоимость обусловлена, во-первых, относительно низкой чувствительностью метода в выявлении наиболее вероятных возбудителей, во-вторых, часто необоснованным направлением фекалий на бактериологическое исследование [39].

На наш взгляд, еще одной из причин низкой результативности бактериологического исследования при диарейных инфекциях является несоблюдение медицинским персоналом правил забора материала и доставки его в лабораторию для исследования.

Несмотря на то что затраты на проведение микробиологического исследования испражнений являются важным фактором, стоимость одного положительного результата исследования – неполноценный и недостоверный критерий оценки диагностической значимости данного метода.

Поскольку результаты микробиологического исследования фекалий дают необходимую информацию не только для лечения конкретного пациента, но и для планирования мероприятий эпидемиологической службой, то для определения показаний к проведению бактериологического исследования должны использоваться наиболее адекватные прогностические факторы.

### **Подходы, повышающие экономическую эффективность микробиологического исследования испражнений**

**Выбор адекватной методики исследования.** Использование селективных методов бактериологического исследования может повысить его результативность и полезность. Например, по рекомендации центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США), у всех пациентов с острой кровавой диареей или ГУС следует заподозрить инфек-



цию, вызванную *E. coli* O157:H7. Во всех таких случаях необходимо целенаправленное бактериологическое исследование испражнений на наличие данного микроорганизма [37, 40].

В связи с отсутствием специфических сред для обнаружения *E. coli*, продуцирующей шигеллезный токсин *энтерогеморрагическая кишечная палочка* – (ЭГКП) других (не O157:H7) серотипов, во всех случаях тяжелой кровянистой диареей или ГУС, при которых возбудитель не выделен, можно использовать методы определения токсина в испражнениях или супернатанте жидкой питательной среды [41].

Хорошим способом определения ЭГКП у пациентов с кровянистой диареей или ГУС является также исследование фекалий на шигеллезный токсин методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) после посева на жидкую питательную среду обогащения [42]. В том случае, если данный тест дает положительный результат, для эпидемиологической службы становится важным определение серотипа ЭГКП. Для этого можно посеять материал на агар МакКонки с сорбитолом (для определения *E. coli* O157:H7) или послать выделенные штаммы для исследования в центральную лабораторию.

К другим селективным методам бактериологического исследования, которыми можно воспользоваться у пациентов с диареей, относятся: выделение культуры *Vibrio* spp. при посеве на тиосульфатно-цитратную среду с добавлением солей желчи, у пациентов, употреблявших в пищу моллюсков не ранее чем за 3 дня до начала заболевания, а также исследование испражнений на *Yersinia enterocolitica* в осенне-зимний период в некоторых группах риска [43].

**«Правило 3 дней» для госпитализированных пациентов.** Один из подходов, способствующих снижению числа необоснованных исследований и не имеющих существенного диагностического значения, – соблюдение «правила 3 дней» [20, 33]. Исследования образцов испражнений, взятых у пациентов с диареей, развившейся спустя 3 сут с момента госпитализации, дают очень низкие результаты при определении стандартных бактериальных возбудителей (*Campylobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и др.) или простейших и яиц гельминтов.

На основании этого наблюдения несколько групп исследователей рекомендуют: если нет каких-то более веских оснований для проведения бактериологического исследования фекалий, не следует направлять в лабораторию их образцы, взятые у пациентов, госпитализированных более 3 дней назад (ранее такого рода образцы составляли 15–50% всех направленных в лабораторию). Соблюдение этого правила позволяет значительно снизить экономические затраты.

Многочисленные исследования кала на простейшие и яйца гельминтов также дают низкие результаты (у госпитализированных пациентов с нозокомиальной диареей) [44].

Конечно, соответствующее культуральное исследование необходимо проводить независимо от времени поступления всем пациентам, госпитализированным в стационар по поводу диареи, если ранее у них не исследовались испражнения в целях обнаружения указанных возбудителей или при вспышке ОДЗ, например, вызванной сальмонеллой.

Данные многоцентрового исследования, проведенного в Европе [34], свидетельствуют о том, что возраст пациентов старше 65

лет, наличие сопутствующих заболеваний, нейтропения и ВИЧ-инфекция могут служить основанием для назначения бактериологического исследования даже спустя 3 сут от момента госпитализации.

И наоборот, исследование образцов фекалий, взятых от пациентов с диареей, находящихся в стационаре 3 сут и более, в 15–20% случаев дают положительные результаты на *C. difficile*, подтверждая тем самым нозокомиальную природу диареи. Такие образцы должны быть исследованы на наличие токсина, продуцируемого *C. difficile*.

Одной из причин, снижающих результативность микробиологических исследований испражнений у пациентов, находящихся в стационаре, является применение антибактериальных и антипротозойных средств. Именно этот фактор и в меньшей степени длительность пребывания в стационаре обуславливают в основном низкую частоту выделения возбудителей инфекционных диарей, развившихся в условиях стационара. Поэтому направление материала для выделения копрокультуры у таких пациентов должно быть ограничено и проводиться лишь в случае ухудшения состояния больного, появления признаков генерализации инфекции и т. д.

**Выявление пациентов с воспалительной (инвазивной) диареей.** Кроме указанных подходов, позволяющих ограничить число лабораторных исследований испражнений, более полезным, по мнению некоторых специалистов, будет проведение микробиологического скрининга только при относительно небольшом количестве кишечных инфекций, диарея при которых носит воспалительный (инвазивный) характер [15, 45], в связи с тем, что именно при этих диареях

микробиологический диагноз (выделение культуры, например *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp. или токсина, например, продуцируемого *C. difficile*) имеет наибольшее клиническое значение.

Воспалительная природа диареи может быть заподозрена на основании наличия у пациента лихорадки, тенезмов, кровянистых испражнений (то есть преобладание в клинической картине болезни синдрома колита) и может быть подтверждена обнаружением при микроскопическом исследовании кала нейтрофильных лейкоцитов или определением довольно простым иммунологическим методом маркера нейтрофилов – лактоферрина.

Недостатки микроскопического исследования состоят в том, что наиболее достоверные результаты получаются при анализе свежего материала и что образцы должны исследоваться опытным специалистом.

По мнению ряда исследователей, обнаружение лактоферрина в испражнениях является более чувствительным тестом, подтверждающим воспалительный характер диареи [20, 36]. К недостаткам метода, основанного на детекции лактоферрина, относятся высокая стоимость одного исследования и возможность получения ложноположительных результатов у детей, находящихся на грудном вскармливании. В то же время при инфекциях, вызванных неинвазивными токсинпродуцирующими микроорганизмами, такими, как ЭГКП или энтеротоксигенные штаммами *E. coli*, признаки воспалительного процесса нередко отсутствуют.

Применение более совершенных диагностических алгоритмов и скрининг-методов требует дальнейшего изучения. С усовершенствованием алгоритмов будут снижаться затраты без ущер-

ба для диагностической значимости исследований. Показано, что там, где проводится скрининг образцов испражнений в целях выявления воспалительного характера диареи, результативность культуральных исследований с целью выделения возбудителей значительно повышается [39, 36].

**Рекомендации.** Приведенные выше подходы показывают, что необходимо найти наиболее рациональный синтез всех рекомендаций, позволяющий адекватно обеспечить как оптимальное ведение отдельных пациентов, так и охрану общественного здоровья в целом.

Настоящие рекомендации согласованы и усовершенствованы в соответствии с данными педиатрической [46] и гастроэнтерологической [15] литературы и другими публикациями по вопросам клинико-лабораторных исследований. Они разделены на 2 части, в которых отдельно представлены рекомендации для практических врачей и для работников санитарно-эпидемиологической службы.

Подробное описание противоэпидемических мероприятий против различных диарейных заболеваний не входило в задачи данных рекомендаций. Приведенные здесь общие принципы касаются вопросов необходимости проведения специфического исследования испражнений, выделения возбудителя и тактики ведения пациентов, что позволяет обеспечить оптимальное лечение и охрану общественного здоровья.

### **Рекомендации для практических врачей**

**Начальная регидратация.** Наибольшую угрозу для пациентов с диарейными заболеваниями представляет развитие дегидратации. Поэтому в начале лечения решающее значение имеет

регидратация. В подавляющем большинстве случаев она может проводиться пероральным введением раствора глюкозы или полиионных растворов, содержащих крахмал (А-1). Несмотря на то что многие пациенты со среднетяжелым течением диареи могут сами предупредить развитие дегидратации приемом повышенного количества жидкости, более тяжелая диарея, бессознательное состояние и снижение диуреза требуют проведения дополнительной регидратации.

ВОЗ рекомендует применять для оральной регидратации растворы следующей прописи: 3,5 г NaCl, 2,5 г NaHCO<sub>3</sub> (или 2,9 г цитрата натрия), 1,5 г KCl и 20 г глюкозы или ее полимеров (например, 40 г сахарозы или 4 столовые ложки сахара, или 50–60 г вареного риса, кукурузы, сорго, проса, пшеницы или картофеля) на 1 л воды. Это позволяет получить раствор, содержащий приблизительно 90 ммоль Na, 20 ммоль K, 80 ммоль Cl, 30 ммоль HCO<sub>3</sub> и 111 ммоль глюкозы.

Помимо раствора, рекомендованного ВОЗ, можно использовать один из готовых растворов для оральной регидратации (цитроглюкосалан, регидрон, гастролит). Количество выпитой жидкости должно в 1,5 раза превышать потери ее с испражнениями и мочой.

Доказательства, подтверждающие эффективность приведенной рекомендации для всех пациентов с диареей, сопровождающейся развитием дегидратации, имеются во многих публикациях [47]. Применение такого раствора не только спасает жизнь пациентам с тяжелой диареей в тех случаях, когда невозможно ввести жидкость внутривенно, но и является менее болезненным, более безопасным, менее дорогостоящим и более

предпочтительным по сравнению с внутривенным способом введения тем пациентам, которые в состоянии принимать жидкость через рот.

Уменьшение жажды во время проведения регидратации может служить вспомогательным признаком, позволяющим предупредить развитие гипергидратации [48]. Потери жидкости с испражнениями в дальнейшем могут быть компенсированы назначением соответствующего дополнительного питания [49].

Следует восполнять содержание витамина А и цинка у пациентов с предполагаемым и подтвержденным дефицитом этих веществ.

Находятся в стадии разработки новые многообещающие подходы к оральной регидратации и лечебному питанию, включающие использование глутамин или его производных с целью ускорения восстановления поврежденной слизистой оболочки [50].

**Обследование пациента.** Как в широко используемых подробных алгоритмах по ведению пациентов, так и в других публикуемых материалах [34, 45, 51] указывается, что всестороннее изучение анамнеза пациента, включая клинические и эпидемиологические данные, должно быть первым шагом в обследовании пациентов, имеющих характерные признаки диарейного заболевания, а именно профузную диарею, сочетающуюся с симптомами дегидратации и лихорадкой, или кровавистую диарею, особенно у детей и пожилых пациентов или у лиц с иммунодефицитными состояниями (рис. 4, А-2). Существенное значение имеют следующие клинические особенности:

1) когда и как началось заболевание (например, внезапное или постепенное начало, продолжительность симптомов);

2) характеристика испражнений (водянистые, кровавистые, с примесью слизи или гноя, жирные и т. д.);

3) частота стула и относительное количество испражнений;

4) наличие симптомов дизентерии (лихорадка, тенезмы, примесь крови и/или гноя в испражнениях);

5) симптомы эксикоза – жажда, тахикардия, ортостатическая гипотензия, уменьшение диуреза, вялость и заторможенность, снижение тургора кожи;

6) сопутствующие симптомы, их частота и интенсивность (тошнота, рвота, боли в животе, спазмы, головная боль, мышечные боли, расстройства сознания).

Кроме того, у всех пациентов должно быть выяснено наличие эпидемиологических факторов риска развития отдельных заболеваний или их распространения. Они включают следующие обстоятельства:

1) поездки в развивающиеся страны;

2) посещение детских учреждений и род занятий (профессия);

3) употребление в пищу небезопасных продуктов (например, недостаточно термически обработанного мяса, сырых яиц или моллюсков; непастеризованного молока и соков); купание в загрязненных водоемах или использование для питья сырой воды из них (например, из озера или реки);

4) посещение ферм и «детских» зоопарков (где можно потрогать и погладить животных) или контакт с дикими или домашними животными, у которых отмечается диарея;

5) наличие в окружении больных, имеющих сходные симптомы (например, в общежитии, на работе);

6) регулярный или недавний прием лекарств (антибиотиков,

антацидных препаратов, противодиарейных средств);

7) наличие медицинских факторов, предрасполагающих к развитию инфекционной диареи (СПИД, прием иммунодепрессантов, гастрэктомия в анамнезе, ранний детский или старческий возраст);

8) анальный секс или орально-анальные половые контакты;

9) принадлежность к декретированным группам населения (работники питания, воспитатели детских учреждений).

Для пациентов со СПИДом опубликован собственный модифицированный алгоритм первичной диагностики и лечения, предусматривающий более тщательное обследование [51]. Даже в эпоху, когда существует высокоактивные антиретровирусные препараты, диарея у пациентов с ВИЧ-инфекцией остается серьезной проблемой [52].

Целенаправленное объективное обследование также может помочь правильной оценке и лечению острой диареи. Особенно важно выявлять отклонения жизненно важных показателей (в том числе лихорадку, изменения пульса в ортостазе и артериального давления), симптомы эксикоза (сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи, отсутствие яремного венозного пульса), болезненность при пальпации живота и расстройство сознания.

Большинство клинических симптомов, наблюдаемых при инфекционной диарее, неспецифические. Они имеют небольшое диагностическое значение при конкретных кишечных патогенах [19]. Однако для отдельных заболеваний, диагностируемых на основании результатов культурального исследования испражнений (шигеллез, сальмонеллез, кампилобактериоз), характерны некоторые признаки воспали-

тельного процесса, такие, как лихорадка, боли в животе, кровянистые испражнения, наличие в них лейкоцитов, лактоферрина или скрытой крови (II) [53, 54, 55]. То есть речь идет о преобладании в картине заболевания признаков колита или гемоколита.

#### **Исследование испражнений.**

Наибольший интерес представляет разработка оптимальных алгоритмов, основанных на сочетании клинических и эпидемиологических данных о пациенте. Например, продолжительность диареи более одного дня, особенно если она сопровождается лихорадкой, общими симптомами, носит кровянистый характер, а также недавнее применение антибиотиков в анамнезе, посещение детских дошкольных учреждений, госпитализация или наличие симптомов дегидратации (сухость слизистых оболочек, снижение диуреза, тахикардия, симптомы ортостатической гипотензии, вялость, сонливость или заторможенность) должны служить предпосылками для проведения исследования испражнений по алгоритмам, представленным на рис. 1–4.

Дополнительные лабораторно-инструментальные исследования, такие, как биохимический анализ крови, развернутый общий анализ крови, исследование ее на стерильность, общий анализ мочи, рентгенологическое исследование органов брюшной полости, ректороманоскопия и эндоскопическое исследование мягким эндоскопом, следует назначать только тогда, когда степень тяжести заболевания или клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о необходимости использования данных методов.

Рекомендуется избирательный подход для назначения культурального исследования испражнений (рис. 1–4). Оценива-

ется характер кишечного заболевания, затем его относят к 1-й или большей категории, для каждой из которых предусматривается набор необходимых диагностических тестов. Выделяют 3 категории:

1) внебольничную диарею или диарею путешественников, особенно если она сопровождается лихорадкой или примесью крови в испражнениях;

2) нозокомиальную инфекционную диарею, возникающую через 3 и более суток от момента госпитализации;

3) персистирующую диарею (В-II).

Несмотря на то что обнаружение в испражнениях лейкоцитов или лактоферрина дополнительно свидетельствует в пользу воспалительного характера диареи, мнения экспертов в отношении рутинного использования скрининга на наличие воспалительного процесса на начальных этапах диагностики у пациентов с внебольничной или нозокомиальной диареей расходятся.

Однако положительные результаты данного скрининга у пациентов с необъяснимой персистирующей или рецидивирующей диареей позволяют склоняться в сторону возможного диагноза воспалительного заболевания толстой кишки (то есть неспецифического язвенного колита или болезни Крона) и определяют необходимость консультации гастроэнтеролога [28]. Пациенты, инфицированные ЭГКП, часто имеют кровянистую диарею и отрицательный или низкий уровень лактоферрина, что является показанием к применению специализированного подхода к таким пациентам [56].

Госпитализированные пациенты (за исключением, как указывалось выше, необследованных, поступивших в стационар по поводу диареи), особенно при

болях в животе, должны быть обследованы на наличие в фекалиях токсина *C. difficile*.

Всех пациентов, у которых заболевание длится более 7 дней (особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями), следует дополнительно обследовать по алгоритму, приведенному на рис. 4. При подозрении на вспышку острого инфекционного гастроэнтерита могут понадобиться дополнительные специальные исследования испражнений и выделенных штаммов *E. coli* [57].

Быстро развивающиеся методики с использованием новых некультуральных методов – ИФА и ДНК-зонды – дают большие надежды на повышение чувствительности диагностического исследования. Рутинные культуральные исследования, традиционно считающиеся «золотым стандартом», будут иметь решающее значение для определения чувствительности возбудителя к антибиотикам, а также для установления серотипа и типирования возбудителей во время вспышек.

Ротавирусная диарея, являющаяся ведущей причиной инфекционной диареи у детей раннего возраста, может быть диагностирована с помощью коммерческих тест-систем, но, как правило, нет необходимости использовать подобные методы для ведения отдельных пациентов.

Следует подумать и о неинфекционных, или внекишечных, причинах диареи в тех случаях, когда при использовании полного набора микробиологических диагностических методов не определен конкретный возбудитель. В данную группу причин входят синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания толстой кишки (если диарея носит персистирующий или рецидивирующий характер,

в испражнениях содержатся лейкоциты или лактоферрин, а природа диареи остается неустановленной), ишемическое поражение кишечника (возраст пациента старше 50 лет или наличие облитерирующего поражения периферических сосудов), употребление слабительных средств, частичная обструкция, ректосигмоидный абсцесс, болезнь Аддисона–Бирмера, синдром мальабсорбции, дивертикулы тонкой кишки, склеродермия и целиакия [15, 58].

#### Рекомендации по лечению.

Возрастающая угроза инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, наличие нежелательных реакций при применении антимикробных препаратов, суперинфекция, связанная с эрадикацией нормальной микрофлоры антибактериальными средствами, и возможность индукции антибиотиками некоторых факторов вирулентности у энтеропатогенов (например, индукция фторхинолонами фага, ответственного за продукцию шигеллезного токсина) [42], заставляют тщательно взвешивать все за и против при решении вопроса об антимикробной терапии.

Существует только одна ситуация, при которой рекомендуется эмпирическое назначение антибиотиков без культурального исследования испражнений – это пациенты с диареей путешественников, наиболее вероятным возбудителем которой являются энтеротоксигенные штаммы *E. coli* или другие бактериальные патогены. В этом случае назначают фторхинолоны, а детям – котримоксазол, применение которых может сократить длительность заболевания с 3–5 до 1–2 дней (А-1).

Некоторые специалисты предлагают также назначать эмпирическую терапию диареи, продол-

жающуюся более 10–14 дней, при подозрении на лямблиоз, если результаты всех других бактериологических исследований оказались отрицательными, особенно если в анамнезе у пациента есть указания на поездки в другие регионы или контакт с загрязненными источниками воды [15].

В других случаях у пациентов с диареей, сопровождающейся лихорадкой, особенно когда предполагается среднетяжелое или тяжелое течение инвазивной инфекционной диареи, следует назначать эмпирическое лечение (но только после взятия испражнений для исследований, описанных в алгоритме). В данном случае эмпирическая терапия может проводиться препаратами группы фторхинолонов или у детей – котримоксазолом, что позволяет уменьшить длительность заболевания по крайней мере при инфекциях, вызванных чувствительными штаммами шигелл (А-1) [59, 60], и, возможно, при инфекциях, обусловленных чувствительными штаммами *Campylobacter* spp. (В-II) [61].

Во всем мире отмечается рост числа заболеваний, вызванных штаммами *Campylobacter* spp. (в первую очередь *C. jejuni*), резистентными к хинолонам. Причем при назначении фторхинолонов течение данной инфекции может ухудшаться за счет подавления ими нормальной микрофлоры [62, 63]. Эритромицин, многими авторами считающийся препаратом выбора для терапии кампилобактериоза, может сократить длительность заболевания и сроки бактериовыделения при инфекциях, вызванных чувствительными к нему штаммами *C. jejuni* [64].

Назначение фторхинолонов или других антимикробных препаратов при сальмонеллезной инфекции может быть оправданным в случаях, когда имеется

риск генерализации процесса, а также у детей в возрасте до 6 мес (у детей рекомендован нефторированный хинолон – налидиксовая кислота). Однако следует помнить, что, подобно другим антибиотикам, хинолоны могут пролонгировать носительство нетифоидных сальмонелл [15, 23]. Согласно российским рекомендациям по лечению сальмонеллезов, антибактериальные препараты применяются также при сохраняющейся более 2 сут лихорадке и признаках генерализации инфекции.

Особенно вызывает беспокойство появление штаммов *Salmonella* spp. с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе и к фторхинолонам [65]. Не следует назначать антибиотики только в целях профилактики дальнейшего распространения заболевания. Выполнением простых мероприятий, таких, как мытье рук, могут быть достигнуты такие же результаты, но без риска селекции резистентных штаммов.

При подозрении инфекции или при подтвержденной инфекции, вызванной ЭГКП, не следует применять противодиарейные препараты (Е-II) [38, 66]. Решение о необходимости лечения заболевания, которое предположительно могло быть вызвано ЭГКП O157:H7, антимикробными препаратами должно быть тщательно продумано, так как оно может повысить риск развития ГУС.

Результаты исследований не подтверждают, что лечение антибиотиками инфекции, вызванной ЭГКП O157:H7, купирует симптомы заболевания. В некоторых ретроспективных исследованиях даже отмечена более высокая частота развития ГУС у леченных антимикробными препаратами пациентов [21, 22]. Однако это может быть в результате изна-

Таблица 3. Рекомендации по лечению инфекционной диареи бактериальной этиологии

Возбудитель	Пациенты с нормальной иммунной системой	Пациенты с иммунодефицитными состояниями
<i>Shigella</i> spp.	Ко-тримоксазол – 0,96 г, для детей – 5 мг/кг (по триметоприму) 2 раза в день 3 дня (если возбудитель чувствителен <sup>a</sup> ) или фторхинолоны <sup>b</sup> (офлоксацин – 0,3 г, норфлоксацин – 0,4 г, ципрофлоксацин – 0,5 г) 2 раза в день 3 дня (A-I) [59, 60]; у детей налидиксовая кислота – 55 мг/(кг·сут) 5 дней или цефтриаксон [37]; азитромицин [60]	Курс антибиотикотерапии составляет 7–10 дней
Нетифоидные штаммы <i>Salmonella</i> spp.	Антимикробные препараты обычно не рекомендуются (E-I) [23], но при тяжелом течении у детей в возрасте до 6 лет и лиц старше 50 лет, у пациентов после протезирования, а также при пороках сердца, тяжелых формах атеросклероза, опухолях и уремии применяется ко-тримоксазол (если возбудитель чувствителен) или фторхинолоны <sup>b</sup> (в указанных выше дозах) 2 раза в день 5–7 дней (B-III) [15, 74]; цефтриаксон в дозе 100 мг/(кг·сут) в 1 или 2 введения	Курс антибиотикотерапии составляет 14 дней (более длительные курсы назначаются при развитии рецидивов)
<i>Campylobacter</i> spp.	Эритромицин – 0,5 г 2 раза в день 5 дней <sup>a</sup> (B-II) [61]	Такое же (может потребоваться более длительный курс лечения)
<i>Escherichia coli</i> . Штаммы: энтеротоксигенные	Ко-тримоксазол – 0,96 г 2 раза в день 3 дня (если возбудитель чувствителен) или фторхинолоны (офлоксацин – 0,3 г, норфлоксацин – 0,4 г, ципрофлоксацин – 0,5 г) 2 раза в день 3 дня (A-I) [75]	Такое же (B-III)
энтеропатогенные энтероинвазивные энтероаггративные	Как указано выше (B-II) Как указано выше (B-II) [76] Не разработано (C-III)	Такое же (B-III) Такое же (B-III) Рекомендуются фторхинолоны по схеме лечения энтеротоксигенных эшерихиозов
энтерогеморрагические	Не назначать противодиарейные средства (E-II) [68]; роль антибиотиков остается не выясненной, поэтому следует избегать их применения <sup>c</sup> (C-II) [77]	Такое же (C-III)
<i>Aeromonas</i> spp. <i>Plesiomonas</i> spp.	Ко-тримоксазол – 0,96 г 2 раза в день 3 дня (если возбудитель чувствителен), фторхинолоны <sup>b</sup> (ципрофлоксацин – 0,5 г, офлоксацин – 0,3 г, норфлоксацин – 0,4 г) 2 раза в день 3 дня (B-III) [78, 79]	Такое же (B-III)
<i>Yersinia</i> spp.	Назначение антибиотиков обычно не требуется (C-II) [80]; лечение дефероксамином следует прекратить (B-II); при тяжелом течении или развитии бактериемии лечить пациентов с иммунодефицитами, используя комбинированную терапию доксициклином, аминогликозидами, ко-тримоксазолом или фторхинолонами <sup>b</sup> (B-III) [81]	Доксициклин, аминогликозиды (в комбинации) или ко-тримоксазол, или фторхинолоны <sup>b</sup> (B-III) [81]
<i>Vibrio cholerae</i> O1 или O139	Однократно доксициклин – 300 мг или тетрациклин – 500 мг 4 раза в день 3 дня; ко-тримоксазол – 0,96 г 2 раза в день 3 дня или однократно фторхинолоны <sup>b</sup> (A-I) [82]	Такое же (B-III)
Токсигенные штаммы <i>Clostridium difficile</i>	По возможности следует исключить «причинный» антибиотик (B-II) [70]; метронидазол – от 0,25 г 4 раза в день до 0,5 г 3 раза в день 10 дней (A-II) [83]	Такое же (B-III)

<sup>a</sup> В связи с высокой частотой резистентности шигелл к ко-тримоксазолу для эмпирической терапии шигеллеза предпочтение отдается фторхинолонам.

<sup>b</sup> Фторхинолоны не разрешены для применения в детском возрасте.

<sup>c</sup> Антибиотики оказывают максимальный эффект в том случае, если они назначаются как можно раньше от начала заболевания.

<sup>d</sup> Fosфомицин, возможно, является более безопасным и эффективным антибиотиком, но требует дальнейшего изучения [23, 42, 67].

чально более тяжелого течения заболевания у этих пациентов.

Данные, полученные при исследовании *in vitro*, указывают на

то, что некоторые антибиотики могут усиливать продукцию шигеллезного токсина, а эксперименты на животных продемонст-

рировали отрицательные эффекты применения антибиотиков для лечения энтерогеморрагического эшерихиоза [47].

Таблица 4. Рекомендации по лечению инфекционной диареи, вызванной простейшими

Возбудитель	Пациенты с нормальной функцией иммунной системы	Пациенты с иммунодефицитными состояниями
<i>Giardia lamblia</i>	Метронидазол – 0,25–0,75 г 3 раза в день 7–10 дней (А-I) [84]	Такое же (В-III)
<i>Cryptosporidium</i> spp.	При тяжелом течении рекомендуется мономицин (паромомицин) – 0,5 г 3 раза в день 7 дней как при лечении пациентов с иммунодефицитами (С-III)	Мономицин – 0,5 г 3 раза в день 14–28 дней, затем при необходимости 2 раза в день (В-I) [70, 85]; пациентам со СПИДом проводится высокоактивная антиретровирусная терапия, включающая ингибиторы вирусной протеазы (А-II) [86]
<i>Isospora</i> spp.	Ко-тримоксазол – 0,96 г 2 раза в день, 7–10 дней (В-III)	Ко-тримоксазол – 0,96 г 4 раза в день 10 дней, в последующем ко-тримоксазол три раза в неделю или сульфадоксин – 0,5 г и пириметамин 0,025 г 1 раз в неделю неопределенно долго для пациентов со СПИДом (А-I)
<i>Cyclospora</i> spp.	Ко-тримоксазол – 0,96 г 2 раза в день 7 дней (А-II) [45]	Ко-тримоксазол – 0,96 г 4 раза в день 10 дней, в последующем ко-тримоксазол 3 раза в неделю неопределенно долго (А-II)
<i>Microsporidium</i> spp.	Не разработано	Албендазол – 0,4 г 2 раза в день 3 нед (В-I) [88]; пациентам со СПИДом проводится высокоактивная антиретровирусная терапия, включающая ингибиторы вирусной протеазы (А-II) [69, 86]
<i>Entamoeba histolytica</i>	Метронидазол – 0,75 г 3 раза в день 5–10 дней в сочетании с йодохинолом – 0,65 г 3 раза в день 20 дней или мономицином – 0,5 г 3 раза в день 7 дней (А-II)	Такое же

В Японии при нерандомизированных клинических исследованиях и испытаниях *in vitro* установлено, что фосфомицин может безопасно применяться и, возможно, улучшать течение заболевания [23]. Однако данный факт требует дальнейшего изучения (С-III) [42, 67, 22, 23].

Более детальные рекомендации по диагностике и лечению отдельных инфекционных заболеваний представлены в табл. 3 и 4 [15, 51]. В связи с изменениями картины резистентности решающим при выборе тактики антимикробной терапии является знание локальных данных об антибиотикорезистентности [68, 69, 70].

Появляется все больше публикаций о том, что *Aeromonas* spp. также является энтеропатогенным микроорганизмом. С данным возбудителем обычно связывают среднетяжелую диарею, иногда даже хроническую или кровянистую. В данном случае считают необходимым назначение антимикробной терапии

ко-тримоксазолом, который в подобной ситуации является препаратом выбора.

Данные, подтверждающие патогенность *Plesiomonas* spp., довольно скудные. Однако в случаях, особенно при диарее, возникающей после поездок в другие регионы или после употребления моллюсков, если не выделено никаких возбудителей, данный микроорганизм может рассматриваться в качестве возможного этиологического фактора при дифференциальном диагнозе. Имеются отдельные сообщения о том, что в таких случаях применение ко-тримоксазола может сократить длительность заболевания.

В табл. 2 суммированы основные положения, рассмотренные в настоящих рекомендациях. Начальная регидратация, клиническое и эпидемиологическое обследование, избирательное адекватное исследование испражнений и лечение являются решающими в оптимальной диагностике

и ведении пациентов с диареей.

Извещение о подозрении на вспышку инфекционного заболевания и о случаях выявления болезней, подлежащих регистрации центральными органами эпидемиологической службы, является крайне необходимым. Оно позволяет своевременно провести выяснение степени распространения кишечной инфекции.

Для туристов, выезжающих в районы, эндемичные по брюшному тифу и холере, рекомендуются пероральная (Vi) холерная и пероральная (Ту21а) брюшнотифозная вакцины. Новые живая и убитая пероральные холерные вакцины также уже доступны.

#### Рекомендации для эпидемиологической службы

**Культуральное исследование испражнений в эпидемиологических целях.** Культуральное исследование фекалий показано только определенным группам людей. Работники питания и медицинский персонал должны

подвергаться бактериологическому обследованию в случае возникновения у них диареи в связи с возможностью передачи инфекции большому количеству людей в процессе выполнения профессиональной деятельности.

При появлении диареи у детей, посещающих детские учреждения, работников этих учреждений, а также у лиц, постоянно находящихся в замкнутых коллективах (например, в психиатрических больницах, тюрьмах или домах престарелых), также должно быть проведено обследование на наличие у них бактериальной или паразитарной инфекции, поскольку появление заболевших с поражением желудочно-кишечного тракта в данных коллективах может свидетельствовать о начинающейся вспышке инфекции.

Врачи, заподозрившие начало вспышки инфекции на основании роста числа случаев заболеваний с диареей в определенной группе населения, должны назначить в соответствии с клиническими симптомами необходимые лабораторные исследования в целях идентификации возбудителя и установления размеров очага.

О подозрении на вспышку острого инфекционного заболевания должно быть сообщено в органы эпидемиологической службы.

**Извещение о случае инфекционного заболевания.** Извещение о случае инфекционного заболевания – краеугольный камень системы эпидемиологического надзора, организации мероприятий по выявлению вспышки инфекции, а также профилактических мер и контроля. Практические врачи и работники клинических лабораторий играют главную роль в данном процессе. Несмотря на то что форма и порядок подачи извещения несколько различаются, в большинстве го-

сударств извещение посылается в местные или центральные органы эпидемиологической службы сразу после установления диагноза инфекционного заболевания, подлежащего регистрации.

Раннее сообщение о подозрении на вспышку инфекции будет способствовать немедленному проведению необходимого эпидемиологического расследования и в конечном итоге предотвращению дальнейшего распространения заболевания.

Местные эпидемиологические органы могут обследовать отдельных пациентов, проводить расследование в очаге, участвовать в регистрации и извещении лиц, бывших в контакте, и предоставлять дополнительные рекомендации пациентам, охваченных вспышкой заболевания.

Органы эпидемиологической службы могут также предоставлять рекомендации по профилактике заболевания населению или отдельным лицам с повышенным риском развития диареи. Оптимальная форма обращения – в печатных или электронных средствах массовой информации.

**Типирование выделенных культур.** При некоторых бактериальных кишечных инфекциях выявление вспышки заболевания и проведение расследования в очаге, а также эффективность противоэпидемических мероприятий зависят от типирования выделенных штаммов возбудителя в центральной лаборатории эпидемиологической службы.

Так, например, рутинным исследованием является серотипирование выделенных штаммов сальмонелл. В настоящее время разрабатываются методики молекулярного типирования патогенных вирусов, таких, как вирус гепатита А и калицивирусы. В будущем они войдут в повседневную практику эпидемиологической службы.

**Дополнительное лабораторное обследование.** В определенных ситуациях бывает необходима гарантия того, что пациент с лабораторным подтверждением диагноза бактериальной или паразитарной кишечной инфекции излечен или не является больше носителем ее возбудителя.

Так как работники питания и медицинский персонал могут быть источниками бактериальной или паразитарной инфекции даже в том случае, когда заболевание протекает у них в скрытой (бессимптомной) форме, то рекомендуется допускать данные контингенты к работе только после получения 2 отрицательных бактериологических анализов кала, взятого с интервалом в 24 ч и не ранее чем через 48 ч после исчезновения клинических симптомов.

Если пациент получал антимикробную терапию, первый анализ кала должен быть начат не ранее чем через 48 ч после последнего приема антибиотиков [71]. Более того, если заболевание протекает с манифестацией клинических симптомов, то такие лица должны быть отстранены от работы (работники питания – от непосредственного контакта с продуктами, медицинские работники – от контактов с пациентами).

Порядок и сроки отстранения от работы, правила и порядок обследования данных контингентов зависят от вида возбудителя и регламентированы соответствующими нормативными документами.

Особенно тщательно следует контролировать кишечные инфекции, возникающие у работников детских учреждений и у детей, их посещающих, в связи с высокой вероятностью распространения в организованных коллективах таких распространенных возбудителей, как *E. coli* O157:H7 и *S. sonnei*.



Мероприятия по профилактике и контролю за ОДЗ в организованных детских коллективах требуют соблюдения следующих правил:

- не допускать больных детей в коллектив;
- проводить групповую изоляцию выздоравливающих детей;
- проводить санитарно-просветительную работу среди населения [72].

**Просвещение (образование) пациентов как способ профилактики инфекционных заболеваний.** Профилактика многих кишечных инфекций достигается соблюдением простых правил личной гигиены и правил приготовления безопасной пищи.

Мытье рук с мылом – эффективная мера профилактики передачи инфекции. Оно особенно важно для лиц, осуществляющих уход за пациентами с ОДЗ. Выше отмечалось, что испражнения человека должны рассматриваться как потенциально опасные, независимо от того, имеется ли диарея и выделены или нет патогенные микроорганизмы.

Отдельным группам лиц необходимо дополнительное просвещение в вопросах безопаснос-

ти пищевых продуктов. Лица с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированные, длительно получающие глюкокортикоиды или иммуносупрессивную терапию, онкологические больные, проходящие курсы химиотерапии) наиболее восприимчивы к инфекции, вызванной более широким спектром кишечных патогенов. Заболевание у них, вероятнее всего, будет протекать в более тяжелой форме и чаще будет сопровождаться развитием осложнений. При этом риск развития заболевания может быть снижен при обучении и соблюдении ими гигиенических правил [73].

Лица, страдающие алкоголизмом и хроническими заболеваниями печени, представляют группу риска заражения *Vibrio spp.* (особенно *V. vulnificus*), источником которого являются сырые моллюски. Поэтому они должны избегать употребления их в пищу.

Лица с иммунодефицитными состояниями входят в группу риска заболевания инфекцией, вызванной *Listeria monocytogenes*, которая может содержаться в молоке и молочных продуктах (например, в мягких сортах сыра), непрожаренном мясе. Поэтому им сле-

дует избегать употребления этих продуктов.

Беременным следует избегать употребления недостаточно подвергнутого термической обработке мяса в связи с опасностью инфицирования *Toxoplasma gondii*, а также непастеризованного молока и продуктов из него (особенно сыра), французского мягкого сыра, непрожаренного мяса, которые могут содержать *L. monocytogenes*. Оба указанных возбудителя могут обуславливать самопроизвольные аборт.

Для детей раннего возраста и пожилых людей чрезвычайно опасными являются инфекции, вызываемые *E. coli* и сальмонеллами. Однако их развитие легко предотвратить соблюдением правил приготовления и употребления пищи.

В заключение необходимо еще раз отметить, что настоящие рекомендации могут стать практическим руководством для врачей и работников эпидемиологической службы по ведению пациентов с инфекционной диареей и рабочей основой для создания собственных рекомендаций, модифицированных с учетом региональных данных.

## Литература

1. Gross P.A., Barrett T.L., Dellinger E.P., et al. Purpose of quality standard for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994; 18:421.
2. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., Pile T.M.J. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1998; 26:811-38.
3. World Health Organization. The World Health report 1996: fighting disease, fostering development. Report of the Director-General. Geneva: World Health Organization, 1996.
4. Guerrant R.L. Why America must care about tropical medicine: threats to global health and security from tropical infectious diseases. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59:3-16.
5. Herikstadt H., Vergja D., Hadler J., et al. Population-based estimate the burden of diarrheal illnesses: FoodNet 1996-1997. 1st International Conference on Emerging Infectious Diseases (Atlanta), March 1998.
6. Mead P.S., Slutsker L., Dietz V., et al. Food-related illness and death the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:607-25.
7. Nachamkin I., Allos B.M., Ho T. *Campylobacter* species and Guillain Barre syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:555-67.
8. Steiner T.S., Lima A.A.M., Nataro J.P., Guerrant R.L. Enteropathogenic *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. *J Infect Dis* 1998; 177:88-96.
9. Checkley W., Gilman R.H., Epstein L.D., et al. The adverse effects of *Cryptosporidium parvum* infection on the growth of children. In: Program of the 5th Annual Meeting of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) International Centers for Tropical Research (ICTDR), 24-26 April

1996. Bethesda, Maryland: NIAID 1996.
10. Guerrant D.I., Moore S.R., Lima A.A.M., Patrick P., Schorling J.B., Guerrant R.L. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function 4–7 years later in poor-urban community in Northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:707-13.
  11. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Foodborne disease fact sheet. 1999. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/foodbornedis.htm>. Accessed 23 January 2001.
  12. World Health Organization. The management and prevention of acute diarrhea: practical guidelines. 3d ed. Geneva: WHO, 1993.
  13. Bartlett A.V., Moore M., Gary G.W., Starko K.M., Erben J.J., Meredith B.A. Diarrheal illness among infants and toddlers in day care centers. II. Comparison with day care homes and households. *J Pediatr* 1985; 107:503-9.
  14. Ho M-S, Glass R.I., Pinsky P.R., et al. Diarrheal deaths in American children: are they preventable? *JAMA* 1988;260(22):3281-5.
  15. DuPont H.L. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1962-75.
  16. Glass R.I., Lew J.P., Gangarosa R.E., Lebaron C.W., Ho M.S. Estimates of morbidity and mortality rates for diarrheal diseases in American children. *J Pediatr* 1991; 118:S27-33.
  17. Lew J.F., Glass W., Gangarosa R.E., Cohen I.P., Bern C., Moe C.L. Diarrheal deaths in the United States, 1979 through 1987: a special problem for the elderly. *JAMA* 1991; 265:3280-4.
  18. Van Gilder T., Christensen D., Shallow S., et al. Variations in stool handling and culturing practices among clinical microbiology laboratories within the Foodborne Active Surveillance Network (FoodNet): do we need practice guidelines? 99th American Society for Microbiology (Chicago), July 1999.
  19. Cheney C.P., Wong R.K. Acute infectious diarrhea. *Med Clin N Am* 1993; 77:1169-96.
  20. Hines J., Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1292-301.
  21. Wong C.S., Jelacic S., Habeeb R.L., Watkins S.L., Tarr P.I. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-6.
  22. Ikeda K., Ida O., Kimoto K., Takatorige T., Nakanishi N., Tataru K. Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 1999; 52:357-62.
  23. Neill M.A., Opal S.M., Heelan J., et al. Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion during and outbreak in health care workers. *Ann Intern Med* 1991;114:195-9.
  24. Cohen M.L., Tauxe R.V. Drug-resistant Salmonella in the United States: an epidemiologic perspective. *Science* 1986; 234:964-9.
  25. Pavia A.T., Shipman L.D., Wells J.G., et al. Epidemiologic evidence that prior antimicrobial exposure decreases resistance to infection by antimicrobial-sensitive Salmonella. *J Infect Dis* 1990; 161:255-60.
  26. Edmond M.B., Ober J.F., Weinbaum D.L., et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia; risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1126-33.
  27. Edmond M.B., Ober I.F., Weinbaum D.L., et al. Risk factors for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia [abstract 47]. In: Program and abstract of the 34th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994.
  28. Fine K.D., Ogunji F., George J., Niehaus M.D., Guerrant R.L. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1300-5.
  29. Hedberg C.W., MacDonald K.L., Osterholm M.T. Changing epidemiology of food-home disease: a Minnesota perspective. *Clin Infect Dis* 1994; 18:671-80.
  30. Hedberg C.W., Hirschhorn N. Why foodborne disease surveillance is critical to the safety of our food supply. *Am J Public Health* 1996; 86:1076-7.
  31. Glynn M.K., Bopp C., Dewitt W., Dabney P., Mokhtar M., Angulo F.J. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104 infections in the United States. *N Engl J Med* 1998; 338:1333-8.
  32. Talan D.A., Moran G.J., Ong S., et al. Prevalence of *E. coli* O157:H7 and other enteropathogens among patients presenting to US emergency departments with bloody diarrhea [abstract]. In: Abstracts of the International Conference on Emerging Infectious Diseases (Atlanta), 8–11 March 1998.
  33. Morris A.J., Murray P.R., Reller L.B. Contemporary testing for enteric pathogens: the potential for cost, time, and health care savings. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1776-8.
  34. Bauer T.M., Lalvani A., Fahrenbach J., et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001; 285:313-19.
  35. Siegel D.L., Edelstein P.H., Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *JAMA* 1990; 263:979-82.
  36. Choi S.W., Park C.H., Silva T.M.J., Zaenker E.I., Guerrant R.L. To culture or not to culture: fecal lactoferrin screening for inflammatory bacterial diarrhea. *J Clin Microbiol* 1996; 34:928-32.
  37. Eidlitz-Marcus T., Cohen Y.H., Nussinovitch M., Elian I., Varsano I. Comparative efficacy of two- and five-day courses of ceftriaxone for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr* 1993; 123:822-4.
  38. Slutsker L., Ries A.A., Greene K.D., Wells J.G., Hutwagner L., Griffin P.M. *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in the United States: clinical

- and epidemiologic features. *Ann Intern Med* 1997; 126:505-13.
39. Guerrant R.L., Wanke C.A., Barren L.J., Schwartzman J.D. A cost effective and effective approach to the diagnosis and management of acute infectious diarrhea. *Bull NY Acad Med* 1987; 63:484-99.
  40. Mead P.S., Griffin P.M. *Escherichia coli* O157-H7. *Lancet* 1998; 352: 1207-12.
  41. Tarr P.I., Neill M.A. Perspective: the problem of non-O157:H7 Shiga toxin (verocytotoxin)-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1996;174:1136-9.
  42. Kehl K.S., Havens P., Behnke C.E., Acheson D.W. Evaluation of the premier EHEC assay for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2051-4.
  43. Lee L.A., Taylor J., Carter G.P., Quinn B., Fanner J.J., Tauxe R.V. *Yersinia enterocolitica* O:3: an emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. The *Yersinia enterocolitica* Collaborative Study Group. *J Infect Dis* 1991; 163:660-3.
  44. Morris A.J., Wilson M.L., Reller L.B. Application of rejection criteria for stool ovum and parasite examinations. *J Clin Microbiol* 1992; 30:3213-6.
  45. Guerrant R.L., Bobak D.A. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991; 325:327-40.
  46. Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1996;97:424-35.
  47. Anonymous. Water with sugar and salt [editorial]. *Lancet* 1978; 2:300-1.
  48. Avery M.E., Snyder J.D. Oral therapy for acute diarrhea: the underused simple solution. *N Engl J Med* 1990; 323:891-4.
  49. Molla A.M., Molla A., Nath S.K., Khatun M. Food-based oral rehydration salt solutions for acute childhood diarrhoea. *Lancet* 1989; 2:429-31.
  50. Silva A.C., Santos-Neto M.S., Scares A.M., Fonteles M.C., Guerrant R.L., Lima A.A.M. Efficacy of a glutamine-based oral rehydration solution on the electrolyte and water absorption in a rabbit model of secretory diarrhea induced by cholera toxin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:513-9;533-5.
  51. Thielman N.M., Guerrant R.L. An algorithmic approach to the workup and management of HIV-related diarrhea. *J Clin Outcomes Management* 1997; 4:36-47.
  52. Tacconel E., Tumbarello M., Donati K.D., Leone F., Mazzella P., Cauda R. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in human immunodeficiency virus infection: a changing scenario. *Clin Infect Dis* 1999; 28:936-7.
  53. McNeely W.S., DuPont H.L., Mathewson J.J., Oberhelman R.A., Ericsson C.D. Occult blood versus fecal leukocytes in the diagnosis of bacterial diarrhea: a study of US travelers to Mexico and Mexican children. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55:430-3.
  54. Munoz C., Baqar S., van de Verg L., et al. Characteristics of *Shigella sonnei* infection of volunteers: signs, symptoms, immune responses, changes in selected cytokines and acute-phase substances. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53:47-54.
  55. Speelman P., McGlaughlin R., Kabir I., Butler T. Differential clinical features and stool findings in shigellosis and amoebic dysentery. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1987; 81:549-51.
  56. Iida T., Naka A., Suthienkul O., Sakaue Y., Guerrant R.L., Honda T. Measurement of fecal lactoferrin for rapid diagnosis of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection. *Clin Infect Dis* 1997; 25:167.
  57. Centers for Disease Control and Prevention. Foodborne outbreaks of enterotoxigenic *Escherichia coli*; Rhode Island and New Hampshire, 1993 [published erratum appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43:127]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43:81-9.
  58. Donowitz M., Kokke F.T., Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995; 332:725-9.
  59. Bennish M.L., Salam M.A., Khan W.A., Khan A.M. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy. A randomized, blinded trial. *Ann Intern Med* 1992; 117:727-34.
  60. Khan W.A., Seas C., Dhar U., Salam M.A., Bennish M.L. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126:697-703.
  61. Mandal B.K., Ellis M.E., Dunbar E.M., Whale K. Double-blind placebo-controlled trial of erythromycin in the treatment of clinical *Campylobacter* infection. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13:619-23.
  62. Smith K.E., Besser J.M., Hedberg C.W., et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. *N Engl J Med* 1999; 340:1525-32.
  63. Segreti J., Gootz T.D., Goodman L.J., et al. High-level quinolone resistance in clinical isolates of *Campylobacter jejuni*. *J Infect Dis* 1992; 165:667-70.
  64. Williams M.D., Schorling J.B., Barrett L.J., et al. Early treatment of *Campylobacter jejuni* enteritis [published erratum appears in *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33 (7):1129]. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:248-50.
  65. Olsen S.J., DeBess E., Marano N., et al. Transmission of multidrug-resistant *Salmonella* associated with fluoroquinolone use in a nursing home [abstract 61]. In: Program and abstracts of the 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Alexandria, Virginia; Infectious Diseases Society of America, 1999:34.
  66. Bell B.P., Griffin P.M., Lozano P., Christie D.L., Kobayashi J.M., Tarr P.I. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics* 1997; 100:E12.
  67. Zhang X.P., McDaniel A.D., Wolf L.E., Keusch G.T., Waldor M.K., Acheson D.K. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin—encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis* 2000; 181:664-70.

68. Cimolai N., Morrison B.J., Carter J.E. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis-associated hemolytic-uremic syndrome. *Pediatrics* 1992; 90:616-21.
69. Contreas C.N., Berlin O.G., Speck C.E., Pandhumas S.S., Lariviere M.I., Fu C. Modification of the clinical course of intestinal microsporidiosis in acquired immunodeficiency syndrome patients by immune status and anti-human immunodeficiency virus therapy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:555-8.
70. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:739-50.
71. Benenson A.S. Salmonellosis. In: American Public Health Association, ed. Control of communicable diseases manual. Washington, DC: American Public Health Association, 1995:410-5.
72. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. Evanston, IL: American Academy of Pediatrics, 1997.
73. Angulo F.J., Swerdlow D.L. Bacterial enteric infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21(Suppl):93.
74. Mandal B.K. Treatment of multiresistant typhoid fever. *Lancet* 1990; 336:1383.
75. Mattila L., Peltola H., Siitonen A., Kyronseppa H., Simula I., Kataja M. Short-term treatment of traveler's diarrhea with norfloxacin: a double-blind, placebo-controlled study during two seasons. *Clin Infect Dis* 1993; 17:779-82.
76. Prado D., Lopez E., Liu H., et al. Ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of shigella and enteroinvasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:644-7.
77. Proulx F., Turgeon J.P., Delage G., Lafleur L., Chicoine L. Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 1992; 121:299-303.
78. Kain K.C., Kelly M.T. Clinical features, epidemiology, and treatment of *Plesiomonas shigelloides* diarrhea. *J Clin Microbiol* 1989; 27:998-1001.
79. Nathwani D., Laing R.B., Harvey G., Smith C.C. Treatment of symptomatic enteric *Aeromonas hydrophila* infection with ciprofloxacin. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:653-4.
80. Ostroff S.M., Kapperud G., Lassen J., Aasen S., Tauxe R.V. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. *J Infect Dis* 1992; 166:812-7.
81. Scavizzi M. *Yersinia enterocolitica*. In: Yu V.L., Merlgan T.C., Barrie S.L., eds. Antimicrobial therapy and vaccines. Baltimore: Williams Wilkins; 1999:481-8.
82. Khan W.A., Bennis M.L., Seas C., et al. Randomised controlled comparison of single-dose Ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 or O139. *Lancet* 1996; 348:296-300.
83. Wenisch C., Parschalk B., Hasenhundl M., Hirschl A.M., Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea [published erratum appears in *Clin Infect Dis* 1996;23(2):423]. *Clin Infect Dis* 1996; 22:813-8.
84. Lerman S.J., Walker R.A. Treatment of giardiasis: literature review and recommendations. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21:409-14.
85. Wanke C.A., Gerrior J., Blais V., Mayer H., Acheson D. Successful treatment of diarrheal disease associated with enteroaggregative *Escherichia coli* in adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1998;178:1369-72.
86. Foudraine N.A., Weverling G.J., van Gool T., et al. Improvement of chronic diarrhoea in patients with advanced HIV-1 infection during potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12:35-41.
87. Hoge C.W., Shilm D.R., Ghimire M., et al. Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for cyclospora infections among travellers and foreign residents in Nepal [published erratum appears in *Lancet* 1995; 345:1060]. *Lancet* 1995; 345:691-3.
88. Molina J.M., Chastang C., Goguel J., et al. Albendazole for treatment and prophylaxis of microsporidiosis due to *Encephalitozoon intestina* in patients with AIDS: a randomized double-blind controlled trial. *Infect Dis* 1998; 177:1373-7.