

## Отпуск без проблем: современные подходы к профилактике и лечению диареи путешественников

Андреева И.В., Стецюк О.У.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева  
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: диарея путешественников, профилактика, лечение, антибиотики, пробиотики.

Диарея путешественников является самым частым инфекционным заболеванием, встречающимся у данной категории граждан и возникающим, как правило, в течение первой недели поездки. В обзоре представлены сводные данные по эпидемиологии и этиологии диареи путешественников. Подробно описаны неспецифические и медикаментозные (антибиотики, пробиотики) мероприятия по профилактике этого инфекционного заболевания. Также рассмотрены подходы к лечению диареи путешественников (пероральная регидратация, пробиотики, противодиарейные средства, антибактериальные препараты) у взрослых и детей в зависимости от степени тяжести заболевания

## Current approaches to prophylaxis and treatment of travelers' diarrhea

Andreeva I.V., Stetsiouk O.U.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva  
E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: travelers' diarrhea, prophylaxis, treatment, antimicrobials, probiotics.

Travelers' diarrhea is the most common infectious disease in this subpopulation and usually develops within the first week of travel. This review presents summarized data on epidemiology and etiology of travelers' diarrhea. Nonspecific precautions and medical treatments (antimicrobials, probiotics) to prevent this infection are described in detail. Current approaches to the treatment of travelers' diarrhea (oral rehydration, probiotics, anti-diarrheals, antimicrobials) in adults and children depending on disease severity are also considered.

### Введение

Под «диареей путешественников» понимают 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 24 часов в сочетании с минимум одним дополнительным симптомом, таким как спастические боли (колики) в животе, тенезмы, тошнота, рвота или императивные позывы на дефекацию [1, 2]. Вышеуказанные симптомы, как правило, возникают при смене постоянного места жительства, путешествии за границу в течение первой недели и/или сразу после возвращения из поездки [1, 2].

Несмотря на тот факт, что впервые синдром диареи путешественников (ДП) был описан еще в 1963 г. Keap В.Н. [3], открытие энтеротоксигенных штаммов *Escherichia coli* (ЕТЕС), являющихся ключевым этиологическим агентом ДП, произошло в 1975 г. [4], а эффективное лечение данного заболевания появилось спустя 7 лет после установления возбудителя (1982 г.) [5], в наши дни распространенность ДП во время 2-недельного отпуска остается очень высокой и зависит от места пребывания и особенностей путешественников [2].

### Эпидемиология

ДП является самым частым инфекционным заболеванием, возникающим у данной категории граждан. Ежегодно из 100 млн. человек, которые путешествуют в развивающиеся страны, особенно в тропические и субтропические районы (Латинскую Америку, страны Карибского бассейна, Южную Азию, Ближний Восток и Африку), ДП заболевают от 30 до 70% туристов, и каждый год регистрируется более 40 млн. случаев ДП [6, 7, 8]. По данным европейских исследований, частота ДП в настоящее время несколько ниже (до 40%) в сравнении с отмечаемой 20 лет назад частотой 70% [9, 10].

В соответствии с рекомендациями Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в зависимости от степени риска развития ДП мир можно разделить на регионы с низким, средним и высоким риском [7]:

**Регионы с низким риском:** США, Канада, Австралия, Новая Зеландия, Япония и страны Северной и Западной Европы;

**Регионы с промежуточным (средним) риском:** Вос-

точная Европа, Южная Африка, некоторые страны Карибского бассейна;

**Регионы с высоким риском:** большинство стран Азии, страны Ближнего и Среднего востока, Африка, Мексика, Центральная и Южная Америка.

К регионам с высоким риском возникновения ДП относятся страны, в которых частота ДП в первые 2 недели пребывания составляет 20% и более, со средним риском – 8-20% и с низким риском – страны, где частота ДП не превышает 8% [11, 12].

## Последствия ДП

Обычно ДП имеет тенденцию к самостоятельному разрешению, с длительностью симптомов менее 1 недели, однако, помимо заболеваемости, ДП приводит к внушительным финансовым потерям, как со стороны путешественников, так и бюджета самих стран, откуда они прибывают, препятствуя осуществлению деловых планов и приводя к потерям туристических доходов, нанося тем самым глобальный экономический ущерб [13, 14]. Из 1000 обращений за медицинской помощью путешественников, вернувшихся из поездки, 335 случаев обусловлены острой или хронической диареей [15]. В 5-17% случаев ДП переходит в синдром раздраженного кишечника, который может сохраняться месяцами и даже годами [16, 17]. Последствиями перенесенной ДП также может быть реактивный артрит, нередко ассоциированный с HLA-B27 [18], и синдром Гийена-Барре (в частности, связанный с инфекцией, вызванной *Campylobacter jejuni*) [19].

## Этиология

При выполнении микробиологического исследования патогены при ДП идентифицируются в 50-94% случаев [20-23]. Как и при всех инфекционных заболеваниях, выделение патогена из нестерильного в норме локуса организма не всегда может расцениваться как клинически значимое. Однако, в связи с отсутствием в настоящее

время другого рода исследований (например, определение иммунного ответа на возбудитель) целесообразно рассматривать выделенного патогена в качестве важно-го с этиологической точки зрения.

Большинство случаев (более 80%) ДП вызываются различными бактериальными патогенами (энтеротоксигенные штаммы *E. coli* – 50-75%, энтероагрегативные штаммы *E. coli*, *Shigella* spp., *C. jejuni*, *Salmonella* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas shigelloides*, энтеротоксигенные штаммы *Bacteroides fragilis* и нехолерные вибрионы). В 12-17% причиной инфекций ЖКТ у путешественников являются норовирус (нередко вызывает вспышки ДП на курортах или круизных лайнерах), ротавирус, астровирус. Около 10% случаев ДП имеют протозойную природу (лямблии – *Giardia duodenalis*, реже дизентерийная амеба – *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp., *Microsporidium* spp.) [7, 14, 23-26]. ЕТЕС является наиболее распространенным патогеном во многих регионах, хотя данный возбудитель значительно реже вызывает ДП у туристов в Юго-Восточной Азии, включая Таиланд, где чаще выделяются *Campylobacter* и *Aeromonas* [27]. Также не следует забывать о пищевой токсикоинфекции как причине ДП с типичной клинической картиной (внезапное начало, тошнота, рвота и диарея), возникающей после употребления в пищу продуктов с токсинами, обычно продуцируемыми *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* или *Clostridium perfringens*, если продукты не были приготовлены или не хранились должным образом (до 5% случаев ДП) [28].

Различия в частоте выделения возбудителей при ДП в отдельных регионах представлены в Таблице 1.

## Классификация

Ранее ДП классифицировалась как легкая (1-2 эпизода неоформленного стула за предшествующие 24 ч без других симптомов), средней степени (1-2 эпизода неоформленного стула за предшествующие 24 ч в сочетании с другими симптомами, или большее количество эпизодов неоформленного стула без дополнительных

**Таблица 1.** Региональные различия в этиологии ДП (объединенные данные исследований, проведенных в 2002-2011 гг.) [20-30]

Возбудитель	Сообщаемая частота выделения патогенов, %			
	Латинская Америка и Карибы	Африка	Южная Азия	Юго-Восточная Азия
Энтеротоксигенная <i>E. coli</i>	≥35	25-35	15-25	5-15
Энтероагрегативная <i>E. coli</i>	25-35	<5	15-25	Нет данных
<i>Campylobacter jejuni</i>	<5	<5	15-25	25-35
<i>Salmonella</i> spp.	<5	5-15	<5	5-15
<i>Shigella</i> spp.	5-15	5-15	5-15	<5
Норовирус	15-25	15-25	5-15	<5
Ротавирус	15-25	5-15	5-15	<5
Лямблии	<5	<5	5-15	5-15

симптомов) и классическая ДП (3 или более эпизодов неоформленного стула и дополнительные симптомы) [10]. Однако в последнее время от этой традиционной градации всё чаще отказываются. С точки зрения новой терапевтической стратегии ведения пациентов с ДП, предлагаемой ведущими экспертами, рекомендуется использовать следующую классификацию острой ДП [31]:

- **Легкая:** диарея, которая вполне удовлетворительно переносится, не причиняет беспокойства и не влияет на запланированную активность, т.е. у пациента отмечаются только несколько эпизодов неоформленного стула без тяжелых сопутствующих симптомов.
- **Средняя:** диарея, которая причиняет беспокойство или влияет на запланированную активность независимо от количества эпизодов неоформленного стула и обычно сопровождается значимыми сопутствующими симптомами, но без признаков дизентерии.
- **Тяжелая:** диарея, которая приводит к полной нетрудоспособности или полностью делает невозможной запланированную активность; все случаи дизентерии рассматриваются как тяжелые.

### Клинические проявления

Инкубационный период зависит от возбудителя и может варьировать от 6-72 ч (при диарее, вызванной ETEC и *Vibrio parahaemolyticus*, некоторыми вирусами) до 7-10 и более дней (при диарее, вызванной простейшими, симптомы заболевания редко возникают в первые несколько недель путешествия, и, как правило, развиваются уже после возвращения из поездки) [7].

Клинические симптомы обычно возникают на 3-4-й день путешествия, хотя возможен и второй пик развития заболевания (на 10-й день). Не исключено и более раннее развитие симптоматики (через несколько часов), если причиной диареи являются бактериальные токсины. У большинства пациентов частота стула не превышает 3-5 раз в сутки, однако у 20% она может достигать до 10-15 раз. Кишечным расстройствам сопутствуют боли в животе (55-65% случаев), лихорадка (50-60%). Кровь в кале отмечается сравнительно редко (10%) [7].

Длительность заболевания без лечения при ДП вирусной природы составляет 2-4 дня, бактериальная ДП продолжается, как правило, от 3 до 7 суток, а ДП, вызванная простейшими, может персистировать от 2-3 недель до нескольких месяцев [7]. У некоторых пациентов жалобы на боли в животе и неустойчивый стул сохраняются в течение месяцев, и формируется постинфекционный синдром раздраженного кишечника.

### Профилактика ДП

#### Предостережения по питанию

Профилактика ДП начинается с рекомендаций по образу питания. Путешественникам следует избегать употребления водопроводной воды, льда, непастеризованного молока, термически не обработанных морепродуктов, сырого или непрожаренного мяса. Употребление пищи, приобретенной у уличных торговцев,

представляет особенно высокий риск развития ДП. Следует хранить соответствующим образом продукты и напитки, включая газированные в бутылках; употреблять полностью термически обработанную и свежеприготовленную пищу, сухие продукты, такие как хлеб и крупы [7, 13, 32].

#### Висмута субсалицилат

Висмута субсалицилат является одним из первых препаратов, эффективность которого была установлена при ДП. Висмута субсалицилат предупреждает 60-65% случаев ДП и может использоваться с профилактической целью. Однако для достижения полного профилактического эффекта требуется 4-кратный прием препарата в день, что может приводить к возникновению нежелательных явлений (черному окрашиванию языка и стула, тошноте, запору и, редко, появлению шума в ушах). У висмута субсалицилата имеются значимые лекарственные взаимодействия с антикоагулянтами, пробеницидом и метотрексатом, поэтому не следует использовать препарат у пациентов, принимающих вышеуказанные лекарственные средства, а также у лиц с непереносимостью аспирина, почечной недостаточностью, подагрой. Висмута субсалицилат не рекомендуется назначать детям до 12 лет. Кроме того, данный препарат в России не зарегистрирован, однако может быть приобретен без рецепта в стране путешествия [7, 13].

#### Антибактериальные препараты (АБП)

Давно установлено, что назначение АБП снижает частоту ДП. Эффективность профилактического назначения АБП, которая составляет более 90%, обусловлена тем, что подавляющее большинство случаев ДП (около 80%) вызывается именно бактериальными возбудителями. Однако АБП имеют несколько недостатков: (1) не действуют на вирусных возбудителей ДП; (2) нарушают нормальную микрофлору кишечника, что делает путешественника более чувствительным к инфекциям, вызванным резистентными патогенами; (3) могут вызывать аллергические реакции и реакции фотосенсибилизации; (4) могут быть причиной антибиотикоассоциированной диареи; (5) могут способствовать развитию и распространению антибиотикорезистентности. Кроме того, требуется наличие альтернативного АБП в случае развития диареи на фоне профилактического применения антибиотиков [7, 13, 14].

В связи с этим превентивное использование АБП следует рассматривать только у путешественников с иммунодефицитами, воспалительными заболеваниями кишечника или в тех ситуациях, когда ДП может иметь значимые медицинские и социальные последствия (например, ставит под угрозу участие в спортивных мероприятиях), т.е. в ситуациях, когда даже короткий эпизод диареи может негативно повлиять на итоговую цель путешествия [7].

#### Пробиотики

Использование пробиотиков в профилактике ДП было изучено в ряде работ [7]. По результатам мета-анализа 34 исследований использования пробиотиков для профилактики различных видов острой диареи уста-

новлено снижение риска ДП на фоне применения пробиотиков, причем превентивный эффект достоверно не различался между различными пробиотическими штаммами, а именно, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и др., используемыми как в монотерапии, так и при сочетании двух или более штаммов [33].

Установлены механизмы, обуславливающие профилактический эффект ряда пробиотических штаммов. Так, *Lactobacillus helveticus* способствует уменьшению эпителиальной инвазии *S. jejuni*, *Lactobacillus salivarius* ингибирует рост и адгезию энтероагрегативной *E. coli*, а *L. acidophilus* усиливает абсорбцию электролитов в кишечнике путем стимуляции активности и экспрессии белка-переносчика SLC26A3 [34-36].

В 2007 г. был опубликован мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований, в ходе которого изучалась эффективность пробиотиков в профилактике ДП. Как оказалось, *S. boulardii* и комбинация *L. acidophilus* и *B. bifidum* достоверно предотвращают возникновение ДП и могут быть предложены в качестве эффективного и безопасного метода ее профилактики [37].

Вполне резонным является вопрос: для профилактики ДП следует использовать один штамм лактобактерий или бифидобактерий или комбинацию пробиотиков? Установлено, что при использовании комбинации лактобактерий (*L. rhamnosus GG*) и бифидобактерий (*B. breve* или *B. lactis*) наиболее эффективно подавляется адгезия патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника в сравнении с использованием отдельных пробиотических штаммов [38]. Совместное же применение *L. acidophilus* и *B. lactis* повышает продукцию противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, что способствует развитию гуморального компонента иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту, особенно важную при путешествии в субтропические и тропические регионы [39].

Хотелось бы отметить пробиотик БАД «Максилак» (Genexo, ЗАО «ФП Оболенское»), занявший по результатам 2017 г. 4-ое место среди всех пробиотиков, продаваемых в России, который характеризуется рядом преимуществ по сравнению с другими пробиотиками, являющимися лидерами рынка. Во-первых, он содержит 9 различных штаммов лактобактерий и бифидобактерий (*L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *S. thermophilus*, *L. lactis*), а, как указано выше, именно комбинация определенных лактобактерий и бифидобактерий наиболее целесообразна в профилактике ДП. Во-вторых, количество полезных микроорганизмов в этом пробиотике максимально по сравнению с остальными лидерами рынка среди пробиотиков ( $4,5 \times 10^9$  КОЕ), и именно такая доза пробиотиков является достаточной для обеспечения профилактического и лечебного эффектов [40-42]. В-третьих, он принимается всего 1 раз в сутки, тем самым, значительно повышая комплаентность пациентов. В-четвертых, он хранится при комнатных условиях, что удобно при использовании в путешествии. Еще хотелось бы отметить БАД «Максилак Бэби» того же производителя (Genexo, ЗАО «ФП Оболенское»), который

также является синбиотиком и содержит в своем составе 9 пробиотических микроорганизмов (*L. acidophilus*, *L. casei*, *B. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *B. bifidum*, *B. longum*) в сочетании с пребиотиком (фруктоолигосахариды), который может помочь предотвратить ДП у детей с 4 месяцев. Важно помнить, что начинать профилактический прием пробиотика целесообразно за несколько дней до начала путешествия (как правило, за 3 дня до отъезда) и продолжать в течение первой недели пребывания на отдыхе.

## Подходы к лечению ДП

Основные принципы ведения пациентов с ДП в соответствии с рекомендациями CDC следующие [7]:

### Терапия ДП легкой степени:

- АБП не рекомендуются пациентам с легким течением ДП;
- Следует рассмотреть применение лоперамида или висмута субсалицилата для лечения легкой формы ДП.

### Терапия ДП средней степени:

- АБП могут использоваться для лечения пациентов со среднетяжелым течением ДП;
- Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), азитромицин и рифаксимин могут использоваться для лечения пациентов со среднетяжелым течением ДП;
- Возможно использование лоперамида в качестве вспомогательной терапии среднетяжелой и тяжелой ДП;
- Возможно использование лоперамида в качестве монотерапии при среднетяжелой ДП.

### Терапия тяжелой ДП:

- Для лечения пациентов с тяжелой ДП должны использоваться АБП;
- Предпочтительным препаратом для лечения тяжелой ДП является азитромицин;
- Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и рифаксимин могут использоваться для лечения пациентов с тяжелым течением ДП нешигеллезной этиологии;
- Для лечения пациентов с ДП может использоваться однократный прием одной дозы АБП.

Таким образом, тактика ведения пациентов с ДП легкой степени и ряда случаев среднетяжелой ДП предусматривает возможность обойтись без назначения АБП. Лечебные мероприятия у такого рода пациентов включают использование оральной регидратации, противодиарейных лекарственных средств (лоперамид), антисекреторных препаратов (рацекадотрил), висмута субсалицилата и пробиотиков.

### Пероральная регидратация

Во время любой диареи отмечается потеря жидкости и электролитов, поэтому их возмещение является важным компонентом лечения, особенно у детей младшего возраста и у взрослых с хроническими заболеваниями. У взрослых путешественников, не страдающих хронической патологией, тяжелая дегидратация на фоне ДП встречается крайне редко, за исключением случаев

длительно некупируемой рвоты. Тем не менее, у всех категорий пациентов восполнение потери жидкости остается обязательным дополнением основной терапии и помогает путешественнику быстрее восстановиться от инфекции. В случаях развития значимой потери жидкости следует использовать оральные регидратационные соли (ОРС), которые доступны в большинстве аптек в развивающихся странах. ОРС приготавливаются путем добавления пакета ОРС к указанному объему воды (как правило, 1 л). В легких случаях регидратация может поддерживаться любыми жидкостями, однако чрезмерное употребление сладких (в том числе газированных) напитков может быть причиной осмотической диареи [7].

#### Противодиарейные препараты

Противодиарейные препараты обеспечивают облегчение симптомов и в ряде случаев рассматриваются как необходимый компонент терапии ДП. Синтетические опиаты (лоперамид, дифеноксилат) снижают тонус и моторную функцию кишечника вследствие связывания с опиоидными рецепторами, замедляя перистальтику и увеличивая время прохождения содержимого по кишечнику. Кроме этого, на фоне применения противодиарейных препаратов повышается тонус анального сфинктера, уменьшая недержание каловых масс и позывы к дефекации [7]. Необходимо отметить, что лоперамид оказывает исключительно симптоматическое облегчение, не ликвидируя причину диареи. Однако в ряде случаев существует реальная необходимость использования лоперамида, например, когда пациенту нужно удовлетворительно перенести перелет на самолете или поездку в автобусе. В такой ситуации пациент должен в первую очередь принять антибиотик, а затем лоперамид, который поможет пациенту дождаться наступления эффекта от принятого АБП в поездке без значимых проблем с кишечником [7, 43]. Режим дозирования лоперамида составляет 4 мг (2 таблетки) одномоментно, а затем по 2 мг после каждого эпизода диареи (максимально 16 мг в сутки) [7, 44, 45]. Длительность самостоятельного применения лоперамида не должна превышать 48 ч, а в случае отсутствия эффекта применение препарата следует прекратить и обратиться к врачу. Важно пом-

нить, что лоперамид противопоказан при кровавистой диарее (шигеллез, сальмонеллез, кампилобактериоз), у пациентов с диареей и лихорадкой, а также при диарее, вызванной *E. coli* O157 (из-за высокого риска развития гемолитико-уремического синдрома). Лоперамид противопоказан для использования у детей в возрасте до 6 лет; у детей старше 6 лет максимальная суточная доза лоперамида составляет 6 мг [7, 44, 45].

#### Антисекреторные препараты (рацекадотрил)

Рацекадотрил представляет собой пероральный препарат антисекреторного действия (ингибитор энкефалиназы), применяемый для лечения острой диареи. Рацекадотрил уменьшает кишечную гиперсекрецию воды и электролитов, вызываемую токсинами или воспалением, действует исключительно в слизистой оболочке и не влияет на базальную секрецию кишечника [46]. Рацекадотрил оказывает быстрое противодиарейное действие, не изменяя времени прохождения кишечного содержимого через кишечник, и эффективно купирует диарею. В настоящее время имеется обширная доказательная база, подтверждающая эффективность использования рацекадотрила при острой диарее, как у взрослых, так и у детей. Кроме того, уже выполнено несколько мета-анализов использования рацекадотрила при данном состоянии (Таблица 2). Во всех публикациях демонстрируется благоприятный профиль безопасности рацекадотрила, в подавляющем большинстве случаев не отличающийся от плацебо [47-51].

В 2017 г. были опубликованы немецкие практические рекомендации по терапии острой ДП, в которых рацекадотрил указан в качестве препарата выбора для лечения неосложненных случаев ДП, а применение АБП следует рассматривать только при осложненном течении [8]. Режим дозирования рацекадотрила у пациентов старше 18 лет: 100 мг (1 капсула) 3 раза в сутки до еды. Прием рацекадотрила следует продолжать до нормализации стула (появление нормального кала до двух раз), но не более 7 дней. Рацекадотрил разрешен для применения у детей с 3 месяцев, но в настоящее время в РФ детская лекарственная форма (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) не зарегистрирована,

**Таблица 2.** Мета-анализы, подтверждающие эффективность рацекадотрила при острой диарее

Авторы, год	Количество исследований, включенных в мета-анализ	Основные результаты/выводы
Lehert P., et al.; 2011 [48]	9	Доля пациентов с купированной диареей была в 2 раза выше в группе рацекадотрила, чем в группе плацебо (отношение рисков 2,04, 95% ДИ 1,85-2,32, $p < 0,001$ ). Рацекадотрил оказывает клинически значимый эффект в лечении диареи (сокращение длительности заболевания, частоты и количества стула).
Gutiérrez-Castrellón P., et al.; 2015 [49]	51	Рацекадотрил превосходит плацебо, пробиотики и цинк по эффективности купирования диареи
Gordon M., et al.; 2016 [50]	7, из них в 5 рацекадотрил сравнивался с плацебо или с отсутствием каких-либо вмешательств	Статистически значимое сокращение длительности симптомов диареи в группе рацекадотрила в сравнении с плацебо или с отсутствием каких-либо вмешательств на 53,5 ч (95% ДИ от -65,64 до -41,3)
Eberlin M., et al.; 2018 [51]	58	Сокращение времени до купирования диареи (106,2 ч в сравнении с 78,2 ч, среднее сокращение – 28 ч, $p < 0,0001$ ) по результатам 24 исследований, в которых оценивался данный показатель

а взрослая лекарственная форма (капсулы) не должна применяться в педиатрической практике из-за высокого содержания действующего вещества.

#### Пробиотики

К настоящему моменту в медицинской литературе опубликовано более 20 мета-анализов, продемонстрировавших высокую эффективность пробиотиков в лечении острой диареи, в первую очередь, у детей. Столь внушительная доказательная база нашла свое отражение в Позиции рабочей группы Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) по пробиотикам и пребиотикам при остром гастроэнтерите у детей [52]. Для лечения детей с острым гастроэнтеритом в качестве дополнения к регидратации целесообразно применять пробиотики. Штаммы с положительными рекомендациями для использования в лечении – *L. rhamnosus* и *S. boulardii* (сильные рекомендации к использованию), а также *L. acidophilus* и *L. reuteri* (слабые рекомендации к использованию). Пробиотик с отрицательными рекомендациями – *E. faecium*, который не следует назначать детям с острым гастроэнтеритом из-за потенциальной возможности передачи генов резистентности к ванкомицину [52].

#### Антибактериальные препараты

Основой терапии некоторых среднетяжелых и всех тяжелых случаев ДП являются АБП (Таблица 3).

В соответствии с рекомендациями CDC, для лечения пациентов со среднетяжелым течением ДП **могут** использоваться фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), азитромицин и рифаксимин [7].

Для лечения тяжелой ДП **необходимо** назначение АБП, причем предпочтительным препаратом является азитромицин, а фторхинолоны (ФХ) и рифаксимин могут использоваться для лечения тяжелой ДП нешигеллезной этиологии (Таблица 3) [7, 44].

Эффективность конкретного антибиотика зависит от возбудителя инфекции и его чувствительности к АБП. Для эмпирической антибактериальной терапии ДП в

качестве препаратов первой линии традиционно использовались ФХ (ципрофлоксацин и левофлоксацин), однако рост и распространение резистентности к ФХ, особенно среди штаммов кампилобактера, может ограничивать целесообразность их использования при путешествиях в определенные регионы (страны Южной и Юго-Восточной Азии, где распространены и инфекция, вызванная *Campylobacter* spp., и резистентность к ФХ). Кроме того, появляется немало сообщений, касающихся роста резистентности к ФХ и других возбудителей ДП (включая шигелл и сальмонелл), и их распространение в иных, ранее не проблемных по устойчивости регионах. Кроме этого, необходимо помнить о потенциальных проблемах безопасности ФХ, а именно, их влиянии на кишечную микробиоту, возможном развитии дисбиоза и *S. difficile*-ассоциированной диареи, а также нежелательных явлениях со стороны костно-мышечной системы, возникающих на фоне использования ФХ (в первую очередь разрывах сухожилий). Рост и распространение резистентности к ФХ, с одной стороны, и аспекты безопасности применения данной группы АБП, с другой, вносят некоторую неопределенность в оценку соотношения польза/риск, поэтому авторы опубликованных в 2017 г. рекомендаций по профилактике и лечению ДП не столь единодушны в утверждении, касающемся применения ФХ при ДП [52]. В связи с вышесказанными проблемами безопасности ФХ Управление США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) предупреждает о возможных серьезных нежелательных явлениях на фоне использования ФХ, которые могут перевешивать их пользу от применения при неосложненных инфекциях дыхательных и мочевых путей, однако не предполагается, что на фоне короткого курса ФХ для лечения ДП может отмечаться значимый риск развития побочных эффектов [7].

Потенциальной альтернативой ФХ является азитромицин, хотя в ряде стран уже зарегистрированы случаи выделения кишечных патогенов со сниженной к нему чувствительностью [7].

Рифаксимин одобрен для лечения неинвазивных

**Таблица 3.** Рекомендации по выбору АБП и режимов дозирования при ДП [7, 44, с изм.]

Клинический синдром	Предполагаемый возбудитель	Тактика ведения пациентов
Острый гастроэнтерит	Норовирусы, токсины <i>S. aureus</i> или <i>B. cereus</i>	Пероральная регидратация и электролиты Висмута субсалицилат 2 таб. (524 мг) или 30 мл (525 мг) каждые 30 мин. (максимум 8 р/сут)
Водянистая диарея без лихорадки	Все бактериальные патогены, включая ЕТЕС, другие <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.	Рифаксимин 200 мг 3 р/сут 3 дня ИЛИ Ципрофлоксацин 750 мг 1 р/сут 1-3 дня ИЛИ Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут 3 дня ИЛИ Азитромицин 1 г однократно ИЛИ Азитромицин 500 мг 1 р/сут 3 дня
Кровянистая диарея (с лихорадкой >38°C)	<i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., реже <i>Salmonella</i> spp., нехолерный вибрион, <i>Aeromonas</i> spp.	Азитромицин 1 г однократно ИЛИ Азитромицин 500 мг 1 р/сут 3 дня
Персистирующая диарея (>14 дней)	Лямблии, амебы, криптоспоры, постинфекционный синдром раздраженного кишечника	Лечить как водянистую диарею без лихорадки; при неэффективности – обследование на простейшие

Таблица 4. Выбор АБП и режимы дозирования при остром гастроэнтерите у детей [54]

Возбудитель	Показание к антибактериальной терапии	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>Shigella</i> spp.	Доказанный или предполагаемый шигеллез	Азитромицин 12 мг/кг/сут 1 день, затем 6 мг/кг/сут 2-5 день; Цефтриаксон 50 мг/кг/сут в течение 2-5 дней	Цефиксим 8 мг/кг/сут Ко-тримоксазол 8 мг/кг/сут (по триметоприму) Налидиксовая кислота 55 мг/кг/сут Ципрофлоксацин 20-30 мг/кг/сут
<i>Salmonella</i> spp.	Только пациентам с факторами риска	Цефтриаксон 50-100 мг/кг/сут	Азитромицин 10 мг/кг/сут Ко-тримоксазол 8 мг/кг/сут (по триметоприму) Ципрофлоксацин 20-30 мг/кг/сут
<i>Campylobacter</i> spp.	При наличии дизентериеподобного синдрома антибактериальная терапия эффективна при назначении до третьего дня болезни!	Азитромицин 10 мг/кг/сут 3 дня или 30 мг/кг/сут однократно	Доксициклин 2-4 мг/кг/сут 3 дня Ципрофлоксацин 20-30 мг/кг/сут
ETEC	Только при ДП	Азитромицин 10 мг/кг/сут 3 дня	Цефиксим 8 мг/кг/сут Ко-тримоксазол 8 мг/кг/сут (по триметоприму) Ципрофлоксацин 20-30 мг/кг/сут Рифаксимин (>12 лет) 200 мг 3 р/сут 3 дня
<i>V. cholerae</i>	Подтвержденные случаи или подозрение на основании эпидемиологических данных	Азитромицин 10 мг/кг/сут 3 дня	Доксициклин 2-4 мг/кг/сут 3 дня Ципрофлоксацин 20-30 мг/кг/сут Ко-тримоксазол 8 мг/кг/сут (по триметоприму)

форм кишечной инфекции, вызванной *E. coli*, однако для путешественников бывает трудно отличить инвазивную диарею от неинвазивной. Кроме того, в случае лечения инвазивной диареи необходимо наличие альтернативного АБП, поэтому целесообразность самостоятельного применения рифаксимицина путешественниками в качестве препарата для эмпирической терапии остается сомнительной [7].

В Таблице 4 представлены рекомендации по выбору антибактериальной терапии у детей с острым гастроэнтеритом.

Нельзя не отметить некоторые проблемные моменты при назначении антибактериальной терапии в соответствии с текущими европейскими рекомендациями по лечению острого гастроэнтерита у детей:

1. У азитромицина и цефиксима в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата нет показания «острый гастроэнтерит» или «кишечные инфекции», поэтому данное применение следует рассматривать как «off-label» (не в соответствии с официальной инструкцией к препарату).

2. Ципрофлоксацин и доксициклин имеют возрастные ограничения (18 лет и 8 лет соответственно).
3. Цефтриаксон является парентеральным препаратом, имеющим определенные сложности с разведением (необходима вода для инъекций, лидокаин), что для использования в путешествии крайне неудобно и даже небезопасно (если инъекция выполняется лицом без соответствующих навыков).
4. Рифаксимин показан для терапии только неинвазивной диареи у детей в возрасте старше 12 лет.

В то же время в приведенных рекомендациях нет цефтибутена – цефалоспорины III поколения для приема внутрь, который официально показан для лечения энтерита и гастроэнтерита, вызванных *Salmonella* spp., *Shigella* spp. и *E. coli* у детей старше 6 мес. Цефтибутен назначается в дозе 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут) в 1-2 приема; у детей старше 10 лет с массой тела >45 кг используется взрослая доза препарата (400 мг/сут).

Однако, как указывалось ранее, применение АБП может способствовать развитию и распространению антибиотикорезистентности. В ходе проекта, выполненного финскими исследователями (Kantele A. et al., 2015 г.),

Таблица 5. Развитие ДП, использование АБП и частота инфицирования микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующими БЛРС [55]

Подгруппа	Общая частота носительства БЛРС-Е	Носительство у путешественников в страны Южной Азии	Носительство у путешественников в страны Восточной Азии
ДП- АБП-	11%	23%	14%
ДП+ АБП-	21%	43%	37%
ДП+ АБП+	37%	80%	69%

было изучено 430 образцов кала до и после путешествия туристов за пределы Скандинавских стран на наличие штаммов *Enterobacteriaceae* spp., продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС-Е). Как оказалось, 21% путешественников после поездки оказались инфицированы БЛРС-Е, причем независимыми факторами риска инфицирования были географический регион, возраст, перенесенная ДП и применение АБП по поводу ДП (Таблица 4). Максимальная частота инфицирования БЛРС-Е оказалась у путешественников, приехавших из стран Восточной Азии (69%) и Южной Азии (80%) в случаях, если во время поездки у них развилась ДП, и для ее лечения применялись АБП (Таблица 5).

Таким образом, в современных рекомендациях по лечению ДП, развившейся в поездках в регионы высокого

риска, должно быть предупреждение о том, что следует избегать применения АБП для лечения легких и средне-тяжелых форм ДП.

## Заключение

Несмотря на то, что в настоящее время опубликованы подробные рекомендации по профилактике и лечению ДП, тем не менее, имеется необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на определение оптимальных профилактических и терапевтических режимов с целью минимизации индивидуального, общественного и глобального риска возникновения и распространения полирезистентных патогенов, которые нередко обнаруживаются у лиц, вернувшихся из путешествия [52].

## Литература

- Hill D.R., Beeching N.J. Travelers' diarrhea. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(5):481-487.
- Steffen R., Hill D.R., DuPont H.L. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313(1):71-80.
- Kean B.H. The diarrhea of travelers to Mexico: summary of 5-year study. *Ann Intern Med.* 1963;59:605-614.
- Gorbach S.L., Kean B.H., Evans D.G., et al. Travelers' diarrhea and toxigenic *Escherichia coli*. *N Engl J Med.* 1975;292(18):933-936.
- DuPont H.L., Reves R.R., Galindo E., et al. Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. *N Engl J Med.* 1982;307(14):841-844.
- Greenwood Z., Black J., Weld L., et al. Gastrointestinal infection among international travelers globally. *J Travel Med.* 2008;15:221-228.
- Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Book, 2017, Chapter 2. Travelers' Diarrhea. Available from <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/travelers-diarrhea>. Accessed 23.06.2018.
- Jelinek T., Nothdurft H.D., Haditsch M., et al. Consensus paper treatment of acute traveler's diarrhea. Practice recommendation for travel advice. *MMW Fortschr Med.* 2017;159(Suppl 4):4-11.
- Pitzurra R., Steffen R., Tschopp A., et al. Diarrhoea in a large prospective cohort of European travellers to resource-limited destinations. *BMC Infect Dis.* 2010;10:231.
- Steffen R., Tornieporth N., Clemens S.A., et al. Epidemiology of travelers' diarrhea: details of a global survey. *J Travel Med.* 2004;11(4):231-237.
- Belderok S.M., van den Hoek A., Kint J.A., et al. Incidence, risk factors and treatment of diarrhoea among Dutch travellers: reasons not to routinely prescribe antibiotics. *BMC Infect Dis.* 2011;1:295.
- Leder K., Steffen R., Cramer J.P., et al. Risk assessment in travel medicine: how to obtain, interpret, and use risk data for informing pre-travel advice. *J Travel Med.* 2015;22:13-20.
- Connor B.A., Landzberg B.R. Prevention and treatment of acute traveler's diarrhea. *Infect Med.* 2004;21(1):18-19.
- de la Cabada Bauche J., Dupont H.L. New Developments in Traveler's Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2011;7(2):88-95.
- Freedman D.O., Weld L.H., Kozarsky P.E., et al.; GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med.* 2006;354(2):119-130.
- Prulifloxacin Appears Safe, Fast, Effective for Traveler's Diarrhea. Proceedings of 48<sup>th</sup> Annual ICAAC/IDSA 46<sup>th</sup> Annual Meeting: A Joint Meeting of the American Society for Microbiology and the Infectious Diseases Society of America: Abstract L-4134a.
- Mütsch M., Pitzurra R., Hatz C., et al. Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea: irritable bowel syndrome. *J Travel Med.* 2014;21(2):141-143.
- Connor B.A., Riddle M.S. Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2013;20(5):303-312.
- Jackson B.R., Zegarra J.A., Lopez-Gatell H., et al.; GBS Outbreak Investigation Team. Binational outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* infection, Mexico and USA, 2011. *Epidemiol Infect.* 2014;142(5):1089-1099.
- Shah N., DuPont H.L., Ramsey D.J. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(4):609-614.
- Jiang Z.D., Dupont H.L., Brown E.L., et al. Microbial etiology of travelers' diarrhea in Mexico, Guatemala, and India: importance of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* and *Arcobacter* species. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1417-1419.
- Galbadage T., Jiang Z.D., DuPont H.L. Improvement in detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* in patients with travelers' diarrhea by increasing the number of *E. coli* colonies tested. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(1):20-23.
- Taylor D.N., Bourgeois A.L., Ericsson C.D., et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(6):1060-1066.
- Jiang Z.D., Lowe B., Verenkar M.P., et al. Prevalence of enteric pathogens among international travelers with diarrhea acquired in Kenya (Mombasa), India (Goa), or Jamaica (Montego Bay). *J Infect Dis.* 2002;185(4):497-502.
- Koo H.L., Ajami N.J., Jiang Z.D., et al. Noroviruses as a cause of diarrhea in travelers to Guatemala, India, and Mexico. *J Clin Microbiol.* 2010;48(5):1673-1676.
- Pandey P., Bodhidatta L., Lewis M., et al. Travelers' diarrhea in Nepal: an update on the pathogens and antibiotic resistance. *J Travel Med.* 2011;18(2):102-108.
- Tribble D.R., Sanders J.W., Pang L.W., et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):338-346.
- Hill D.R., Ryan E.T. Management of travellers' diarrhoea. *BMJ.* 2008;337:a1746.
- Swaminathan A., Torresi J., Schlagenauf P., et al.; GeoSentinel Network. A global study of pathogens and host risk factors associated with infectious gastrointestinal disease in returned international travellers. *J Infect.* 2009;59(1):19-27.
- Riddle M.S., Sanders J.W., Putnam S.D., et al. Incidence, etiology, and impact of diarrhea among long-term travelers (US military and similar populations): a systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(5):891-900.

31. Steffen R. Epidemiology of travellers' diarrhea. *J Travel Med.* 2017;24(suppl\_1): S2-S5.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Book, 2016, Chapter 2. The Pretravel Consultation. Food & Water Precautions. Available from [wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pretravel-consultation/food-water-precautions](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pretravel-consultation/food-water-precautions). Accessed 23.06.2018.
33. Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U., et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(6):374-382.
34. Wine E., Gareau M.G., Johnson-Henry K., et al. Strain-specific probiotic (*Lactobacillus helveticus*) inhibition of *Campylobacter jejuni* invasion of human intestinal epithelial cells. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;300(1):146-152.
35. Lin P.P., Hsieh Y. Antagonistic activity of *Lactobacillus acidophilus* RY2 isolated from healthy infancy feces on the growth and adhesion characteristics of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Anaerobe.* 2009;15(4):122-126.
36. Raheja G., Singh V., Ma K., et al. *Lactobacillus acidophilus* stimulates the expression of SLC26A3 via a transcriptional mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(3):G395-401.
37. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(2):97-105.
38. Collado M.C., Jalonen L., Meriluoto J., et al. Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):570-575.
39. Kekkonen R. Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria In Healthy Adults. Academic Dissertation. Helsinki. 2008. 122 p.
40. Loesche W.J. *Baron's Medical Microbiology.* 4<sup>th</sup> Ed. University of Texas Medical Branch; 1996.
41. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., et al. Effect of longterm consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322(7298):1327.
42. Basu S., Chatterjee M., Ganguly S., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(8):756-760.
43. Pinos Y., Ruiz M.I., Corsi Ó., et al. Is it worth adding loperamide to antibiotic treatment of travelers diarrhea? *Medwave.* 2017;17(Suppl 2):e6958.
44. Paredes-Paredes M., Flores-Figueroa J., Dupont H.L. Advances in the treatment of travelers' diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(5):402-407.
45. Barr W., Smith A. Acute diarrhea. *Am Fam Physician.* 2014;89(3):180-189.
46. Matheson A.J., Noble S. Racecadotril. *Drugs.* 2000;59(4):829-835; discussion 836-837.
47. Fischbach W., Andresen V., Eberlin M., et al. A Comprehensive Comparison of the Efficacy and Tolerability of Racecadotril with Other Treatments of Acute Diarrhea in Adults. *Front Med (Lausanne).* 2016;3:44.
48. Leheret P., Chéron G., Calatayud G.A., et al. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2011;43(9):707-713.
49. Gutiérrez-Castrellón P., Ortiz-Hernández A.A., Llamosas-Gallardo B., et al. Efficacy of racecadotril vs. smectite, probiotics or zinc as an integral part of treatment of acute diarrhea in children under five years: A meta-analysis of multiple treatments. *Gac Med Mex.* 2015;151(3):329-337.
50. Gordon M., Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child.* 2016;101(3):234-240.
51. Eberlin M., Chen M., Mueck T., et al. Racecadotril in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic, comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):124.
52. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):531-539.
53. Riddle M.S., Connor B.A., Beeching N.J., et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017;24(suppl\_1):S57-S74.
54. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., et al.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132-152.
55. Kantele A., Lääveri T., Mero S., et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):837-846.