

УДК 616.34-008.314.4:613.692

Современные подходы к лечению диареи путешественников

А.А. Шептулин

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Modern approach to travellers diarrhea treatment

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Показать этиологические факторы, особенности клинической картины и современные подходы к лечению диареи путешественников.

Основные положения обзора. Диарея путешественников чаще всего возникает при поездках в тропические страны. К ее возникновению предрасполагает низкий санитарно-гигиенический уровень в стране пребывания, а возбудителем в большинстве случаев служат энтеротоксигенные штаммы *E. coli*. Основное место в лечении отводится регидратационной терапии, а также назначению антибиотиков. При этом невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин) обладают целым рядом преимуществ по сравнению с системно действующими антибиотиками.

Заключение. Соблюдение мер профилактики позволяет снизить риск возникновения диареи путешественников, а регидратационная терапия с назначением невсасывающихся антибиотиков помогает быстрее купировать клинические симптомы заболевания.

Ключевые слова: диарея путешественников, факторы риска, рифаксимин.

The aim of review. To define etiological factors, features of clinical pattern and up-to-date approaches to treatment of travellers diarrhea.

Original positions of the review. Travellers diarrhea most often develops at visits to tropical countries. In the majority of cases low sanitary-and-hygienic level in host country contributes to its development, and etiological agent is enterotoxigenic strains *E. coli*. The basic role in treatment is given to rehydration therapy, and prescription of antibiotics. Thus nonabsorbable antibiotics (rifaximin) have a lot of advantages in comparison to systemically acting antibiotics.

Conclusion. Keeping of prophylactic measures allows to decrease the risk of development of travellers diarrhea, and rehydration therapy with prescription of nonabsorbable antibiotics helps to stop clinical signs of disease faster.

Key words: travellers diarrhea, risk factors, rifaximin.

Диарея путешественников (*travelers' diarrhea*) представляет собой вариант острой инфекционной диареи, возникающей обычно при поездках за пределы своей страны и несколько отличающейся по подходам к лечению от другого варианта острой инфекционной диареи — *диареи резидентов* (*residents' diarrhea*), наблюдающейся у лиц, постоянно проживающих в данной местности.

Эпидемиология. Более 50 млн человек из индустриально развитых государств ежегодно отправляются в путешествия в страны с теплым клима-

том. При этом у 40% возникает острая диарея, которая заставляет значительную часть пациентов изменять программу пребывания за рубежом. Так, 30% заболевших бывают вынуждены соблюдать домашний режим и не покидать гостиничный номер [3].

Диарея путешественников, несмотря на ее в большинстве случаев сравнительно легкое течение, не является тем не менее столь безобидным расстройством. Например, во время проведения операции «Щит пустыни» при переброске американского воинского контингента численностью

2000 человек через Саудовскую Аравию острая диарея возникла у 57% личного состава, что существенно осложнило выполнение боевой задачи [10].

Частота возникновения диареи путешественников колеблется в широких пределах и зависит главным образом от страны, в которую совершается поездка. Наиболее часто (34–50%) она встречается при поездках в страны Азии, Африки, Латинской Америки, Среднего Востока, реже (10–20%) – при путешествиях в государства Южной Европы и Карибского бассейна, наиболее редко (менее 8%) – при поездках в США, Канаду, страны Северной Европы, Австралию.

К факторам риска возникновения диареи путешественников относится, в первую очередь, низкий санитарно-гигиенический уровень в стране пребывания (особенно в тропических регионах), способствующий контаминации пищевых продуктов. Другими (индивидуальными) факторами являются иммунодефицитные состояния, низкая секреция соляной кислоты или же прием антисекреторных препаратов. Дополнительное неблагоприятное влияние могут оказывать такие факторы, как смена характера питания, климатические особенности, стрессы.

Этиология. В большинстве случаев (50–80%) возбудителем диареи путешественников оказываются различные штаммы кишечной палочки (чаще всего – энтеротоксигенные [ETEC], реже – энтеропатогенные [EPEC], энтерогеморрагические [EHEC] и энтероинвазивные [EIEC] штаммы *E. coli*). В качестве этиологических факторов могут выступать и другие бактерии (*Aeromonas*, *C. jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*), а также вирусы (ротавирусы, аденовирусы, вирус Норфолк), простейшие (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *E. histolytica*) [5].

Попадание возбудителя в желудочно-кишечный тракт происходит через пищу и напитки. Особый риск представляют сырые овощи и неочищенные фрукты, морские продукты, сырая вода, мороженое, непастеризованное молоко и молочные продукты.

Патофизиологические механизмы диареи путешественников включают в себя прежде всего выработку бактериями, колонизирующими слизистую оболочку тонкой кишки, энтеротоксина, который повышает активность аденилатциклазы и стимулирует таким образом секрецию воды и электролитов энтероцитами. Такой путь характерен, например, для случаев заболевания, вызываемых энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки. В развитии диареи путешественников могут принимать участие и другие механизмы: повышение осмолярности кишечного содержимого (при ротавирусной этиологии диареи), прямая инвазия бактерий в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника с последующим повре-

ждением последних и развитием воспалительной реакции (при шигеллезной инфекции и инфекции, вызванной энтероинвазивными штаммами кишечной палочки) [5].

Клиника. Инкубационный период зависит от вида возбудителя и может колебаться от нескольких часов (при диарее, вызванной энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки и бактериями *Vibrio parahemolyticus*) до 7–10 и даже 40 дней (при диарее, обусловленной соответственно аденовирусами и *Giardia lamblia*).

Клинические симптомы появляются обычно через 3–4 дня после начала путешествия, хотя возможен и второй пик развития заболевания (на 10-й день). Примерно в 12% случаев диарея возникает в последние дни путешествия и больные обращаются за медицинской помощью уже после возвращения из поездки.

У большинства пациентов частота стула не превышает 3–5 раз в сутки, однако у 20% она может достигать 6–15 раз. Кишечным расстройствам сопутствуют боли в животе (55–65% случаев), лихорадка (50–60%). Кровь в испражнениях отмечается сравнительно редко (10%).

Выраженность клинической картины зависит и от вида возбудителя. У больных, у которых основной механизм развития заболевания оказывается секреторным (в частности, при диарее, вызванной энтеротоксигенными штаммами *E. coli*), частота стула возрастает незначительно, однако объем каловых масс существенно увеличивается, что может обусловить развитие дегидратации. Напротив, диарея шигеллезной природы протекает с частыми актами дефекации, сопровождающимися лихорадкой, тенезмами и появлением крови в кале. Более тяжелое течение заболевания с возможным развитием дегидратации характерно для пациентов с ослабленным иммунитетом, больных сахарным диабетом, а также для детей и пожилых лиц. Последнее обстоятельство следует считать немаловажным, учитывая тот факт, что в некоторых странах пожилые люди составляют значительную долю среди путешественников (в Швеции, например, 22%).

Длительность диареи путешественников у большинства больных не превышает 3–5 дней, но иногда затягивается до 14 дней и более. У ряда пациентов (по разным данным, от 2 до 12%) жалобы на боли в животе и неустойчивый стул сохраняются в течение нескольких месяцев и формируется постинфекционный синдром раздраженного кишечника.

Лечение диареи путешественников, как и любой острой инфекционной диареи, должно быть направлено, в первую очередь, на борьбу с обезвоживанием. *Регидратационная терапия* сама по себе не уменьшает частоту стула, не укорачивает продолжительность заболевания, однако позволяет предотвратить (особенно у детей и

лиц пожилого возраста) тяжелые последствия, обусловленные дегидратацией. Важность этого вопроса связана еще и с тем, что, как показали опросы туристических групп, лишь 5% лиц, совершающих путешествия, знают о необходимости увеличивать прием жидкости при возникновении диареи [1].

В легких случаях заболевания регидратационная терапия сводится к достаточному приему жидкости (чай, минеральная вода и др.), содержащей глюкозу и электролиты. Самый простой регидратационный раствор, приготовленный из «подручных средств» («home-made»), включает сахар (20 г, или 5 чайных ложек), натрия хлорид (3,5 г, или 1 кофейную ложечку), калия хлорид (1,5 г, содержащиеся в пакетике апельсинового сока), разведенные кипяченой водой до объема 1 л [1].

При более выраженном обезвоживании показаны специальные регидратационные растворы, имеющие электролитный состав, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (90 ммоль/л Na^+ , 20 ммоль/л K^+ , 80 ммоль/л Cl^- , 30 ммоль/л глюкозы). В педиатрической практике для борьбы с обезвоживанием при диарее используют препарат регидрон, содержащий в 1 пакетике 3,5 г натрия хлорида, 2,9 г натрия цитрата, 2,5 г калия хлорида и 10 г декстрозы. После растворения содержимого пакетика в 1 л теплой кипяченой воды больному дают пить полученный раствор исходя из предполагаемой потери массы тела (обычно 40–50 мл/кг в сутки).

В течение 2–3 дней рекомендуется легкая диета с включением в нее таких продуктов, как слизистые супы, рис, подсушенный хлеб, подсоленный крекер, печеный картофель, яйца и др. Следует избегать приема пищи, богатой растительной клетчаткой, молочных продуктов, кофе и алкоголя. Голодание — как временная мера — показано при сочетании острой диареи с такими симптомами, как тошнота и рвота.

С целью *симптоматической терапии* могут использоваться различные лекарственные препараты. Лоперамид, назначаемый в виде монотерапии или (лучше) в комбинации с антибактериальными средствами, способствует, как правило, быстрому купированию диареи. Однако его можно применять только при отсутствии высокой лихорадки и крови в кале. Во избежание развития кишечной непроходимости не рекомендуется также назначать лоперамид детям раннего возраста [1, 11]. В легких случаях заболевания могут также использоваться препараты висмута (субсалицилат висмута, коллоидный субцитрат висмута).

В последние годы при лечении острой диареи (в том числе диареи путешественников) хорошо зарекомендовал себя ингибитор энкефалиназы рацекатодрил, антидиарейный эффект которого обусловлен всецело антисекреторным действием.

Препарат не влияет на моторику кишечника и, таким образом, лишен присущего лоперамиду побочного эффекта в виде «феномена рикошета». Рацекатодрил не оказывает отрицательного влияния на центральную нервную систему и безопасен при применении у детей [1, 4].

Что касается *антибактериальных препаратов*, то, как известно, с учетом самоизлечения, наблюдающегося в большинстве случаев острой диареи, назначения антибиотиков при диарее резидентов обычно не требуется. Напротив, диарея путешественников входит в перечень показаний к использованию антибиотиков. Их применение способствует уменьшению выраженности клинических симптомов, уменьшению продолжительности заболевания, снижению частоты осложнений, прекращению выделения возбудителя и предупреждению распространения инфекции [11].

Еще несколько лет назад котримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм) рассматривался как препарат первой очереди при лечении острой инфекционной диареи (в том числе диареи путешественников). Однако отмечен значительный рост частоты штаммов микроорганизмов, устойчивых к данному антибактериальному средству, в результате чего его применение в США признано не очень желательным [1, 10].

Сказанное относится и к доксициклину. Широкое применение этого антибиотика, пользовавшегося большой популярностью в 70–80-е годы прошлого столетия, привело к формированию устойчивых штаммов бактерий и, кроме того, нередко сопровождалось нежелательными побочными эффектами (кандидоз, аллергические реакции), в связи с чем он не рассматривается сейчас как препарат первого выбора [1].

Наряду с котримоксазолом длительное время препаратами первого выбора в лечении диареи путешественников считались фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.). Но их применение также привело к росту частоты штаммов, устойчивых к указанной группе антибиотиков. Кроме того, назначение этих препаратов не рекомендовано детям и беременным женщинам. В качестве альтернативы рассматривалось назначение макролидов (азитромицина). Однако их использование оказалась не столь эффективным и к тому же сопровождалось побочными реакциями (поражение печени, нарушение слуха) [1, 10].

В настоящее время возрос интерес к применению при лечении диареи путешественников невосстанавливающих (кишечных) антибиотиков. К их преимуществам относятся возможность непосредственного воздействия на очаг инфекции, низкая частота системных побочных эффектов, отсутствие лекарственного взаимодействия, низкий риск развития резистентных штаммов [10]. Представителем препаратов данной группы служит рифаксимин (Альфа Нормикс), синте-

зированный на основе системно действующего антибиотика рифамицина с сохранением при этом высокой антибактериальной активности.

Рифаксимин не абсорбируется после перорального приема благодаря наличию пиридоимидазогруппы, препятствующей всасыванию препарата, в связи с чем содержание его в крови остается ниже порогового (менее 2,5 нг/мл) [8].

Минимальная ингибирующая концентрация рифаксимина в отношении энтеротоксигенных штаммов *E. coli*, сальмонелл и шигелл составляет 1,25–200 мкг/мл, тогда как в кале на фоне лечения она достигает 4000–8000 мкг/мл, что определяет выраженную антибактериальную активность препарата. Резистентность микрофлоры при применении рифаксимина развивается редко и уменьшается после прекращения терапии, при этом препарат оказывает минимальное действие на нормальную кишечную микрофлору [6].

В последние годы была продемонстрирована высокая эффективность рифаксимина в лечении диареи путешественников. Так, при назначении в дозах 200, 400 и 600 мг 3 раза в сутки диарея исчезала через 48 ч соответственно у 83, 78 и 89% больных, тогда как у пациентов, получавших сульфаметоксазол/триметоприм, — лишь в 76% случаев [2]. У 399 больных, у которых во время путешествия в Мексику, Гватемалу и Индию возникла острая инфекционная диарея, ее продолжительность после применения рифаксимина в дозе 200 мг 3 раза в сутки (32 ч) оказалась практически такой же, как после применения ципрофлоксацина (29 ч), и была в 2 раза меньше продолжительности диареи при применении плацебо (65 ч) [10].

По данным многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включав-

шего 3380 больных, у которых во время поездки в Мексику, Гватемалу и Кению возникла острая инфекционная диарея, ее продолжительность после приема рифаксимина в дозах 600 и 1200 мг в сутки составила соответственно 32,5 ч и 32,9 ч, а при применении плацебо — 60 ч [9].

В США рифаксимин официально одобрен FDA для использования при лечении диареи путешественников и может рассматриваться как препарат первой линии [1, 3, 7].

Профилактика диареи путешественников предполагает тщательное соблюдение известных санитарно-гигиенических правил. В поездках не рекомендуется употреблять некипяченую воду (или чистить зубы с использованием сырой воды), есть сырые овощи и фрукты, мороженое. Во всем следует придерживаться принципа — «boil it, cook it, peel it or forget it» («вскипяти это, свари это, очисти это или забудь про это»).

Целесообразность применения антибактериальных препаратов для профилактики диареи путешественников остается спорной. Тем не менее, было показано, что назначение с указанной целью рифаксимина дает хороший эффект. Так, 210 американских студентов, совершавших поездку в Гвадалахару (Мексика), принимали в течение 2 нед либо рифаксимин в дозе 200 мг 1–3 раза в день, либо плацебо. При этом диарея возникла соответственно в 14,7 и 53,7% случаев [3].

Таким образом, своевременное выявление и устранение факторов, способствующих возникновению диареи путешественников, помогает предотвратить появление данного осложнения, а знание современных мер борьбы с ним дает возможность быстрее избавиться от этого нежелательного «попутчика».

Список литературы

1. Castelli F., Saleri N., Tomasoni L.R., Carosi G. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. Focus on antimicrobial agents // Bacterial flora in digestive disease. Focus on Rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 174–190.
2. DuPont H.L., Ericsson C.D., Mathewson J.J. et al. Rifaximin: a nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea // Digestion. — 1998. — Vol. 59. — P. 708–714.
3. DuPont H.L., Zhi-Dong Jiang, Okhuysen P.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 142. — P. 805–812.
4. Farthing M.J.G. Antisecretory drugs for diarrheal disease // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C. Scarpignato, F. Di Mario. — Basel: Karger, 2006. — P. 74–94.
5. Gascon J. Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveler's diarrhea // Bacterial flora in digestive disease. Focus on Rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 162–173.
6. Jiang Z.D., DuPont H.L. Rifaximin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity — a review // Chemotherapy. — 2005. — Vol. 51. (suppl. 1). — P. 67–72.
7. Johnson S., Schriever Ch., Galang M. Interruption of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Brief report // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44. — P. 1–3.
8. Scarpignato C., Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic // Bacterial flora in digestive disease. Focus on Rifaximin / Eds. C. Scarpignato, A. Lanas. — Basel: Karger, 2006. — P. 15–39.
9. Steffen R., Sack D.A., Riopel L. et al. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 1073–1078.
10. 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. — Vol. 74. — P. 1060–1066.
11. Wingate D., Phillips S.E., Lewis S.J. et al. — Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 773–782.