

Диареи резидентов и путешественников у детей: тактика диагностики и терапии

М.К.Бехтерева¹, В.В.Иванова², П.С.Макриди³

¹Отдел кишечных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург;

²Отдел интенсивной терапии неотложных состояний у детей ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург;

³Отдел микробиологии человека ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Санкт-Петербург

Острые кишечные инфекции (ОКИ) в настоящее время занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости у детей. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизодов инфекционных диарей у детей младше 3 лет [1, 2].

Цель данной публикации – напомнить, что врачи разных специальностей в своей профессиональной деятельности, да и повседневной жизни, встречаются с инфекционными диареями гораздо чаще, чем думают. Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что подходы к диагностике ОКИ в настоящее время имеют тенденцию к унификации, а терапия основана в первую очередь на патогенетическом типе диареи.

Принято выделять **три вида диарей**: диареи резидентов (residents' diarrhea), диареи путешественников (travelers' diarrhea) – ДП и нозокомиальные диареи (nosocomial diarrhea), включая антибиотикоассоциированные диареи (ААД).

Известно, что у детей 70% кишечных инфекций в любое время года вызывается вирусными агентами, а в холодное время года на долю вирусных гастроэнтеритов приходится до 90% случаев инфекционных диарей у детей [1, 3].

ДП – это одна из форм инфекционной диареи, которая чаще всего встречается у людей, живущих в промышленно развитых странах и поехавших отдохнуть или работать в развивающуюся страну с тропическим или субтропическим климатом. ДП предполагает три и более эпизода неоформленного стула в день и один или более других симптомов кишечной инфекции, таких как подъем температуры, тошнота, рвота, боли в животе, императивные позывы к дефекации [4]. К случаям ДП также следует отнести развитие диареи в первые 7–14 дней после возвращения домой. Обычно заболевание имеет тенденцию к самостоятельному разрешению с длительностью симптомов менее 1 нед и является, несомненно, самым частым расстройством, встречающимся у этой категории лиц. К сожалению, даже в профессиональной среде бытует мнение о существовании некоей связи ДП с изменением состава воды и пищевых продуктов в новых местах пребывания, психологическими факторами и другими причинами (акклиматизация и т.д.), на самом деле это не соответствует истине, а поездки чаще приводят к задержке стула из-за непривычной ситуации.

Диарея в поездке возникает в среднем у 40% путешественников [5]. Выделены факторы риска развития ДП: детский и подростковый возраст; первое посещение данного региона; несоблюдение диетических рекомендаций; индивидуальные особенности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); генетические факторы риска; ежедневное использование ингибиторов протонной помпы; низкая материальная обеспеченность туриста; проживание среди коренных жителей региона; эпизод ДП при предыдущих поездках [6, 7].

Долгие годы считали, что большинство ДП (около 80%) вызывается бактериальными агентами (преимущественно кампилобактериями и энтеротоксигенными эшерихиями), однако в последние годы появляется все больше сообщений, что у детей в этиологии ДП большую роль играют вирусы [8, 9]. Это подтвердили и наши собственные данные: мы проанализи-

зировали этиологию заболевания у 60 госпитализированных детей с ДП и доказали, что в 56% случаев диарея вызвана вирусами, 18% – бактериями и 18% – вирусно-бактериальными ассоциациями.

Распространенная точка зрения, что ДП характерна только для жителей экономически развитых стран при их выезде в развивающиеся страны, оказалась не совсем обоснованной, так как имеются данные, что заболевание обнаруживается почти с такой же частотой и у жителей развивающихся стран при их поездках в развитые страны. Появились данные о значительной частоте ДП не только в летние, но и зимние месяцы [8, 9].

Нозокомиальные диареи. ААД принято считать диареи, которые характеризуются тремя и более эпизодами неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, развившиеся на фоне применения антибактериальных препаратов и в течение 4 нед после их отмены, если не была установлена другая причина диареи (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, 2004). При этом на долю идиопатических ААД приходится около 75% случаев, а 15–20% вызывается токсинообразующими *Clostridium difficile*, которые могут вызывать как легкие формы диарей, так и псевдомембранозный колит [10, 11].

ААД составляют 20–45% всех нозокомиальных диарей [12, 13]. Нозокомиальными инфекционные диареи считают в случае их развития через 72 ч и позже после госпитализации, в случае отсутствия других причин, приводящих к диарее. Среди этиологических агентов нозокомиальных диарей доминируют вирусные агенты (рота-, норо-, адено-, энтеровирусы). Доказано, что нозокомиальный *C. difficile* уступает по частоте встречаемости только внутрибольничной ротавирусной инфекции [13].

В детском возрасте инфекция, вызванная токсигенными *C. difficile*, нередко протекает в виде смешанных кишечных инфекций, что затрудняет диагностику и дифференциальную диагностику, а отчасти и усложняет терапию. По данным ФГБУ НИИДИ ФМБА России (2011–2013 гг.), у 52% детей с острым энтероколитом, вызванным токсигенными *C. difficile*, выявление в иммуноферментном анализе токсинов А/В *C. difficile* сочеталось с обнаружением в фекалиях других этиологически значимых агентов: диареегенных вирусов (рота-, норо-, астровирусов) или бактерий (сальмонелл, диареегенных эшерихий, кампилобактерий, иерсиний).

Диагностика вариантов ОКИ

Диагностика ОКИ основывается на клинико-эпидемиологических данных. Большое значение имеют сбор эпидемиологического анамнеза (случаи заболевания в коллективе, алиментарные факторы, поездки, купание в открытых водоемах и т.д.) и учет возраста заболевших. В первую очередь необходимо установить патогенетический тип диареи (инвазивный, секреторный, осмотический или смешанный), определить синдром поражения ЖКТ (гастрит, гастроэнтерит, энтерит, гастроэнтероколит, энтероколит, колит, дистальный колит), кроме этого, важно диагностировать имеющиеся осложнения ОКИ (синдром дегидратации, инфекционно-токсический шок, гемолитико-уремический синдром и т.д.) [14].

При проведении лабораторного обследования врач должен руководствоваться Санитарными правилами СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций», введенными в действие в 2014 г. В СП 3.1.1.3108-13 впервые разрешается расшифровывать ОКИ любым методом: «Подтверждение этиологии ОКИ проводится любыми методами, доступными для лаборатории. Для диагностики ОКИ используются диагностические системы, зарегистрированные в Российской Федерации в установленном порядке. Методами для подтверждения этиологии ОКИ является выделение и идентификация возбудителя с помощью питательных сред и биохимических тестов, полимеразная цепная реакция (ПЦР), серологические методы исследования (реакция пассивной гемагглютинации, иммуноферментный анализ и другие) и другие методы, позволяющие проводить индикацию и идентификацию возбудителей и токсинов...».

По нашим данным, наиболее эффективным является использование молекулярно-биологических методов исследования. Проведен анализ этиологической структуры кишечных инфекций у более чем 5500 госпитализированных детей в 2009–2013 гг. в ФГБУ НИИДИ ФМБА России (Санкт-Петербург) с использованием ПЦР. Установлено, что структура этиологически расшифрованных диарей представлена следующим образом: в 72,9% случаев заболевание вызвано одним или несколькими вирусными агентами (доминировали ротавирусы и норовирусы), на долю бактериальных диарей пришлось 19,8% случаев и у 6,9% пациентов кишечная инфекция была обусловлена вирусно-бактериальными ассоциациями.

Необходимо признать, что в практической работе для «улучшения» статистических показателей и «облегчения» повседневной работы специалистов осуществ-

ляется маскировка диагноза ОКИ под разными неинфекционными нозологическими формами (функциональное расстройство ЖКТ, ферментативная недостаточность, дискинезия кишечника, обострение хронического гастроуденита и т.д.), вследствие этого лабораторное обследование не назначается. Лабораторное обследование пациентов детского возраста с инфекционными диареями в регламентированном объеме проводится только в детских инфекционных стационарах. Поэтому подлинная эпидемиологическая ситуация и заболеваемость ОКИ детей, особенно вирусной этиологии, остаются неизвестными. Однако затраты на лабораторную диагностику высоки, а влияние на тактику терапии минимально.

В связи с этим хочется напомнить мнение представителей Всемирной организации гастроэнтерологов, в соответствии с которым лабораторное исследование при диарее показано:

- больным с тяжелыми и генерализованными (септическими) формами болезни (обезвоживанием, лихорадкой или с наличием крови в кале);
- при вспышках инфекции;
- при персистирующих диареях [1, 15].

Наверное, уже назрела необходимость обсуждения этого тезиса в профессиональных сообществах педиатров, инфекционистов и эпидемиологов.

Дети с инфекционными диареями могут получать медицинскую помощь как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. В настоящее время в России единых подходов к показаниям для госпитализации не сформулировано. Около 28% пациентов, госпитализированных в клинику ФГБУ НИИДИ ФМБА России с диагнозом ОКИ, не нуждались в лечении в стационаре, в то же время 11% детей госпитализированы на поздних сроках болезни в связи с наличием серьезных осложнений.

Всемирной организацией гастроэнтерологов (2012 г.) четко сформулированы **показания к госпитализации при инфекционных диареях у детей:**

- клиническая картина обезвоживания;
- изменение психического состояния;
- ранний возраст пациента (младше 6 мес или менее 8 кг массы тела);
- отягощенный преморбидный фон (недоношенность, хронические заболевания и пр.);
- лихорадка выше 38°C для детей младше 3 мес или выше 39°C для детей от 3 до 36 мес;
- видимая кровь в стуле;
- выраженный диарейный синдром (частый и значительный по объему стул);
- упорная (повторная) рвота;
- отсутствие эффекта от оральной регидратации;
- недостаточный эффект от амбулаторного лечения в течение 48 ч;
- клинический симптомокомплекс тяжелого инфекционного заболевания с расстройством гемодинамики, недостаточностью функции органов;
- эпидемиологические показания (дети из «закрытых» учреждений с круглосуточным пребыванием, многодетных семей и т.д.);
- невозможность обеспечить надлежащий уход на дому (социальные или технические проблемы) [15].

Подходы к терапии

Алгоритм терапии ОКИ у детей предполагает целенаправленное воздействие (в первую очередь на макроорганизм), обуславливающее коррекцию возникших водно-электролитных расстройств и элиминацию возбудителя.

Европейское общество по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) и Европейское общество детских инфекционных болезней (ESPID) разработали научно обоснованные рекомендации по лечению острого гастроэнтерита у детей в Европе. В них указано, что ключевой элемент терапии – **регидратация и адекватное питание**. Отмечено, что в большинстве случаев лекарственная терапия не является необходимой, однако отдельные **пробиотики** благоприятно сказываются на симптомах и длительности заболевания. Доказательную базу имеют только два пробиотика – *Lactobacillus GG* и *Saccharomyces boulardii*. В этом документе указано, что другие лекарственные средства могут быть эффективными, но требуют дальнейших исследований [1].

В нашей стране зарегистрирован препарат, содержащий *S. boulardii*, – Энтерол®.

При водянистой диарее ВОЗ считает абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий – регидратации и диетотерапии (2006 г.) [1].

В России основополагающими элементами терапии считаются регидратация, диетотерапия и энтеросорбция [14]. Следует отметить, что многие специалисты относят энтеросорбцию не только к патогенетической терапии, но и этиотропной [16].

Рассмотрим подробнее разные возможности терапии, которые в соответствии с современными рекомендациями или традиционно используются в нашей стране.

Регидратация. Эффективность глюкозо-солевых растворов для оральной регидратации обусловлена тем, что при их использовании происходит замещение теряемых солей, наличие глюкозы служит не только восполнению энергетических потерь макроорганизма, но, кроме этого, глюкоза обеспечивает транспорт натрия и калия через слизистую оболочку тонкой кишки, что способствует более быстрому восстановлению водно-солевого гомеостаза [17].

«Классические» растворы для оральной регидратации имели осмолярность 311–282 мосм/л, «улучшенные» регидратационные растворы рекомендованы ВОЗ и ЮНИСЕФ в 2006 г. Требования к растворам со «сниженной» осмолярностью: соотношение натрия и

глюкозы – 60/90 ммоль/л, осмолярность 200–240 мосмоль/л и энергетическая ценность до 100 ккал. Согласно данным ВОЗ и ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – Европейское общество детской гастроэнтерологии и питания) только при лечении растворами со сниженной осмолярностью улучшается всасывание в кишечнике воды и электролитов, сокращаются объем и длительность диареи [17, 18].

Доказано, что при лечении гастроэнтеритов у детей оральная регидратация высоко эффективна у большинства из них, не уступает по эффективности, а по некоторым показателям превосходит парентеральную регидратационную терапию [18].

Показанием к проведению оральной регидратации являются диарейные заболевания любой этиологии, сопровождающиеся эксикозом 1 и 2–3-й степени. Основными принципами оральной регидратации являются: дробность введения жидкости при определенном соотношении состава вводимых жидкостей в зависимости от преобладающих потерь. Глюкозосолевые и бессолевые растворы следует чередовать, их нежелательно смешивать.

Методика расчета жидкости для оральной регидратации. Оральная регидратация проводится в два этапа: I – первые 6 ч после поступления больного ликвидируют водно-солевой дефицит, возникший до начала лечения; II этап – поддерживающая терапия, которую проводят весь последующий период лечения с учетом суточной потребности ребенка в жидкости, солях и предотвращая их потерю.

I этап. Количество жидкости для первичной регидратации на данном этапе рассчитывают по специальной формуле:

$$V = P \times \Pi \times 10 / 6,$$

где V – объем жидкости (в мл), вводимый больному за час; P – масса тела больного (в кг); Π – процент острой потери массы тела больного; 10 – коэффициент пропорциональности.

II этап. Поддерживающую терапию проводят в зависимости от продолжающихся потерь жидкости и солей со рвотой и испражнениями. За каждый последующий 6-часовой отрезок ребенок должен выпить столько раствора, сколько он потерял жидкости с испражнениями и рвотными массами за предыдущие 6 ч. Второй этап регидратации продолжают до прекращения диареи. Ориентировочный объем раствора для поддерживающей регидратации составляет от 80 до 100 мл на 1 кг массы тела в сутки.

Для оральной регидратации применяются как бессолевые растворы: рисовый отвар, кипяченая вода, чай с небольшим количеством сахара, неконцентрированный изюмный отвар, так и специальные глюкозосолевые препараты: Хумана Электролит с фенхелем, Хумана Электролит со вкусом банана, Гидровит, Регидрон оптим, Celia CRO. Кроме этого, в настоящее время имеется готовый морковно-рисовый отвар для отпаивания детей ОРС-200 (ORS-200).

Самым главным принципом оральной регидратации является дробность введения жидкости, для этого медицинский персонал или родители должны поить ребенка малыми порциями через 8–12 мин. Ребенку в возрасте до 1 года за 1 раз можно давать до 5,0 мл (1 чайная ложка) жидкости, от 1 года до 3 лет – до 10,0 мл (2 чайных или 1 десертная ложка), детям старшего возраста – до 15,0 мл (1 столовая ложка). Жидкость ребенку нужно предлагать из ложки, пипетки, можно вливать из шприца или наливать необходимый разовый объем жидкости в маленький рожок или поильник.

Противопоказаниями для проведения оральной регидратации являются: инфекционно-токсический (септический) шок; синдром дегидратации 2–3 и 3-й степени; неукротимая рвота; потеря жидкости со рвотой и диареей; олигоанурия как проявление острой почечной недостаточности; сахарный диабет; нарушение всасывания глюкозы. Эффективность оральной

регидратации оценивается по уменьшению объема потерь жидкости, стабилизации или прибавке массы тела, исчезновению клинических признаков обезвоживания, нормализации диуреза и улучшению общего состояния ребенка.

Диетотерапия острых инфекционных диарей у детей преследует следующие цели: предупреждение катаболизма; предотвращение развития атрофии слизистой кишечника; обеспечение достаточным количеством жиров и углеводов в легкодоступных формах в качестве источников энергии; поступление необходимого количества белка; при этом необходимо откорректировать имеющийся синдром мальабсорбции (в 90% случаев вторичную лактазную недостаточность); при этом желательно воздействовать на иммунорезистентность макроорганизма и по возможности снизить частоту нозокомиального инфицирования пациентов. Адекватная диетотерапия ребенка с ОКИ является залогом гладкого течения заболевания и отсутствия нарушений трофического статуса в периоде поздней реконвалесценции [1, 15, 16].

Энтеросорбция – единственный неинвазивный метод детоксикации, энтеросорбенты связывают и выводят патогенные агенты: вирусы, бактерии и их токсины, непереваренные углеводы и желчные кислоты; способствует восстановлению слизистой кишечника; ограничивают проникновение вирусов, оказывают цитомукопротективный эффект [19].

Прием энтеросорбентов приводит к уменьшению симптомов интоксикации, улучшению самочувствия больных и купированию признаков воспаления, снижению болевого синдрома, уменьшению вздутия живота, снижению массы стула, исчезновению гемоколита, что сопровождается восстановлением целостности и проницаемости слизистых оболочек толстой кишки [16].

Антимикробная терапия. Наиболее дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования антимикробных препаратов (АМП) в лечении бактериальных ОКИ у детей [20, 21].

Показано, что использование АМП не всегда обеспечивает бактериологическую санацию макроорганизма, а в ряде случаев способствует продолжительной персистенции возбудителей ОКИ вследствие подавляющего влияния на облигатную микрофлору кишечника. Кроме того, применение противомикробных препаратов нередко обуславливает развитие аллергических реакций и может привести к развитию серьезных осложнений, таких как псевдомембранозный колит. При энтерогеморрагическом эшерихиозе применение АМП приводит к массивному высвобождению шигаподобного токсина, следовательно, увеличению риска развития гемолитико-уремического синдрома [22].

Поэтому в настоящее время показания к использованию антибиотиков в лечении ОКИ являются строго ограниченными и определяются этиологией заболевания, формой тяжести инфекционного процесса, возрастом и состоянием преморбидного фона пациента. В соответствии с рекомендациями ВОЗ антимикробная терапия при инфекционных диареях показана только при следующих нозологических формах: холере, брюшном тифе, шигеллезе и амебиазе [1].

В соответствии с российскими рекомендациями антимикробная терапия у детей с ОКИ показана при: развитии (угрозе развития) генерализованных форм (тифоподобных, септических); тяжелых формах инвазивных диарей, а также среднетяжелых формах инвазивных ОКИ у детей групп риска [14–16]. Также антибактериальная терапия является обязательной для пациентов с иерсиниозами.

Принципы рациональной антибактериальной терапии ОКИ у детей включают:

- своевременное назначение препарата (период разгара болезни);
- разделение используемых АМП на стартовые, альтернативные и препараты резерва;
- учет антибиотикочувствительности выделенных штаммов;

- использование оптимального способа, дозы, кратности введения и курса терапии;
- а также учет индивидуальных особенностей пациента (возраста, преморбидного фона и т.д.).

Стартовые препараты: нитрофураны, аминогликозиды I–II поколения, производные оксихинолина; **альтернативные АМП:** защищенные аминопенициллины, нефторированные хинолоны (налиндиксовая кислота), хлорамфеникол, макролиды II поколения, цефалоспорины 2–3-й генерации, аминогликозиды II–III поколения (амикацин, нетилмицин), нитроимидазолы. К препаратам резерва относятся цефалоспорины 3–4-й генерации, карбапенемы, фторхинолоны (в РФ разрешены у лиц старше 18 лет, поэтому у детей их можно использовать только по жизненным показаниям) [7, 11, 27]. При лечении среднетяжелых и тяжелых колитов, вызванных *C. difficile*, стартовым препаратом является метронидазол, а препаратами резерва – ванкомицин и рифаксимин (у лиц старше 12 лет), а за рубежом – фидаксомицин [10].

Длительность антимикробной терапии обычно составляет 5–7 дней.

Бактериофаги. В эру антибиотикорезистентности альтернативу АМП составляют бактериофаги – это высокоэффективные иммунобиологические препараты антимикробного действия, применяемые для лечения и профилактики бактериальных инфекций, в том числе и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Показания к использованию бактериофагов при инфекционных диареях: в качестве монотерапии – при стертых и легких формах инвазивных ОКИ; в сочетании с АМП или последовательно – при среднетяжелых и тяжелых формах ОКИ в период обратного развития симптомов; при бактериовыделении (у реконвалесцентных или транзитных бактерионосителей); в комплексе терапии энтероколитов условно-патогенной и стафилококковой этиологии; для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника [23, 24].

Пробиотики. Немаловажное значение в терапии бактериальных диарей имеет использование пробиотиков и пребиотиков. Пробиотики могут как быть отнесены к средствам патогенетической терапии, так и рассматриваться в качестве этиотропного воздействия. Имеются данные о многочисленных исследованиях эффективности при инфекционных диареях пробиотических микроорганизмов, таких как *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum BB 12*, *Escherichia coli Nissle 1917*, *Enterococcus faecium SF68*. Наибольшая доказательная база высокой эффективности была получена в отношении *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii* [15, 25–28].

S. boulardii – вид дрожжевых грибов, впервые выделенный из сока личи французским ученым Анри Буларом в 1923 г., после того как он заметил, что представители коренного населения Юго-Восточной Азии для купирования диареи при холере жуют кору этого плода. Исследования, проведенные лабораторией Biocodex начиная с 1947 г., показали, что *S. boulardii* непатогенны и не оказывают системного воздействия на организм человека, в качестве препарата *S. boulardii* используются в мире с 1961 г. [29].

Доказано, что после однократного приема *S. boulardii* сохраняются в кишечнике человека на протяжении 36–60 ч. При ежедневном приеме устойчивый уровень *S. boulardii* достигается через 3 дня и далее сохраняется на постоянном уровне в течение всего времени приема пробиотического штамма при отсутствии колонизации. После окончания приема *S. boulardii* полностью выводятся из организма за 2–5 дней и ЖКТ не колонизируют [27, 30].

S. boulardii имеют высокую жизнеспособность и устойчивость в кислой среде желудка, а также обладают генетически детерминированной резистентностью к АМП, кроме обладающих антимикотической активностью. Это позволяет использовать их со дня начала антимикробной терапии. *S. boulardii* обладают рядом свойств, востребованных при любом типе инфекционной диареи: антимикробным, антитоксическим, трофи-

ческим, иммуномодулирующим действием, ферментальной и противовоспалительной активностью [29, 30].

S. boulardii оказывает антимикробное действие на широкий спектр возбудителей (бактерий, грибов и простейших): *C. difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *Salmonella typhi*, *E. coli*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа intestinalis* и др. [29–31]. Доказано, что *S. boulardii* повышают трансэпителиальную устойчивость клеток к патогенным штаммам *E. coli* посредством сохранения целостности плотных контактов (исследование проведено на линии клеток T84) [32, 33]. *S. boulardii* снижают число инфицированных эпителиоцитов и стимулируют их рост и дифференцировку в ответ на трофические факторы (такие как инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1), активируя киназы. *S. boulardii* предотвращают апоптоз и синтез провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли α (ФНО- α) при энтерогеморрагическом эшерихиозе [34].

Было показано, что *S. boulardii* оказывают иммуномодулирующее действие, снижая выработку провоспалительных цитокинов [35]. Так, *S. boulardii* блокируют активацию белков сигнальной трансдукции семейства митогенактивируемых протеинкиназ, а также ядерного фактора κ B, стимулирующих транскрипцию провоспалительных генов, кодирующих синтез интерлейкина-8 и ФНО- α [32]. *S. boulardii* могут уменьшать уровень таких высокоактивных молекул, как синтетаза оксида азота (NO), вызывая ослабление синтеза NO (сосудорасширяющего медиатора) из аргинина, что приводит к стабилизации вазодилатации, транспорта воды и электролитов. Кроме того, *S. boulardii* увеличивают продукцию секреторного иммуноглобулина А в кишечнике и уменьшает инфильтрацию Th1-типа слизистой толстой кишки при воспалении [36].

S. boulardii оказывают антитоксическое воздействие на любые энтеротоксины. Сахаромицеты синтезируют сериновую протеазу (54kDa), разрушающую энтеротоксины А и В *C. difficile* и блокирующую рецепторы для токсина клостридий на поверхности колоноцитов. *S. boulardii* также синтезирует фосфатазу (63kDa), которая дефосфорилирует эндотоксины, такие как липополисахарид *E. coli* 055B5, и лишает их цитотоксичности [34, 36, 37].

Профилактика и лечение ААД. В метаанализе, опубликованном H.Szajewska (2005 г.), проанализировано пять международных плацебо-контролируемых исследований (1076 пациентов – взрослых и детей), посвященных профилактике ААД, и доказано, что только применение *S. boulardii* снижает риск развития ААД на 57% [38].

Согласно рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов (2011 г.) при лечении ААД доказана эффективность только двух пробиотических штаммов: *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG [25].

Трофический эффект на энтероциты слизистой оболочки кишечника связан с продукцией *S. boulardii* полиаминов – спермина и спермидина (гормоноподобных субстанций, стимулирующих регенерацию эпителиоцитов) [35, 39]. Кроме этого, *S. boulardii* увеличивают продукцию короткоцепочечных жирных кислот в толстой кишке (укусной, масляной, пропеновой), обеспечивающих энергообеспечение эпителиоцитов. Также короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют рост облигатной микробиоты, вследствие чего снижается пролиферация условно-патогенных микроорганизмов, угнетаются гнилостные процессы в кишечнике, подавляется синтез аммиака, ароматических аминов [37].

Ферментативная активность. *S. boulardii* обладают собственной дисахаридазной активностью, так как повышают активность дисахаридаз (сахаразы, лактазы, мальтазы) и щелочной фосфатазы кишечного эпителия, что улучшает всасывание углеводов в кишечнике, уменьшает и предотвращает процессы брожения в кишечнике. Также *S. boulardii* стимулируют секрецию сахаразы на уровне, достаточном для лечения врожденного дефицита сахаразы-изомальтазы [40].

Антисекреторный эффект *S. boulardii* связан с продукцией белка, не обладающего протеолитической активностью, но способного ингибировать синтез циклического аденозинмонофосфата, что ведет к снижению секреции воды и электролитов в просвет кишечника и уменьшению диареи.

В 2010 г. были опубликованы данные двойного слепого рандомизированного клинического исследования, целью которого было сравнить эффективность применения пробиотиков в терапии острой ротавирусной диареи у детей в возрасте от 1 до 23 мес [41]. Дети были распределены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась регидратационная терапия. Помимо этого пациенты 1-й группы получали плацебо, 2-й – *S. boulardii*, 3-й – пробиотик, в состав которого входили: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* и *S. boulardii*. Согласно полученным результатам применение *S. boulardii* позволило уменьшить длительность диареи на 31,4% и сократить лихорадочный период на 73% по сравнению с плацебо [41].

L.McFarland (2007 г.) был проведен метаанализ «Применение пробиотиков с целью профилактики диареи путешественников», в него вошли 12 исследований, из них 4 проводились на *S. boulardii*, которые показали наиболее выраженный результат в предотвращении развития ДП – в среднем на 78%. Остальные исследования, вошедшие в метаанализ и проведенные с использованием комбинаций лакто- и бифидобактерий, за редким исключением, не дали достоверного результата в снижении риска развития ДП. В этом метаанализе также была подтверждена безопасность применения *S. boulardii* в качестве профилактического средства [42].

Следовательно, *S. boulardii* эффективны для лечения и профилактики ДП, диарей резидентов и ААД у детей.

В РФ пробиотический штамм *S. boulardii* представлен препаратом Энтерол® (Biocodex Lab., Франция) в двух лекарственных формах – капсулы 250 мг и саше 100 мг. Препарат имеет хорошую доказательную базу (В) и рекомендован рядом международных профессиональных медицинских ассоциаций, таких как WGO (World Gastroenterology Organisation – Всемирная организация гастроэнтерологов), ESPGHAN, NICE (British National Institute for Health and Clinical Excellence – Британский Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства).

Таким образом, основой терапии инфекционных диарей любого типа являются адекватная и своевременная регидратация и использование пробиотиков с доказанной эффективностью. В качестве дополнительных мер выступают диетотерапия, энтеросорбция.

Литература

1. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (Suppl. 2): 81–122.
2. Casburn-Jones AC, Farthing MJG. Management of infectious diarrhea. *Gut* 2004; 53 (2): 296–305.
3. Hachette TF, Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat. *CMAJ* 2011; 183: 339–44.
4. Von Sonnenburg F, Tomieport N, Waiyaki P et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000; 356: 133–4.
5. DuPont HL. New insights and directions in traveler's diarrhea. *Gastroenterol Clinics N Am* 2006; 35 (2): 337–53.
6. Phillippe PH de Saussure Management of the Returning Traveler with Diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2 (6): 367–75.
7. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Wiedermann U. Traveler's Diarrhea. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26 (3): 691–706.
8. Javier de la Cabada Bauché, Herbert L DuPont. New Developments in Traveler's Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011; 7 (2): 88–95.
9. Mackell S. Traveler's diarrhea in the pediatric population: etiology and impact. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (Suppl. 8): 547–52.
10. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334–9.

11. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian J Pediatr* 2009; 46 (6): 491–6.
12. Kim J, Smathers S, Prasad P et al. Epidemiological Features of *Clostridium difficile*-Associated Disease Among Inpatients at Children's Hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics* 2008; 122 (6): 1266–70.
13. Langley JM, LeBlanc JC, Hanakowski M, Goloubeva O. The role of *Clostridium difficile* and viruses as causes of nosocomial diarrhea in children. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2002; 23 (11): 660.
14. Горелов АВ, Милюткина ЛН, Усенко ДВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2006.
15. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2012.
16. Острые кишечные инфекции у детей. Учебно-методическое пособие. Под ред. В.Ф.Учайкина. М.: ГОУВПО РГМУ, 2005.
17. Bellemare S, Hartling L, Wiebe N et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Medicine* 2004; 2: 11.
18. Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158 (5): 483–90.
19. Горелов АВ, Усенко ДВ. Ротавирусная инфекция у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2008; 7 (6): 78–84.
20. Гёппе НА, Горелов АВ, Дронов ИА. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей. *Мед. совет*. 2011; 5: 22–6.
21. American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
22. Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (6): 3277–82.
23. Бактериофаги – антибактериальные препараты будущего. Сб. статей. М., 2009.
24. Бактериофаги: биология и практическое применение. Под ред. Э.Жатттер, А.Сулаквелидзе. М.: Научный мир, 2012.
25. World Gastroenterology Organization. *Probiotics and prebiotics: Practice Guideline* 2011. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>
26. Canani RB, Cirillo P, Terrin GA et al. Probiotics for treatment of acute diarrhea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335: 340–7.
27. De Vrese M, Marteau PR. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. *J Nutr* 2007; 137 (3 Suppl. 2): 803S–11S.
28. Gaon D, Garcia H, Winter L et al. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 293–8.
29. Vandeplass Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (3): 253–65.
30. Корниенко ЕА. Механизмы воздействия антибиотиков на кишечник, роль Энтерола в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей. *Фарматека*. 2010; 2: 33–7.
31. Buts JP. Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 15–8.
32. Blehaut H, Massot J, Elmer GW et al. Disposition kinetics of *Saccharomyces boulardii* in man and rat. *Biopharm Drug Dispos* 1989; 10: 353–64.
33. Elmer GW, Moyer KA, Vega R et al. Evaluation of *Saccharomyces boulardii* for patients with HIV-related chronic diarrhoea and in healthy volunteers receiving antifungals. *Microecol Ther* 1995; 25: 23–31.
34. Castaneda C, Garcia E, Santa Cruz M et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhea, especially cases due to giardiasis. *Rev Mex Pueric Pediatr* 1995; 2: 12–6.
35. Jabn HU, Ullrich R, Schneider T et al. Immunological and trophic effects of *Saccharomyces boulardii* on the small intestine in healthy human volunteers. *Digestion* 1996; 57: 95–104.
36. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L et al. *Saccharomyces boulardii* protease mediates *Clostridium difficile* toxin A and B effects in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302–7.
37. Girard P, Pansart Y, Lorette I et al. Dose-response relationship and mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 770–4.
38. Szajewska H et al. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *S. boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Alimentary Pharmacol Therapeutics* 2005; 22, Issue 5; p. 365–72
39. Buts JP, de Keyser N, de Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res* 1994; 36: 522–7.
40. Turck D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22–6.
41. Grandy G et al. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhea. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 253.
42. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5: 97–105.

* —————