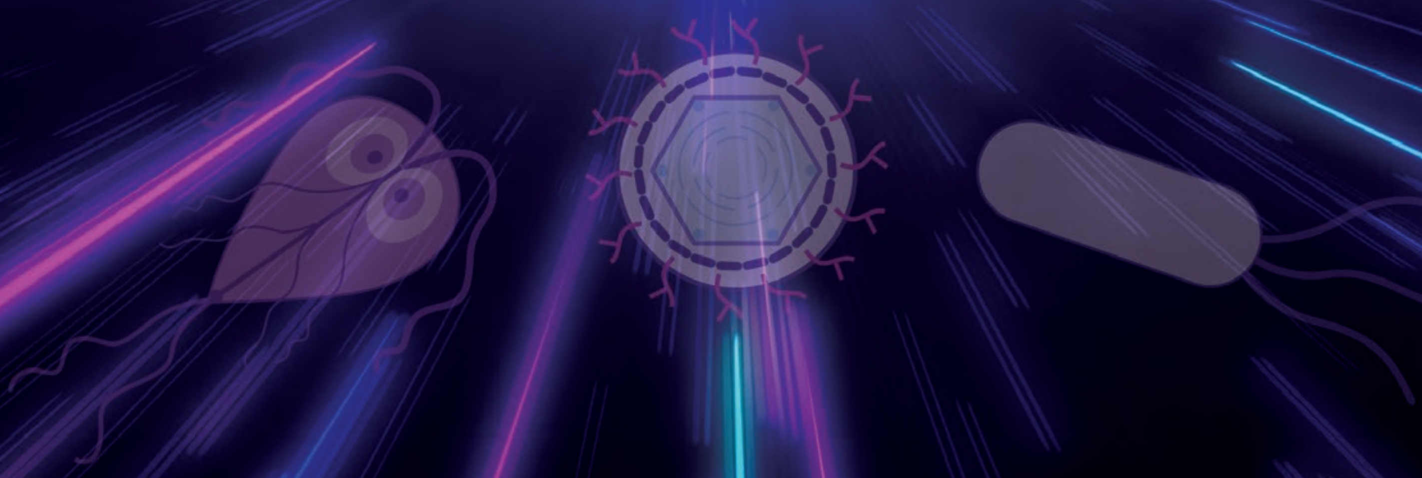
ЗА КУЛИСАМИ ДИАРЕИ

ВОЙНА МИКРОБОВ



BIOCODEX
Microbiota Institute

СОДЕРЖАНИЕ

МИКРОБИОТА И ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ: БЛАГОТВОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ИЛИ ПОРОЧНЫЙ КРУГ?

Shutterstock

Диарея является одной из основных причин смерти во всех возрастных группах, особенно среди детей младше пяти лет. Большинство случаев острой диареи вызвано инфекционными патогенами: вирусами, бактериями или паразитами. Обычно она проходит самостоятельно, но в некоторых тяжелых случаях может потребоваться диагностическое обследование. Микробиота играет двойную роль: жертвы инфекционной диареи, которая обычно сопровождается дисбиозом; и защитника, поскольку кишечная флора может подавлять патогены.

ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ — ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ В МИРЕ

3 или более эпизода жидкого стула за 24-часовой период соответствует общепринятому определению диареи, установленному ВОЗ.[1] Необходимы оба критерия (частота и консистенция): частый стул оформленной консистенции не является диареей, как и жидкий стул у младенцев, находящихся на грудном вскармливании (рисунок 1). В 2016 году 1,6 миллиона смертей были связаны с диареей.[2] Дети подвергаются особому риску: диарейные заболевания являются третьей по значимости причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Значительная часть смертей ранее была связана с тяжелым обезвоживанием, вызванным потерей жидкости, но сегодня **все большую долю смертей, связанных с диареей, составляют септические бактериальные инфекции**.[1] **Дети с недостаточностью питания или ослабленным иммунитетом** и люди с ВИЧ подвергаются наибольшему риску развития опасной для жизни диареи.[1]

> **«Диарейные заболевания — третья по значимости причина смерти детей в возрасте до 5 лет.[1]»**

1. WHO Fact Sheet. Diarrhoeal disease. March 2024. **2.** GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. 2018 Nov;18(11):1211-1228.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАРЕИ

Выделяют **3 клинических типа диареи** в зависимости от ее симптомов и продолжительности:[1]

- **острая водянистая диарея**, которая длится несколько часов или дней (до 14 дней) и включает холеру;
- **острая кровавая диарея** (дизентерия);
- **персистирующая диарея**, которая длится 14 дней и более.

Большинство случаев острой диареи связаны с инфекциями:[1,3,4]
вирусы, бактерии или паразиты — все они могут быть причиной, но ротавирус и кишечная палочка (*Escherichia coli*) — наиболее распространенные причины диареи средней и тяжелой степени в странах с низким уровнем дохода.[1] *Rotavirus* и *Shigella* вызывают больше всего смертей, связанных с инфекционной диареей;[2] это требует разработки стратегий профилактической вакцинации (для последнего типа диареи вакцины все еще находятся в разработке). Хотя подтверждена связь некоторых грибковых сообществ с диареей, роль грибков в развитии этого заболевания остается спорной.[5] Возможно, они играют определенную роль в некоторых клинических ситуациях, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, подверженных инвазивным грибковым инфекциям (кандидоз).[6]

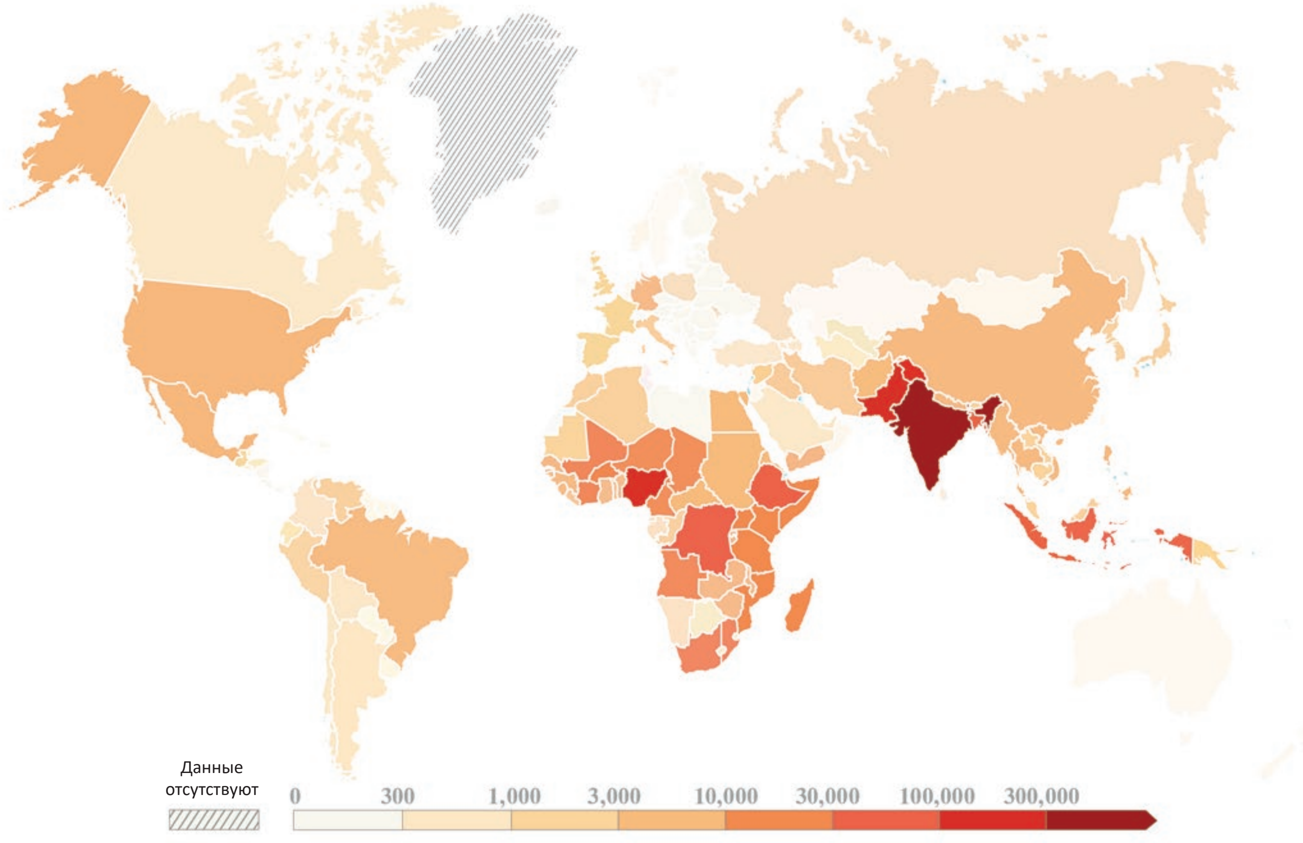
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

С клинической точки зрения, диареегенные патогены могут вызывать 2 патофизиологических синдрома:[4]

- **Невоспалительная диарея (НВД):** у пациентов наблюдаются тошнота, рвота, **водянистый и обильный стул**, а также спазмы в животе, вызванные кишечной секрецией (слизистая оболочка кишечника остается неповрежденной). Это более легкое течение болезни обычно вызывается вирусами (Rotavirus, Norovirus…), но может быть также бактериальным (энтеротоксигенная кишечная палочка, *Clostridium perfringens*…) или паразитарным (*Giardia*);
- **Воспалительная диарея (ВД):** у пациентов наблюдаются лихорадка, боль в животе, тенезмы и **кровянистый стул** меньшего объема, чем при НВД. Такое тяжелое течение болезни обычно вызывается инвазивными или токсигенными штаммами бактерий (*Shigella*, *Salmonella*…), которые приводят к нарушению слизистого барьера и разрушению тканей.

«Ротавирус и кишечная палочка — наиболее распространенные причины диареи средней и тяжелой степени в странах с низким уровнем дохода».

РИСУНОК 1. Смертность от диарейных заболеваний, 2019 г.
Расчетное ежегодное количество смертей от диарейных заболеваний
(источник: https://ourworldindata.org/diarrheal-diseases)



3. Iancu MA, Profir M, Roşu OA, et al. Revisiting the Intestinal Microbiome and Its Role in Diarrhea and Constipation. *Microorganisms.* 2023 Aug 29;11(9):2177. **4.** Sokic-Milutinovic A, Pavlovic-Markovic A, Tomasevic RS, Lukic S. Diarrhea as a Clinical Challenge: General Practitioner Approach. *Dig Dis.* 2022;40(3):282-289. **5.** Li Y, Xia S, Jiang X, *et al.* Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. Front *Cell Infect Microbiol.* 2021 Apr 15;11:625210. **6.** Lamps LW, Lai KK, Milner DA Jr. Fungal infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised host: an update. *Adv Anat Pathol.* 2014 Jul;21(4):217-27.

ЗА КУЛИСАМИ ДИАРЕИ: МИКРОБИОТА

ПОРОЧНЫЙ КРУГ: КОГДА ДИАРЕЯ ПРИВОДИТ К ДИСБИОЗУ КИШЕЧНИКА

Инфекционная диарея рассматривается как **большое дисбиотическое** событие, возникающее в результате:

– усиления **моторики кишечника и нарушения целостности слизистой оболочки**,[3]
– увеличения доли воды в каловых массах и сокращения времени транзита, что способствует **таксономическому обеднению**,[3]
– возможного применения пероральной регидратации, добавок цинка, пробиотиков и даже противомикробных препаратов (в случае дизентерии или бактериальных инфекций), что также способствует дисбалансу кишечной микробиоты.[7]

В зависимости от типа инфекции, **инфекционная диарея обычно сопровождается дисбиотическими состояниями**:[7] **диарея, вызванная бактериями**, как правило, связана с увеличением количества *Escherichia*, *Streptococcus* и бактерий полости рта; вирусные инфекции приводят к менее выраженному сокращению количества анаэробных комменсалов в кишечнике (более высокая численность *Bifidobacterium*); **диарея, вызванная лямблиями**, связана с уменьшением количества *Gammaproteobacteria* и увеличением количества *Prevotella*.

«Сообщество микробов, населяющих кишечник, столь же многочисленно, как и клетки человека, при этом подавляющее большинство бактерий обитает в толстой кишке».[8]

«ДИСБИОЗ»	Дисбиоз представляет собой нарушение ранее стабильной, функционально полноценной микробиоты.[9]
«КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА»	Сообщество микроорганизмов: бактерий, вирусов, грибов (включая дрожжи) и паразитов, населяющих кишечник.[10]

БЛАГОТВОРНОЕ ВЛИЯНИЕ: КОГДА КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЗАЩИТУ

Механизмы, с помощью которых кишечная микробиота обеспечивает резистентность к колонизации, могут быть прямыми и косвенными. Микробиота непосредственно подавляет диарейные патогены, главным образом, путем конкуренции за питательные вещества, но также и путем ограничения роста диарейных патогенов различными способами: секретируя бактериоцины (антимикробные пептиды), контакт-зависимые ингибиторные структуры (система секреции VI типа), продуцируя молекулы, снижающие вирулентность патогенов…

Микробиота также косвенно подавляет диарейные патогены через воздействие на организм хозяина: способствуя поддержанию кишечного барьера и стимулируя компоненты врожденного и приобретенного иммунитета.[8]

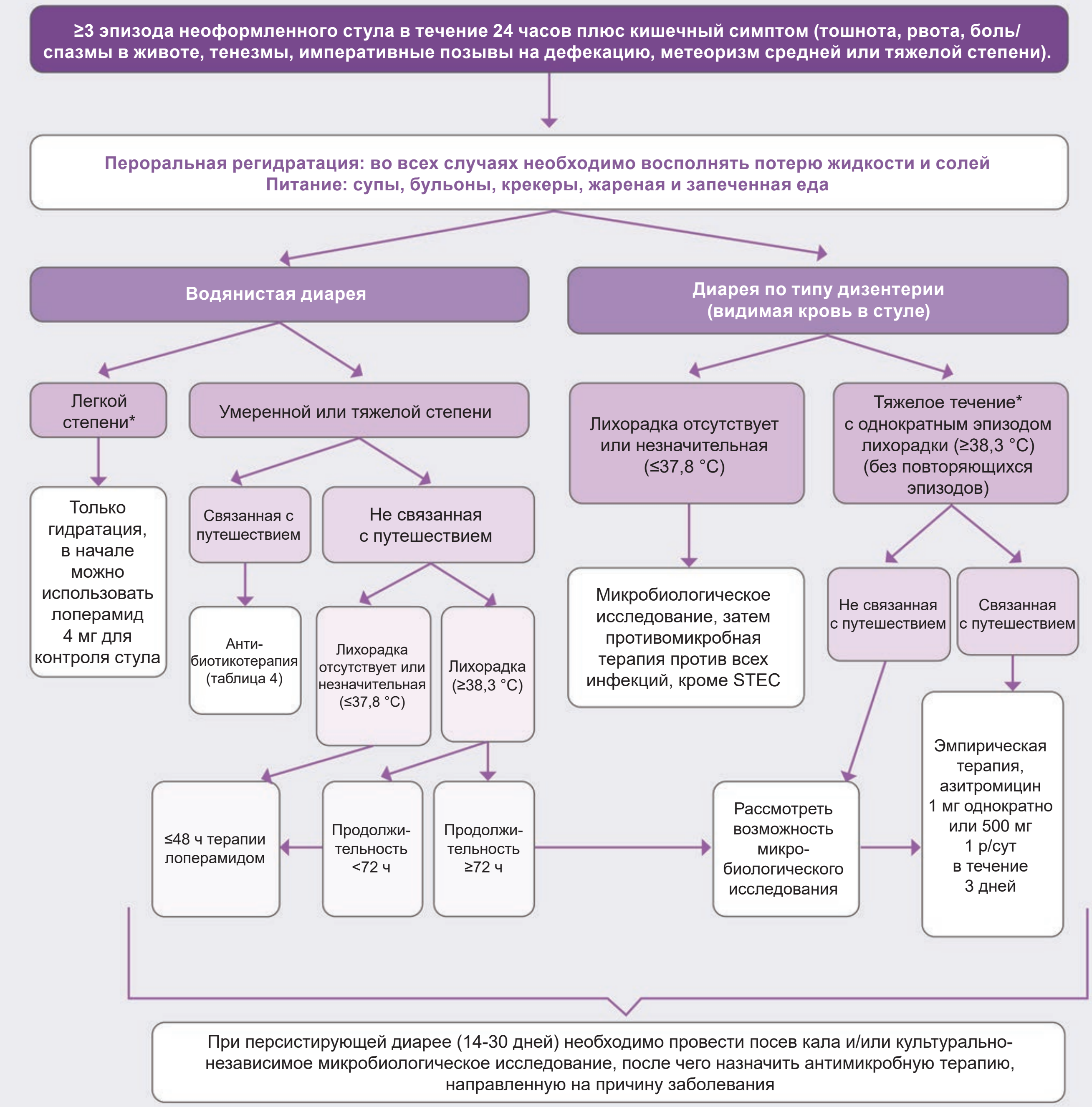
КАК ЛЕЧИТЬ ИНФЕКЦИОННУЮ ДИАРЕЮ?

Большинство кишечных инфекций у людей с нормальным иммунитетом проходят самостоятельно. Тем не менее, некоторым пациентам (с тяжелой дегидратацией, более тяжелым течением заболевания, стойкой лихорадкой, кровью в кале, иммуносупрессией…) требуется специальное диагностическое обследование. Оно может включать общий анализ крови, определение уровней креатинина и электролитов, лейкоцитов и лактоферрина, бактериологический посев кала, тесты на наличие *C. difficile*, ПЦР, поиск яиц гельминтов и паразитов, эндоскопию и визуализацию органов брюшной полости.[11]

Руководство Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG)[12] содержит рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с острой диареей предполагаемой инфекционной этиологии (рисунок 2). Клинические исследования у детей основаны на тех же принципах.[23] В 2023 году Всемирная гастроэнтерологическая организация включила пробиотики в глобальные рекомендации по профилактике и лечению некоторых видов инфекционной диареи.[57]

7. Chung The H, Le SH. Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea. *Curr Opin Microbiol*. 2022 Apr;66:79-85. **8.** Vogt SL, Finlay BB. Gut microbiota-mediated protection against diarrheal infections. *J Travel Med*. 2017 Apr 1;24(suppl_1):S39-S43. **9.** Waitzberg D, Guarner F, Hojsak I, Ianiro G, Polk DB, Sokol H. Can the Evidence-Based Use of Probiotics (Notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and Lactobacillus rhamnosus GG) Mitigate the Clinical Effects of Antibiotic-Associated Dysbiosis?. Adv Ther. 2024;41(3):901-914. **10.** Hou, K., Wu, ZX., Chen, XY. et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 7, 135 (2022). **11.** Siciliano V, Nista EC, Rosà T, Brigida M, Franceschi F. Clinical Management of Infectious Diarrhea. *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15(4):298-308. **12.** Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):602-22.

РИСУНОК 2. Подход к эмпирической терапии и диагностически направленному лечению взрослых пациентов с острой диареей (при подозрении на инфекционную этиологию).
Источники: Riddle *et al*., 2016[12]



***Тяжесть заболевания:** тяжелое = полная недееспособность из-за диареи; средней тяжести = сохранная дееспособность, но с вынужденным изменением активности вследствие заболевания; легкое = без влияния на активность

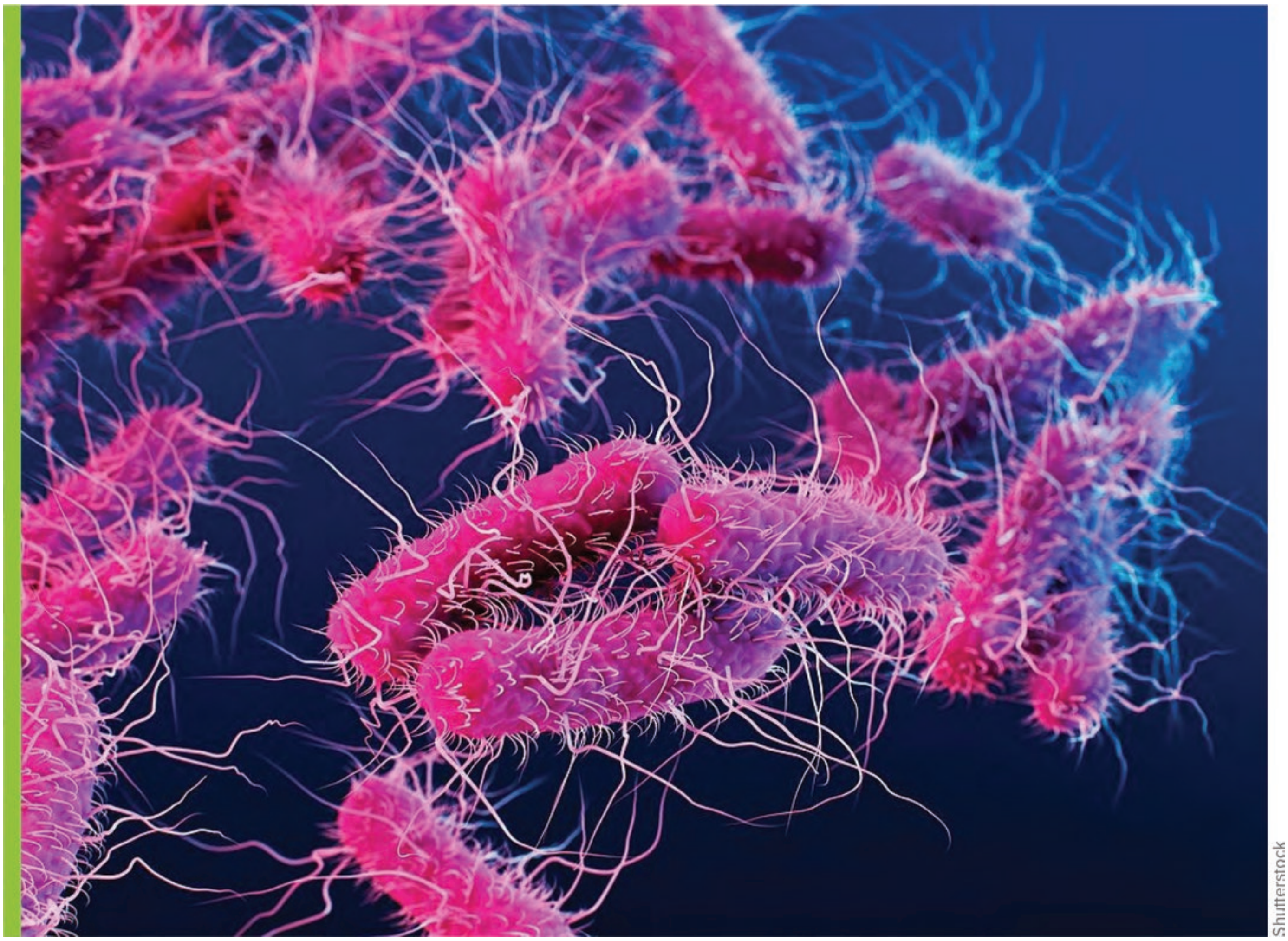
Международное руководство Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation), 2023[57]

Лечение острой диареи: *«пероральный прием [некоторых штаммов пробиотиков] сокращает продолжительность острой диареи у детей* ***примерно на 1 день****»*.

Профилактика:

- **острая диарея:** *«пробиотики, вероятно, оказывают небольшое влияние или не оказывают никакого влияния на диарею, длящуюся 48 часов и более».*
- **антибиотикоассоциированная диарея:** *«пробиотики могут оказывать* ***умеренный эффект*** *в профилактике антибиотикоассоциированной диареи у детей, взрослых и пожилых людей».*
- **Диарея, вызванная Clostridioides difficile:** *«пробиотики* ***эффективны*** *для профилактики диареи, связанной с C. difficile, у пациентов, получающих антибиотики».*

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ДИАРЕЯ: КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА — ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЖЕРТВА ИЛИ ЗАЩИТНИК?



Патогенные бактерии, такие как Shigella, Vibrio cholerae, Salmonella, E. coli… вызывают бактериальную диарею посредством механизмов, зависящих от конкретного возбудителя. Бактериальная диарея сопровождается дисбиозом кишечника. И наоборот, кишечная микробиота влияет на течение бактериальной инфекции. Поскольку «здоровая» кишечная микробиота более устойчива к инфекциям, пробиотики могут снижать тяжесть многих бактериальных инфекций.

Бактериальная диарея может быть летальной: эти 8 бактерий ответственны более чем за треть из 1,65 миллиона смертей от инфекционной диареи в мире в 2016 году.[2]

- ***Shigella:*** 212 438 смертей.
- ***Vibrio cholerae:*** 107 290 смертей.
- ***Salmonella spp (не вызывающие тиф):*** 84 799 смертей.
- ***Campylobacter spp:*** 75 135 смертей.
- ***Энтеротоксигенные E. coli:*** 51 186 смертей.
- ***Clostridioides difficile:*** 22 417 смертей.
- ***Aeromonas:*** 16 881 смерть.
- ***Энтеропатогенные Escherichia coli:*** 12 337 смертей.

«8 бактерий были ответственны за 1 смерть из 3 от инфекционной диареи в 2016 году».

ОТ ИНФЕКЦИИ К ДИАРЕЕ

Механизмы, приводящие к бактериальной диарее, зависят от конкретных бактерий.

Shigella передается через зараженную пищу, воду или при контакте с человеком, поражает желудочно-кишечный тракт, вырабатывает энтеротоксин и токсин серотипа 1, разрушающие эпителий кишечника и вызывающие тяжелую диарею с кровью и слизью.[3,5]

Патогенные варианты ***Vibrio cholerae*** продуцируют холерный токсин, который активирует секрецию анионов, ингибирует абсорбцию электронейтрального NaCl и нарушает барьерную функцию кишечника, что вызывает массивную секрецию жидкости в просвет тонкой кишки и потерю большого количества воды, натрия, хлоридов, бикарбонатов и калия.[3,5,13]
Патогенные штаммы ***E. coli***, подразделяемые на различные патотипы (таблица 1), вызывают диарею от легкой до тяжелой степени, обычно сопровождающуюся лихорадкой. *E. coli* прикрепляется к эпителиальным клеткам кишечника с помощью адгезивных фимбрий, продуцирует токсины и оказывает свое патогенное действие.[3,5]

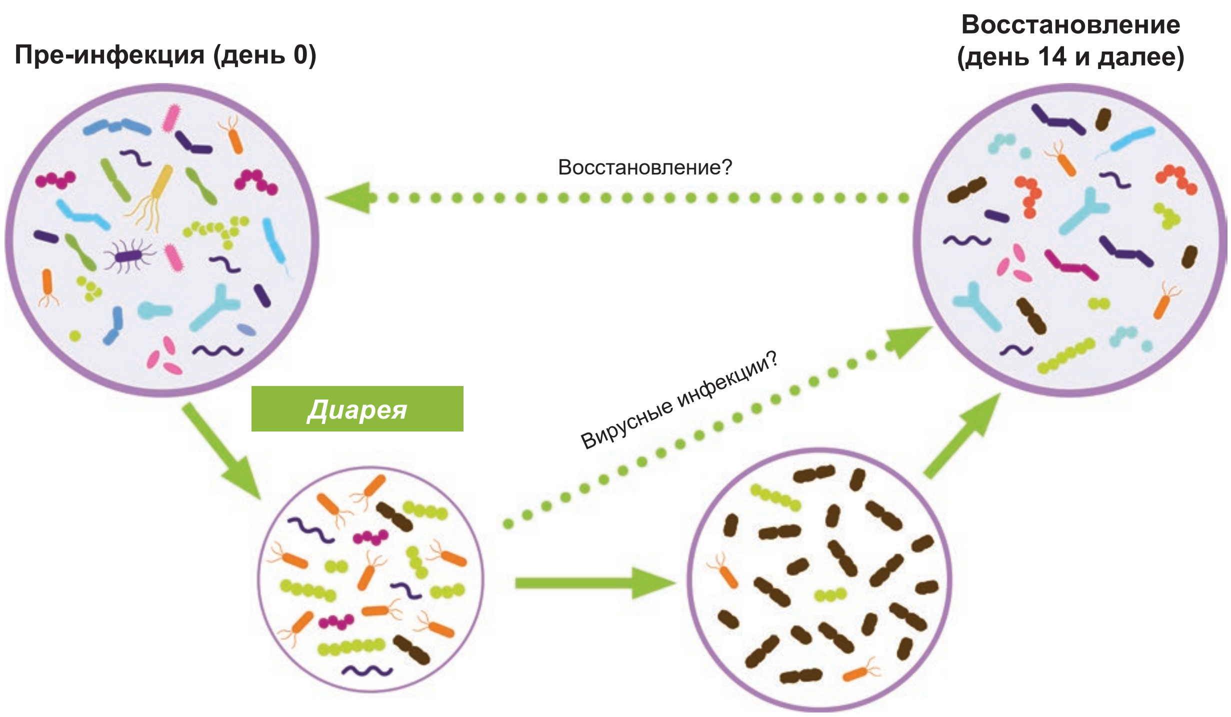
ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНОВ И ДИАРЕИ НА МИКРОБИОТУ

Бактериальная диарея сопровождается дисбиозом, обычно с преобладанием факультативных анаэробов (*Escherichia, Streptococcus, Enterococcus* и др.) при дизентерийной диарее, и истощением популяций бактерий с иммуномодулирующим действием (*Lactobacillus ruminis, Bifidobacterium pseudocatenulatum*)[7] (рисунок 3).

ТАБЛИЦА 1. Характеристики патотипов *E. coli*
Источники: Iancu et al. 2023[(3)]; Li et al. 2021[(5)]

Патотип	Тип диареи	Клинические проявления
Энтеропатогенная *E. Coli* (EPEC)	Диарея у младенцев	Персистирующая водянистая диарея
Энтеротоксигенная *E. Coli* (ETEC)	Диарея путешественников и диарея у младенцев	Водянистая диарея без примеси крови
Энтероинвазивная *E. Coli* (EIEC)	Дизентерия	Диарея с кровью и слизью
Энтерогеморрагическая *E. Coli* (EHEC/STEC)	Геморрагический колит и гемолитико-уремическая болезнь	Геморрагический колит или водянистая диарея без крови
Энтероадгезивная *E. Coli* (EAEC)	Диарея путешественников и диарея у младенцев	Персистирующая водянистая диарея

РИСУНОК 3. Схематическое изображение динамики кишечного микробиома при инфекционной диарее
Источники: Chung et al. 20227



Ранняя фаза дисбиоза (день 1-5)
- Бурный рост факультативных анаэробов, *Fusobacterium* и бактерий полости рта
- Уменьшение количества кишечных анаэробов

Преобладание Bacteroides (день 7-10)
- Расщепление муцина
- Повышение уровня ферментов углеводного обмена

Инфекционная диарея сопровождается дисбиозом с чередованием дисбиотических состояний, характеризующихся потерей альфа-разнообразия (показано уменьшением размера круга) и богатства (показано изменением формы и цвета бактерий). Сплошные зеленые стрелки обозначают переходы между состояниями микробиома, а пунктирные зеленые стрелки — вероятные переходы при определенных условиях.

13. Ramamurthy T, Kumari S, Ghosh A. Diarrheal disease and gut microbiome. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2022;192(1):149-177. **14.** George S, Aguilera X, Gallardo P, *et al*. Bacterial Gut Microbiota and Infections During Early Childhood. *Front Microbiol*. 2022 Jan 5;12:793050. **15.** Toro Monjaraz EM, Ignorosa Arellano KR, Loredo Mayer A *et al*. Gut Microbiota in Mexican Children With Acute Diarrhea: An Observational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(8):704-709. **16.** Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017 May 16;474(11):1823-1836.

При холере кишечная микробиота претерпевает существенные изменения как во время, так и после инфекции. Это происходит из-за удаления слизистого слоя вместе с обитающим в нем микробным сообществом, а также из-за воздействия токсина ***V. cholerae***.[13] Во время выздоровления кишечная микробиота пациентов с холерой медленно восстанавливается по модели, аналогичной наблюдаемой при созревании кишечной микробиоты у детей.[3]
Аналогичным образом, у детей, инфицированных диареегенной ***E. coli (DEC)*** , наблюдается особый состав кишечной микробиоты с высокой долей *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* и снижением численности *Firmicutes*.[13] Увеличение количества *Proteobacteria* может быть частично объяснено увеличением количества видов *Escherichia/Shigella* (как причины диареи), а также других представителей *Enterobacteriaceae*, таких как *Citrobacter* и *Enterobacter* (связанных с продукцией гистамина, индуцированной провоспалительным окружением, и ассоциированных с адгезией E. coli).[14]
Частое использование противомикробных препаратов также может частично объяснять наблюдаемый дисбиоз.[7]

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЙ

В свою очередь, кишечная микробиота влияет на течение бактериальной инфекции. У безмикробных животных отсутствие кишечной микробиоты и экологической конкуренции приводит к незрелости иммунной системы, что делает их очень восприимчивыми к диарейным патогенам: 10 колониеобразующих единиц (КОЕ) ***Salmonella*** становится достаточно, чтобы вызвать летальную инфекцию, в то время как для гибели 50% мышей с интактной кишечной микробиотой требуется 10^3-10^9 КОЕ.[8]

«В желудочно-кишечном тракте содержится примерно в 1-10 раз больше бактериальных клеток, чем клеток в организме человека».[16]

ПРОБИОТИКИ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИЙ И ДРОЖЖЕЙ, ПРЕБИОТИКИ И ТФМ

Тяжесть течения ряда бактериальных инфекций может быть снижена с помощью **пробиотиков:** например, пробиотическая ***E. coli*** ингибирует образование биопленок другими штаммами *E. coli*, а также патогенными *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*.[3] При дизентерии комбинация штаммов *Lactobacillus, Bifidobacterium* и *Streptococcus* сокращает продолжительность диареи с примесью крови и время пребывания в стационаре.[3]
Существует множество механизмов, объясняющих, почему пробиотики облегчают диарею:[3] продукция антимикробных веществ, конкурентное исключение, конкуренция за места связывания с клетками, продукция кислот и метаболитов, снижающих pH окружающей среды, укрепление слизистого барьера кишечника, модуляция иммунитета слизистой оболочки кишечника и разнообразия кишечной микробиоты.

Например, пробиотические дрожжи *Saccharomyces boulardii* способствуют восстановлению кишечной микробиоты у детей с острой диареей.[15]

Пребиотики также могут оказывать положительное влияние на диарею: увеличивая **продукцию бактериями короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как бутират**, которые способствуют поддержанию целостности кишечного барьера; и противодействуя адгезии патогенов к эпителиальным клеткам, тем самым подавляя колонизацию и способствуя элиминации патогенов из кишечника.[3]

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), целью которой является восстановление здоровой микробиоты, доказала свою эффективность и показана только при лечении рецидивирующей инфекции, вызванной C. difficile, у взрослых и детей.[14]

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ *проф. Альдо Мори (Aldo Maruy)*

- У двухлетнего мальчика наблюдались лихорадка, боль в животе и диарея со слизью и кровью. Ребенок дважды за последние полгода испытывал похожие симптомы, которые лечились только антибиотиками.
- Во избежание рецидива было решено назначить ему антибиотики и пробиотики. Диарея прекратилась в течение 48 часов, прием антибиотика был прекращен на 5-й день, в то время как прием пробиотика был продолжен в течение двух недель; ребенок получал диету, богатую пребиотиками.
- Помимо лечения инфекции антибиотиками, для профилактики новых эпизодов диареи было рекомендовано восстанавливать состав кишечной микробиоты с помощью диеты в сочетании с приемом пребиотиков и пробиотиков.

ПРОФ. АЛЬДО МОРИ (ALDO MARUY)

Детский гастроэнтеролог, больница Кайэтано Хередия, Лима (Перу)

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

На протяжении всей жизни человека здоровая микробиота играет важную роль в профилактике и лечении бактериальной диареи. Доказано, что определенные виды бактерий обладают защитным действием: так, *Lactobacillus* защищает от диареи, вызванной *Shigella spp.*, а наличие *Sutterella sp.*, *Prevotella copri* и *Bacteroides vulgatus* ассоциируется с резистентностью к энтеротоксигенной *E. coli* (ЕТЕС).

С другой стороны, воздействие на микробиоту путем изменения рациона и использования пребиотиков, пробиотиков и ТФМ может регулировать состав кишечной микробиоты в контексте профилактики и лечения диареи. Дальнейшие исследования помогут расширить наши знания о микробиоме в контексте инфекционной диареи, а также разработать более эффективные подходы к профилактике и лечению.

ПОСЛЕДСТВИЯ ДИАРЕИ ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ

От 10% до 70% путешественников из стран с низким уровнем инфекционных болезней страдают от диареи при посещении регионов со средним и высоким уровнем риска. Диарея путешественников в основном вызывается бактериями (≥80-90% случаев), при этом на кишечные вирусы приходится не менее 5-15% случаев.[52] Инфекции, вызванные простейшими, могут составлять около 10% случаев, в основном у тех, кто путешествует длительное время. Микробиота путешественников с диареей более изменчива во время поездок по сравнению с микробиотой здоровых путешественников. Это обусловлено меньшим исходным разнообразием микробиоты и связано с повышенным риском инфекций.[51]

Более того, диарея снижает способность микробиоты к восстановлению(вследствиезначительногоотклонения от исходного состояния) и способствует приобретению микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.[51] Согласно исследованию, в котором приняли участие 267 американцев, путешествовавших за пределы Соединенных Штатов, треть из них вернулась с диареей, 61% — с кишечным дисбиозом и 38% — с устойчивыми к антибиотикам бактериями (большинство из них — *E. coli*), что способствует глобальному распространению устойчивости к противомикробным препаратам.[58]

Путешественники с диареей имели дисбиотическую микробиоту[51] с обогащением и истощением некоторых таксонов.

Источник: по материалам Boolchandani et al., 2022[51]

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ (ААД)

Антибиотики являются мощным инструментом в борьбе с бактериальными инфекциями, однако они также нарушают защитную микробиоту кишечника, что может привести к нежелательным последствиям, включая антибиотикоассоциированную диарею (ААД), частота которой может достигать 35%.[17,18,19] **Частота ААД зависит от нескольких факторов:**[17,18,19] **возраста** (у детей показатель может достигать 80%)[15], **условий**, **типа антибиотика и т. д.** В большинстве случаев ААД вызвана антибиотик-индуцированным дисбиозом, имеет легкую степень тяжести и проходит самостоятельно в течение 1-5 дней.

«Диарея возникает у 35% пациентов, получающих антибиотики.»[17,18,19]

Хотя этиология ААД разнообразна, примерно треть случаев ААД связана с *C. difficile*.
При определенных условиях *C. difficile* вызывает воспалительную реакцию с рядом клинических проявлений, от легкой диареи до псевдомембранозного колита, токсического мегаколона и/или смерти.[17]

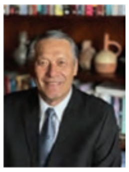
ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
***проф.* Альдо Мори (Aldo Maruy)**

- В клинику поступил 10-летний пациент с диареей продолжительностью семь дней. С момента начала заболевания у ребенка наблюдалось два-три жидких стула в день со слизью, но без крови. Мать сообщила, что лихорадки и рвоты не было. При клиническом осмотре ребенок выглядел здоровым и достаточно гидратированным.
- Врач назначил посев кала и анализ на яйца гельминтов и паразитов; результаты были отрицательными.
- Шесть недель назад ребенок перенес респираторную инфекцию, по поводу которой применяли антибиотики, что не было учтено при сборе анамнеза.
- Соответственно, возникло подозрение на позднюю антибиотикоассоциированную диарею (ААД). Пациент получал пробиотики и поправился в течение недели.
- **ААД может развиться в период от 2 часов до 8-10 недель после применения антибиотиков.**

РЕКОМЕНДАЦИИ ESPGHAN 2023

В 2023 году Специальная группа Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) по микробиоте кишечника и ее модификации представила обновленные рекомендации по использованию пробиотиков для лечения отдельных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей:[20]

«Если использование пробиотиков для профилактики антибиотикоассоциированной диареи (ААД) рассматривается в связи с наличием факторов риска, таких как класс антибиотика(ов), продолжительность антибиотикотерапии, возраст, необходимость госпитализации, сопутствующие заболевания или предыдущие эпизоды ААД, медицинские работники могут рекомендовать ***высокие дозы (≥5 млрд. КОЕ/сут) S boulardii или L rhamnosus GG одновременно с началом антибиотикотерапии для профилактики ААД*** *у амбулаторных и госпитализированных пациентов (достоверность доказательств: умеренная; класс рекомендации: сильная)».*



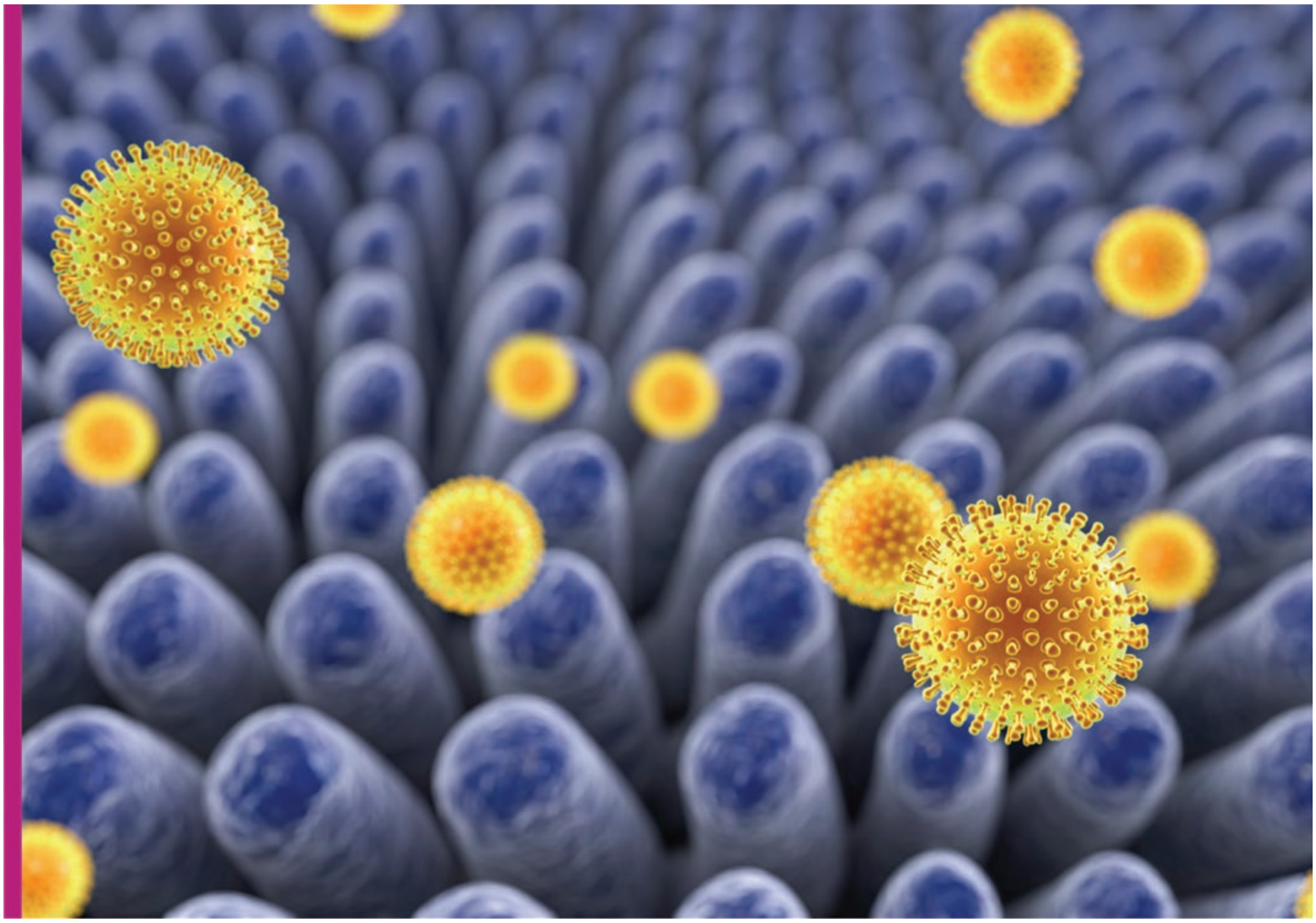
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА
ПРОФ. АЛЬДО МОРИ (ALDO MARUY)

Детский гастроэнтеролог, больница Кайэтано Хередия, Лима (Перу)

Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) — распространенный побочный эффект антибиотиков. Факторами риска являются возраст, спектр используемых антибиотиков, сопутствующие заболевания и недавние операции. Недавние исследования выявили новый фактор риска: состав микробиоты. У пациентов, получавших β-лактамные антибиотики, более высокая относительная численность Bacteroides обратно ассоциировалась с риском развития ААД, а более высокая исходная численность *Bifidobacterium* и *Lachnospiraceae* и активность метаболических путей биосинтеза аминокислот (AABP) были связаны с развитием ААД. Относительная численность потенциально протективных таксонов и статус AABP могут быть маркерами для выявления детей с риском развития ААД. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, наблюдаются ли сходные тенденции при использовании антибиотиков других классов. Выявленные потенциально протективные таксоны можно использовать для разработки профилактических мер против ААД.

17. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC *et al*. Comparison of pediatric and adult antibiotic associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078-3104. **18.** Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9. **19.** Theriot CM, Young VB. Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and Clostridium difficile. *Annu Rev Microbiol*. 2015;69:445-461. **20.** Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-247.

ВИРУСНАЯ ДИАРЕЯ:
ИЗМЕНЯТ ЛИ ВАКЦИНЫ ПРАВИЛА ИГРЫ?



Вирусная диарея, обычно проявляющаяся водянистой диареей, вызывается 5 основными типами вирусов. Среди них ротавирус остается ведущей причиной смертности от диареи у детей в возрасте до 5 лет, несмотря на доступность вакцин с 2006 года. Состав кишечной микробиоты, влияющий на течение вирусной инфекции и эффективность вакцины против ротавируса, может играть ключевую роль в стратегиях, направленных на снижение бремени вирусной диареи.

Ротавирусы, норовирусы, саповирусы, астровирусы и аденовирусы: в настоящее время эти пять типов вирусов признаны основными возбудителями вирусной диареи.[21] Из более чем 2 миллиардов случаев диарейных заболеваний, регистрируемых ежегодно во всем мире, согласно Глобальному исследованию бремени болезней (GBD) 2016 года, почти **900 миллионов случаев диареи средней и тяжелой степени** были вызваны только тремя из этих вирусов: ротавирусом, норовирусом и аденовирусом.[22]

РОТАВИРУСНАЯ ДИАРЕЯ — УБИЙЦА ДЕТЕЙ НОМЕР ОДИН

Несмотря на разработку и доступность **вакцин против ротавируса** с 2006 года[22], этот вирус, вызывающий более тяжелые симптомы, чем большинство других кишечных патогенов[22], по-прежнему был причиной более **228 000** смертей в 2016 году, из которых более 128 000 пришлись на детей в возрасте до 5 лет, **что делает ротавирус ведущей причиной смертности от диареи среди этой группы населения** (рисунок 4).

ВОДЯНИСТАЯ ДИАРЕЯ

Независимо от того, какой вирус вызывает диарею, процесс заражения в целом одинаков: вирус поражает эпителиальные клетки тонкой кишки и вызывает повреждения, препятствующие всасыванию жидкости.[21] Вирусная диарея обычно проявляется **в виде водянистой (не кровянистой) диареи**. Она может сопровождаться другими симптомами, такими как тошнота, спазмы в животе, рвота и лихорадка,[22] что приводит к состоянию, известному как вирусный гастроэнтерит.

21. Iturriza-Gómara M, Cunliffe NA. 34 - Viral Gastroenteritis. Editor(s): Edward T. Ryan, David R. Hill, Tom Solomon, Naomi E. Aronson, Timothy P. Endy, *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)*, Elsevier, 2020, Pages 289-307. ISBN 9780323555128. **22.** Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. Lancet. 2018 Jul 14;392(10142):175-186.

РЕГИДРАТАЦИЯ… И ПРОБИОТИКИ

Как и в случаях с другими причинами (бактерии или паразиты) инфекционной диареи, **лечение вирусной диареи основано на пероральной или внутривенной регидратационной терапии** в зависимости от степени обезвоживания.[21] Кроме того, согласно последним рекомендациям комитета ESPGHAN (2023 год),[20] медицинские работники могут рекомендовать **некоторые пробиотические штаммы (*L. rhamnosus, S. boulardii* и *L. reuteri*) для лечения острого гастроэнтерита у детей**, ввиду наличия доказательств (достоверность доказательств: низкая; степень рекомендации: слабая) сокращения продолжительности диареи и/или продолжительности госпитализации, и/или частоты стула.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ РОТАВИРУСА — ЕЩЕ НЕ РЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА

В качестве профилактики применяются обычные профилактические меры (обеспечение безопасной питьевой воды, надлежащая санитария и частое мытье рук, ограничение контактов с инфицированными людьми и т. д.).

Учитывая значительное бремя ротавирусной диареи, **вакцины против ротавируса являются еще одной важной профилактической мерой.**[22,23]

Среди всех возбудителей диареи, и несмотря на доступность вакцины, ротавирус остается убийцей номер один среди детей в возрасте до пяти лет.[2]

SARS-COV-2: НОВЫЙ ВИРУС, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ДИАРЕЮ

Наряду с вирусами, давно признанными основными причинами вирусной диареи, инфекция SARS-CoV-2, ответственная за крупнейшую пандемию последних лет, **COVID-19, также может вызывать диарею**. В клинических исследованиях **частота диареи колебалась от 2% до 50% случаев**.[27] Как и в случае с дыхательными путями, рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в больших количествах экспрессируются на клетках кишечника и служат важным местом проникновения вируса в кишечник. Предполагаемые механизмы развития диареи в основном связаны с нарушениями регуляции ангиотензинпревращающего фермента 2 после проникновения вируса в энтероциты, что может вызывать воспалительную реакцию, ионный дисбаланс и повышенную проницаемость. Более того, S-белок SARS-CoV-2 действует как энтеротоксин, по механизму, схожему с энтеротоксином NSP4 ротавируса.[28] Также считается, что в этом процессе участвуют изменения кишечной микробиоты и побочные эффекты лекарственных препаратов (противовирусных и антибиотиков).[29]

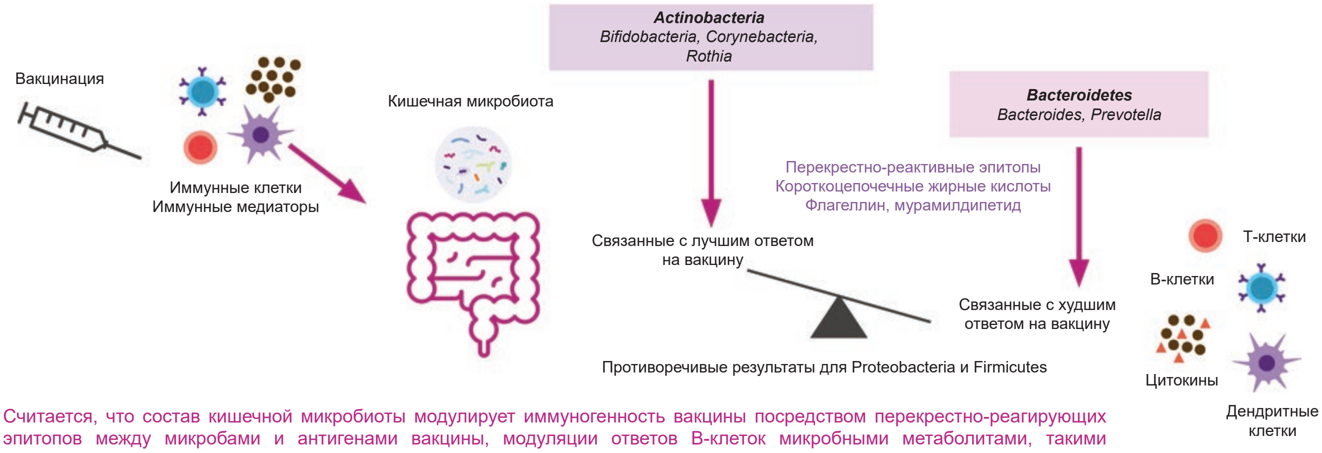
РИСУНОК 4. Патогены, ответственные за смертность от диарейных заболеваний у детей.
Источники: Our world in data, from Cohen et al. 2022[26]

23. Florez ID, Niño-Serna LF, Beltrán-Arroyave CP. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2020 Jan 28;22(2):4. **24**. Clark A, Mahmud S, Debellut F, *et al*. Santosham M, Sanderson C. Estimating the global impact of rotavirus vaccines on child mortality. *Int J Infect Dis*. 2023 Dec;137:90-97. **25.** Sohail MU, Al Khatib HA, Al Thani AA, et al. Microbiome profiling of rotavirus infected children suffering from acute gastroenteritis. Gut Pathog. 2021 Mar 29;13(1):21.

Микробиота: главный фактор эффективности вакцинации против ротавирусной инфекции

С момента своего появления в 2006 году пероральные ротавирусные вакцины (ORVV) привели к значимому сокращению числа госпитализаций и смертей от ротавирусной диареи во всем мире.[30] Однако эффективность вакцин варьируется: в странах с низким уровнем дохода она ниже по сравнению с удивительно высокой эффективностью (>90%), наблюдаемой в странах с высоким уровнем дохода.[31] Считается, что причины этого явления многофакторны (иммунитет, перинатальные исходы, генетика, статус питания, стресс, употребление табака и алкоголя, проживание в сельской или городской местности, размер семьи и т. д.). Как и в случае с другими вакцинами, состав и функции кишечной микробиоты считаются ключевым фактором, регулирующим иммунный ответ на вакцинацию[30,32,33] (рисунок 5).

РИСУНОК 5. Взаимодействие между вакцинацией и кишечной микробиотой
Источники: Zimmermann et al., 2023[34]



Считается, что состав кишечной микробиоты модулирует иммуногенность вакцины посредством перекрестно-реагирующих эпитопов между микробами и антигенами вакцины, модуляции ответов B-клеток микробными метаболитами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), и содержания естественных микробных адъювантов (флагеллин…). Сама вакцинация может изменять состав кишечной микробиоты посредством иммунных медиаторов, запускаемых вакцинацией, которые достигают кишечника через кровоток.

По оценкам, в период с 2006 по 2019 годы вакцинация позволила предотвратить 139 000 случаев смерти от ротавирусной инфекции среди детей в возрасте до пяти лет, а в 2019 году — 15% случаев смерти от ротавируса среди детей этой возрастной группы.[24] Однако **эффективность вакцины зависит от региона, с низкими показателями сероконверсии в странах с низким и средним уровнем дохода**. Данные клинических исследований с участием человека указывают на возможную связь между кишечной микробиотой и реакцией кишечной иммунной системы на ротавирусную вакцину[25] (рисунок 5).

МИКРОБИОТА: ДРУГ ИЛИ ВРАГ В КОНТЕКСТЕ ВИРУСНОЙ ДИАРЕИ?

При вирусной диарее, как и при инфекционной диарее в целом, исход противостояния между патогеном и хозяином зависит от сложного баланса, в котором значительную роль играет микробиота.

Кишечная микробиота **двунаправленно взаимодействует с ротавирусной и норовирусной инфекциями**:[14] **она может как защищать от инфекции, так и предрасполагать к ней**; в свою очередь, инфекция может изменять состав кишечной микробиоты. Некоторые бактерии, по-видимому, способны подавлять вирусную инфекцию. Например, одно исследование показало способность **сегментированных нитчатых бактерий** предотвращать и купировать ротавирусную инфекцию у мышей[35] (рисунок 6). С другой стороны, исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на **участие кишечной микробиоты в облегчении вирусной**

По оценкам, каждый грамм содержимого кишечника человека содержит не менее 10^8-10^9 вирусоподобных частиц, большинство из которых являются фагами.[14]

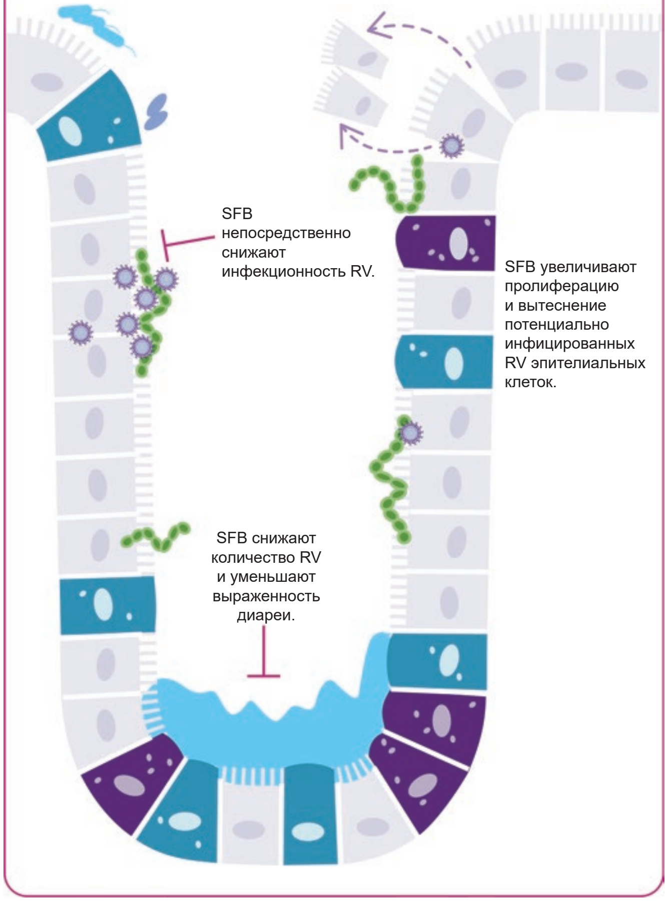
26. Cohen AL, Platts-Mills JA, Nakamura T et al. Aetiology and incidence of diarrhea requiring hospitalisation in children under 5 years of age in 28 low-income and middle-income countries: findings from the Global Pediatric Diarrhea Surveillance network. *BMJ Glob Health*. 2022 Sep;7(9):e009548. **27.** D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;18(8):1663-1672.

инфекции: некоторые кишечные микробы (например, *Enterobacter cloacae*) повышают способность человеческого норовируса инфицировать клетки человека *in vitro*; элиминация микробиоты с помощью антибиотиков задерживает инфицирование, снижает инфекционность и/или вирусный титр норовируса и ротавируса у мышей.[8,36]

Следовательно, **любые инвазивные патогены могут оказывать различное воздействие в зависимости от состояния кишечной микробиоты.**[3] Оптимальный профиль микробиоты и методы воздействия на нее, которые могли бы предотвратить развитие вирусной диареи, все еще не установлены.[37]

Что касается влияния вирусной инфекции на состав кишечной микробиоты, многочисленные исследования зафиксировали специфические паттерны дисбиоза у пациентов с вирусной диареей по сравнению со здоровыми людьми.[25,38] Часто сообщается о снижении (альфа) разнообразия микробиоты, однако конкретные таксоны, демонстрирующие увеличение или уменьшение, значительно варьируются в разных исследованиях.[14] Остается один вопрос: **отражает ли дисбиоз, наблюдаемый во время вирусной диареи, уже имеющуюся предрасположенность, которая могла способствовать инфекции, является ли это состояние вирус-индуцированным, или это комбинация обоих факторов?**

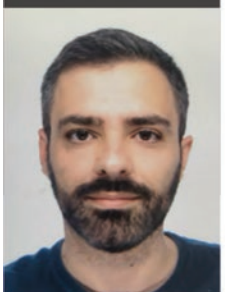
РИСУНОК 6. Защитная роль сегментированных нитчатых бактерий (SFB) при ротавирусной (RV) инфекции
Источник: Shi *et al*., 2019[35]



ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ д-р Марко Поэта (Marco Poeta)

- Четырехлетняя девочка поступила в детское отделение неотложной помощи с лихорадкой, диареей, рвотой и тяжелым обезвоживанием.
- Поскольку требовалась внутривенная регидратация, ребенка госпитализировали.
- Мазок из носоглотки дал положительный результат на инфекцию SARS-CoV-2, несмотря на отсутствие респираторных симптомов.
- Результаты анализа кала были отрицательными на ротавирус, норовирус, аденовирус, бактерии и паразиты, но положительными на SARS-CoV-2.
- После назначения пробиотиков частота и консистенция стула восстановились.
- Внутривенную регидратацию прекратили через четыре дня, ребенка выписали.
- Диарея может быть единственным клиническим проявлением инфекции SARS-CoV-2. Поэтому SARS-CoV-2 следует добавить в список кишечных патогенов.
- Эффективность пробиотиков против гастроэнтерита, ассоциированного с Covid-19, наблюдаемая в этом клиническом случае, уже была продемонстрирована в исследованиях in vitro.

д-р МАРКО ПОЭТА (MARCO POETA)
Отделение детских инфекционных заболеваний, Неаполитанский университет имени Федерико II (Италия)

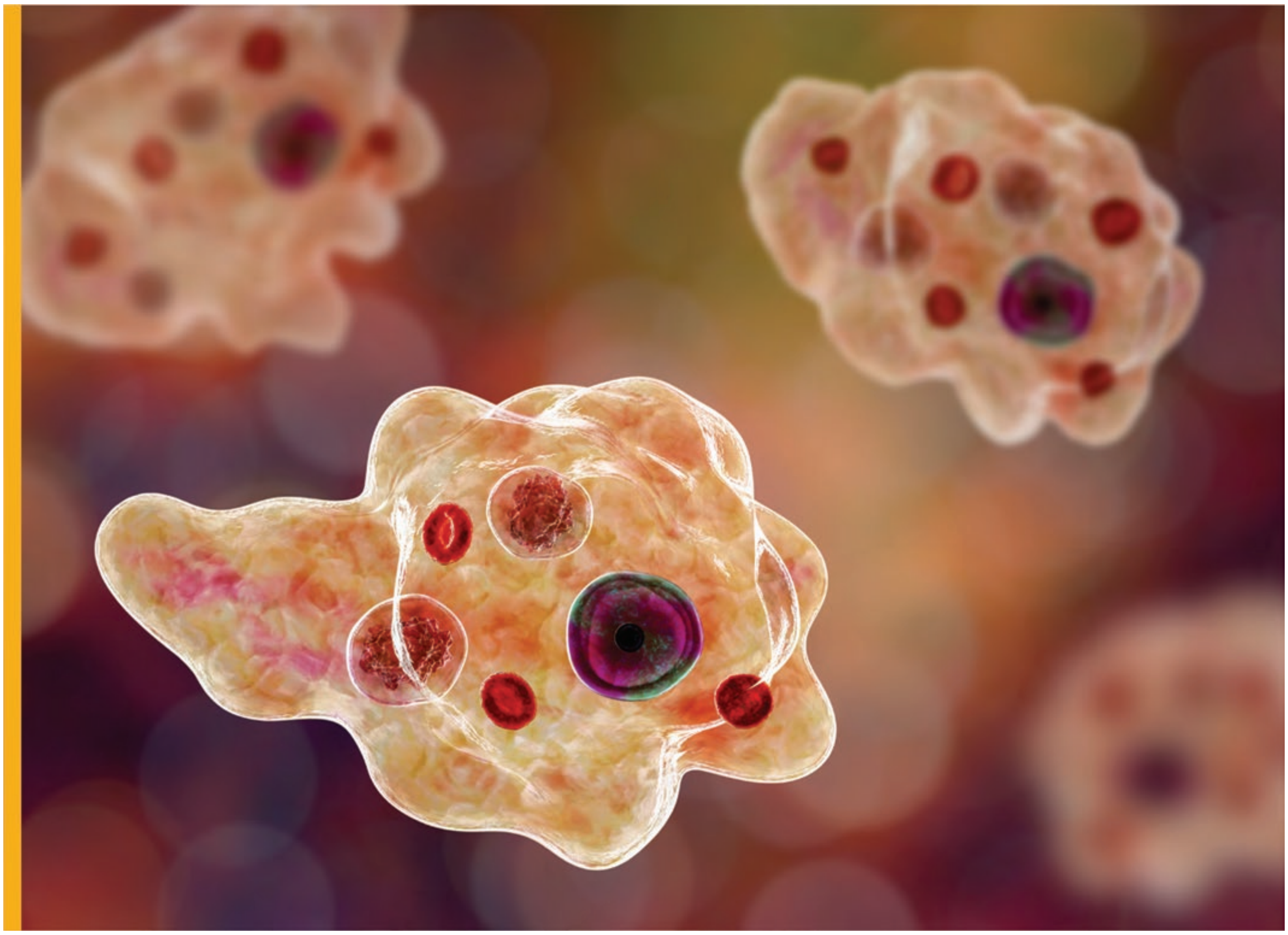


МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Пробиотики рекомендуются в качестве активного средства лечения вирусной диареи у детей, оказывая противодиарейное действие, которое восстанавливает состав микробиоты из ее измененного состояния. В клинических исследованиях некоторые пробиотические штаммы уменьшали секреторную диарею в очень короткие сроки — несколько часов — после начала приема пробиотиков. Поскольку изменения в составе микробиоты требуют времени, быстрый эффект пробиотиков скорее всего обусловлен дополнительными положительными свойствами. Молекулы, выделяемые бактериями, которые действуют непосредственно на клетки кишечника, могут подавлять секреторную диарею посредством антиоксидантного механизма. Это определяется как «постбиотический эффект». Метаболиты, продуцируемые пробиотиками, обладают фармакологическим действием и могут выступать в качестве инновационных методов лечения вирусной диареи.

28. Poeta M, Cioffi V, Buccigrossi V, et al. SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon*. 2022 Aug;8(8):e10246. **29.** Juthi RT, Sazed SA, Sarmin M, et al. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. *Int J Infect Dis*. 2023 Jan;126:125-131. **30.** Magwira CA, Taylor MB. Composition of gut microbiota and its influence on the immunogenicity of oral rotavirus vaccines. Vaccine. 2018 Jun 7;36(24):3427-3433. **31.** Lee B. Update on rotavirus vaccine underperformance in low- to middle-income countries and next- generation vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jun 3;17(6):1787-1802. **32.** Huang B, Wang J, Li L. Recent five-year progress in the impact of gut microbiota on vaccination and possible mechanisms. *Gut Pathog*. 2023 Jun 12;15(1):27. **33.** Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, Pulendran B. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022 Jan;22(1):33-46. **34.** Zimmermann P. The immunological interplay between vaccination and the intestinal microbiota. *NPJ Vaccines*. 2023 Feb 23;8(1):24. doi: 10.1038/s41541-023-00627-9. **35.** Shi Z, Zou J, Zhang Z, Zhao X, Noriega J, Zhang B, Zhao C, Ingle H, Bittinger K, Mattei LM, Pruijssers AJ, Plemper RK, Nice TJ, Baldridge MT, Dermody TS, Chassaing B, Gewirtz AT. Segmented Filamentous Bacteria Prevent and Cure Rotavirus Infection. *Cell*. 2019 Oct 17;179(3):644-658.e13. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.028.

ПАРАЗИТАРНАЯ ДИАРЕЯ:
МОЖЕТ ЛИ МИКРОБИОТА ВЛИЯТЬ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ?



Не все люди одинаково реагируют на кишечные инфекции, вызванные паразитами: в то время как у одних симптомы вообще не развиваются, у других наблюдается тяжелая диарея, которая может привести к смерти. Кишечная микробиота все чаще рассматривается как ключевой фактор, объясняющий эту вариабельность.

Кишечные паразиты **можно разделить на простейших (одноклеточные организмы) и гельминтов** (многоклеточные, известные как черви).[39] По оценкам, во всем мире **895 миллионов человек инфицированы гельминтами, передающимися через почву** (STH). Кишечные простейшие (КП) встречаются реже, однако ими заражены более 350 миллионов человек (в основном тремя наиболее распространенными паразитами).[40]

Лямблиоз, наиболее распространенная паразитарная диарея во всем мире, ежегодно поражает 280 миллионов человек.[41]

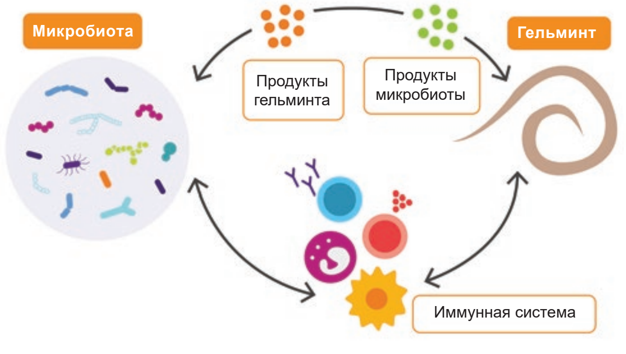
Инфекции, вызываемые простейшими, распространены в странах с низким и средним уровнем дохода (LMIC). Глобализация пищевой цепи, международные поездки и миграция приводят к увеличению числа инфекций, вызываемых простейшими, в странах с высоким уровнем дохода, где они встречаются чаще, чем инфекции, вызываемые кишечными гельминтами.[39]

ДИАРЕЯ, ВЫЗВАННАЯ ПРОСТЕЙШИМИ ПАРАЗИТАМИ

Наиболее распространенными кишечными паразитарными простейшими являются *Giardia intestinalis* (*Giardia duodenalis* или *Giardia lamblia*), *Entamoeba histolytica*, *Cyclospora cayetanensis* и *Cryptosporidium spp*. Диарейные заболевания, вызываемые этими

36. Lv Z, Xiong D, Shi J, Long M, Chen Z. The Interaction Between Viruses and Intestinal Microbiota: A Review. *Curr Microbiol*. 2021 Oct;78(10):3597-3608. doi: 10.1007/s00284-021-02623-5. **37.** Soorneedi AR, Moore MD. Recent developments in norovirus interactions with bacteria. Curr Opin Food Sci. 2022; 48:100926. https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100926. **38.** Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression. Viruses. 2022 May 1;14(5):950. doi: 10.3390/v14050950. **39.** Ahmed M. Intestinal Parasitic Infections in 2023. *Gastroenterology Res*. 2023 Jun;16(3):127-140. et al. **40.** Wong LW, Ong KS, Khoo JR, et al. Human intestinal parasitic infection: a narrative review on global prevalence and epidemiological insights on preventive, therapeutic and diagnostic strategies for future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;14(11):1093-1105. **41.** Mauriello A, Mari A, Nseir W, et al. Diarrhea due to parasites: a short, updated point of view from the clinical setting. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022 Dec;68(4):463-469.

РИСУНОК 7. Взаимодействия гельминтов и микробиоты
Источник: по материалам Llinás-Caballero et al., 2022[50]



Микробиота участвует в регуляции колонизации кишечника паразитами-гельминтами. В свою очередь, при заражении гельминты изменяют разнообразие и состав микробиоты человека. При этом оба взаимодействуют с иммунной системой.

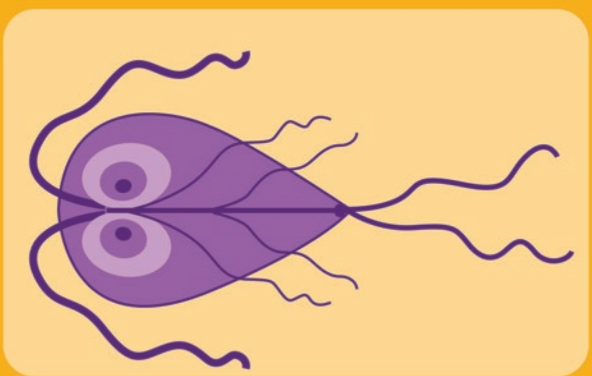
патогенами, известны соответственно как лямблиоз, амебиаз, циклоспориаз и криптоспоридиоз.[41]

- ***Giardia intestinalis*** поражает верхний отдел тонкой кишки, изменяя ее барьерную функцию и проницаемость. Через 6-15 дней после заражения она может вызывать острую водянистую диарею, сопровождающуюся спазмами в животе, вздутием живота, тошнотой и рвотой. Лямблиоз, **наиболее распространенная паразитарная диарея в мире, ежегодно поражает 280 миллионов человек.**[41]
- Инфекции, вызванные ***Entamoeba histolytica*** обычно протекают бессимптомно, но могут вызывать инвазивное заболевание толстой кишки (особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом) в виде *амебной дизентерии*. Острая фаза амебиаза длится 3 недели и сопровождается болью в животе, кровавой диареей и слизью в стуле. **Амебиаз** является причиной более 26 000 смертей ежегодно[2] и **занимает третье место среди причин смерти от паразитарных инфекций** в мире, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.[41]
- ***Cyclospora cayetanensis*** — единственный вид рода *Cyclospora*, способный инфицировать человека. После инкубационного периода, который может варьироваться от 2 до 12 дней, заболевание **обычно проявляется в виде обильной водянистой острой диареи**, спазмов в животе, тошноты, субфебрильной температуры, усталости и потери массы тела.[41]
- Симптомы инфекции, вызванной ***Cryptosporidium spp.***, появляются через одну-две недели после инкубационного периода: наиболее частыми клиническими симптомами являются **острая водянистая диарея**, спазмы в животе, мальабсорбция, тошнота, рвота и лихорадка, которые длятся около 5-10 дней.[41] По оценкам, ежегодно регистрируется 64 миллиона случаев криптоспоридиоза.[40]

Гельминты-паразиты и микробиота сосуществуют в организме своих хозяев на протяжении миллионов лет.[50]

ДИАРЕЯ, ВЫЗВАННАЯ ГЕЛЬМИНТАМИ, ПЕРЕДАЮЩИМИСЯ ЧЕРЕЗ ПОЧВУ

В мире основными геогельминтами являются **аскариды (*Ascaris lumbricoides*), власоглавы (*Trichuris trichiura*) и анкилостомы (*Necator americanus* и *Ancylostoma duodenale*)**. Симптомы, возникающие после заражения гельминтами, связаны с количеством паразитов: люди с инфекциями легкой степени (небольшое количество гельминтов) обычно не испытывают дискомфорта, в то время как **более тяжелые инфекции могут вызывать ряд симптомов, в том числе кишечные (диарея и боль в животе)**, недостаточность питания, общее недомогание и слабость, а также нарушение роста и физического развития. Почвенные гельминты способствуют развитию заболеваний, нарушая статус питания инфицированных людей. Они питаются тка-



ДИАРЕЯ ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ: ПАРАЗИТАРНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ЧАСТО СВЯЗАННАЯ С ПИ-СРК

Большинство случаев диареи путешественников протекают в острой форме и проходят самостоятельно, но у части людей наблюдаются стойкие желудочно-кишечные (ЖКТ) симптомы, которые могут сохраняться в течение недель, месяцев или даже лет после эффективного лечения первоначального эпизода.[52] Авторы недавней публикации отмечают, что почти у **10% пациентов с диареей путешественников развиваются стойкие симптомы**, соответствующие постинфекционному синдрому раздраженного кишечника (ПИ-СРК). Паразитарная инфекция, особенно лямблиоз, часто ассоциируется с ПИ-СРК.[53]

42. World health organisation. Soil-transmitted helminth infections. Fact Sheet. 2023. **43.** Center for Disease Control and Prevention. Parasites -Ascariasis. Last update : June 2023. **44.** Center for Disease Control and Prevention. Parasites - Trichuriasis (also known as Whipworm Infection). Last update : June 2023. **45.** Center for Disease Control and Prevention. Parasites – Hookworms. Last update: May 2023. **46.** Burgess SL, Gilchrist CA, Lynn TC, Petri WA Jr. Parasitic Protozoa and Interactions with the Host Intestinal Microbiota. *Infect Immun*. 2017 Jul 19;85(8):e00101-17. **47.** Carey MA, Medlock GL, Alam M, *et al.*. Megasphaera in the Stool Microbiota Is Negatively Associated With Diarrheal Cryptosporidiosis. Clin Infect Dis. 2021 Sep 15;73(6):e1242-e1251. **48.** Berry ASF, Johnson K, Martins R, et al. Natural Infection with Giardia Is Associated with Altered Community Structure of the Human and Canine Gut Microbiome. mSphere. 2020 Aug 5;5(4):e00670-20. **49.** Fekete E, Allain T, Siddiq A, *et al. Giardia spp.* and the Gut Microbiota: Dangerous Liaisons. Front Microbiol. 2021 Jan 12;11:618106.

нями хозяина, вызывают кровотечения в кишечнике и препятствуют усвоению питательных веществ.[42]

- ***Ascaris lumbricoides*** — наиболее распространенная кишечная нематода, которой ежегодно заражаются **от 807 до 1221 миллиона человек**.[43] Инфекция часто протекает бессимптомно. **Симптоматическая форма** характеризуется ранней легочной фазой, за которой следует поздняя кишечная фаза с диареей, умеренной болью в животе, анорексией, тошнотой и рвотой.[41]
- По оценкам, ***Trichuris trichiura*** инфицировано от 604 до 795 миллионов человек в мире. Люди с тяжелыми инфекциями могут страдать от частых болезненных дефекаций с примесью слизи, жидкости и крови в стуле.[44]
- По оценкам специалистов, от 576 до 740 миллионов человек в мире инфицированы ***анкилостомами***, как правило в бессимптомной форме. Лишь у немногих людей, особенно инфицированных впервые, наблюдаются желудочно-кишечные симптомы. Анкилостомоз чаще всего вызывает кишечные кровотечения, что приводит к анемии и потере белка.[45]

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ
проф. Стивен Аллен (Stephen Allen)

- Во время отпуска в Азии у 36-летней пациентки, руководителя компании, развивается некровянистая, слизистая, зловонная диарея со спазмами и вздутием живота.
- На второй неделе болезни микроскопия кала выявила лямблиоз, после чего пациентка прошла 10-дневный курс лечения метронидазолом.
- В течение следующего года в Великобритании она испытывала частые приступы подобных симптомов, каждый из которых длился несколько дней, заставляя ее пропускать работу.
- После исключения других заболеваний у нее диагностировали постинфекционный синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи (СРК-Д). Это состояние развивается у 10% пациентов после перенесенного острого гастроэнтерита.[54]
- Пациентка разочарована неэффективностью изменений в диете и лечении СРК-Д и интересуется, стоит ли отправить кал за границу для анализа микробиома и возможна ли трансплантация фекальной микробиоты.
- Роль персистирующего дисбиоза при постинфекционном СРК, вызванном паразитарной инфекцией и/или лекарственными препаратами, мало изучена. Чтобы уверенно ответить на вопросы этой женщины, необходимы дополнительные исследования.

МИКРОБИОТА: ФАКТОР ВЫРАЖЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ПАРАЗИТАРНОЙ ДИАРЕИ?

Инфекции, вызываемые простейшими-паразитами, характеризуются значительной вариабельностью клинических проявлений: они могут протекать бессимптомно или вызывать диарею, боль в животе, потерю массы тела и т. д. Последние исследования выявили **потенциальную роль кишечной микробиоты в вариабельности клинических проявлений заболеваний**: например, обилие *Prevotella copri* в кишечной микробиоте предсказывало диарею при инфекции, вызванной *Entamoeba histolytica*;[46] низкое содержание *Megasphaera* до и во время обнаружения *Cryptosporidium* ассоциировалось с паразитарной диареей у младенцев в Бангладеш, позволяя предположить, что кишечная микробиота может влиять на тяжесть криптоспоридиозной инфекции.[47] В свою очередь, инфицирование простейшими паразитами изменяет кишечный микробиом.[48,49]

В настоящее время изучаются сложные взаимодействия между гельминтами и микробиотой (*«двумя старыми друзьями человека»*)[50] (рисунок 7). Авторы указывают на **существование сложного и динамичного взаимодействия между паразитом(ами), микробиотой и иммунитетом хозяина, способного влиять на клинические исходы паразитарных инфекций**.[46,48]

ПРОФ. СТИВЕН АЛЛЕН (STEPHEN ALLEN)

Профессор педиатрии Ливерпульской школы тропической медицины (Великобритания)

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Кишечные паразитарные инфекции широко распространены и часто вызывают диарею (простейшие: лямблии, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*) и анемию (гельминты). В то же время кишечные паразиты могут существовать как комменсалы и даже приносить пользу здоровью, например, повышая устойчивость к другим энтеропатогенам и предотвращая аллергические и аутоиммунные заболевания. Задача состоит в том, чтобы лучше понять сложные взаимосвязи между различными паразитами, слизистой оболочкой кишечника, иммунными клетками кишечника и кишечной микробиотой, чтобы иметь возможность использовать преимущества и одновременно смягчать неблагоприятные последствия кишечных паразитарных инфекций.

50. Llinás-Caballero K, Caraballo L. Helminths and Bacterial Microbiota: The Interactions of Two of Humans' "Old Friends". Int J Mol Sci. 2022 Nov 1;23(21):13358. **51.** Boolchandani M, Blake KS, Tilley DH, et al. Impact of international travel and diarrhea on gut microbiome and resistome dynamics. *Nat Commun*. 2022 Dec 5;13(1):7485. **52.** Connor B. Travelers' Diarrhea. CDC Yellow Book 2024 https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/travelers-diarrhea **53.** España-Cueto S, Oliveira-Souto I, Salvador F, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome following a diagnosis of traveller's diarrhea: a comprehensive characterization of clinical and laboratory parameters. *J Travel Med*. 2023;30(6):taad030. **54.** Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM, Popp A, Sasaran MO, Bozomitu L, Starcea IM, Adam Raileanu A, Lupu A. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. World J Gastroenterol. 2023 Jun 7;29(21):3241-3256. **55.** Our World in data. Diarrheal diseases. (*latest estimate from the IHME's Global Burden of Disease study*). **56.** World health organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. *Weekly Epidemiological Record*, 96 (28): 301-219. **57.** Guarner F, Sanders ME, Szajewska H. *et al*., World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Probiotics and Prebiotics. February 2023. https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics. **58.** Worby CJ, Sridhar S, Turbett SE et al. Gut microbiome perturbation, antibiotic resistance, and Escherichia coli strain dynamics associated with international travel: a metagenomic analysis. *Lancet Microbe*. 2023 Oct;4(10):e790-e799.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

Высокое бремя инфекционной диареи

- Ежегодно от диареи умирает около 1,5 миллиона человек.[55] Это третья причина смерти детей в возрасте до 5 лет.[1]
- **Большинство случаев острой диареи вызвано инфекционными патогенами, т. е. вирусами, бактериями, паразитами.** *«Ротавирус и кишечная палочка — наиболее распространенные причины диареи средней и тяжелой степени в странах с низким уровнем дохода».[1]*

Сложная взаимосвязь между инфекционными агентами и микробиотой

- Каким бы ни был этиологический агент инфекционной диареи, исход зависит от **сложных взаимодействий между патогеном и кишечной микробиотой.**
- Состав **кишечной микробиоты может определять исход инфекции,** вызванной диарейным патогеном, в положительную либо отрицательную сторону. В свою очередь, разнообразие и состав **кишечной микробиоты могут сильно изменяться при инфекционной диарее**, а для возвращения к «здоровой микробиоте» после устранения диареи может потребоваться несколько недель.[14]

Значительная доля предотвратимых случаев

- Значительную долю диарейных заболеваний можно предотвратить с помощью **безопасной питьевой воды и надлежащей санитарии и гигиены.**[1]
- **Вакцинация против ротавируса —** еще одна важная профилактическая стратегия, которую ВОЗ рекомендует включить во все национальные программы иммунизации и рассматривать как приоритетную.[56]

Мониторинг и ведение пациентов

- В большинстве случаев инфекционная диарея у людей с нормальным иммунитетом проходит самостоятельно. Тем не менее, некоторым пациентам (с тяжелой дегидратацией, более тяжелым течением заболевания, стойкой лихорадкой, кровью в стуле, иммуносупрессией…) требуется специальное диагностическое обследование.[11]
- **Наиболее важным осложнением инфекционной диареи является обезвоживание**, которое может потребовать пероральной или внутривенной заместительной терапии, в зависимости от степени обезвоживания.[1]

Стратегии воздействия на кишечную микробиоту с целью профилактики и лечения диареи

- Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) и Всемирная организация гастроэнтерологов (WGO) считают, что **некоторые пробиотические штаммы** могут быть рекомендованы медицинскими работниками:
- для **профилактики антибиотикоассоциированной диареи;**
- для лечения острой (вирусной) диареи у детей, так как они могут сократить продолжительность диареи.

Перспективные пути исследований в контексте микробиоты

- Будущие исследования должны расширить знания о микробиоме в контексте инфекционной диареи, чтобы улучшить их профилактику и лечение.
- **Оптимизация профиля микробиоты** для влияния на результаты лечения инфекционных заболеваний[5] и повышения эффективности ротавирусной вакцины[29] представляет собой многообещающее направление исследований.

BIOCODEX Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro

xxxxxxx 2024 - BMI-24.13