

Диарея путешественников: решенные и нерешенные вопросы

А. А. Еровиченков^{*1,2}, Н. Ю. Пшеничная³, А. А. Ишмухаметов^{1,4},
А. В. Горелов³, В. Г. Акимкин³

¹ФГБНУ «ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. Диарея путешественников – самая распространенная проблема со здоровьем у приблизительно 70% путешественников, особенно при посещении развивающихся стран. Вопросы изучения и разработки научно-практических подходов к профилактике, оценке рисков и лечению диареи путешественников продолжают оставаться в центре внимания специалистов в области эпидемиологии, инфекционных болезней и медицины путешествий во всем мире. **Цель** – систематизация и обобщение новых данных о различных клинико-эпидемиологических аспектах диареи путешественников. **Заключение.** Анализ современной научной литературы позволил выделить риски для путешественников, связанные с направлением путешествия и состоянием их здоровья. Самый высокий риск развития диареи путешественников (от 20 до 90%) регистрируется у людей, посещающих страны Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки, Африки. Регистрируется высокий риск развития диареи путешественников у детей младше 4 лет. Возбудители острых бактериальных кишечных инфекций могут быть причиной до 80–90% всех случаев диареи путешественников. В большинстве случаев диарея путешественников протекает в легкой форме. Обращаются за медицинской помощью от 5 до 15% заболевших. Для этиотропной терапии рекомендовано использование в частности азитромицина и ципрофлоксацина. Сформулированы рекомендации для самостоятельной терапии диареи путешественников. Консультации путешественников перед поездкой позволят снизить риски развития диареи путешественников.

Ключевые слова: диарея путешественников, эпидемиология, риски, этиология, клиника, лечение, профилактика

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Еровиченков А. А., Пшеничная Н. Ю., Ишмухаметов А. А. и др. Диарея путешественников: решенные и нерешенные вопросы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 118–128. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-118-128>.

Travelers' Diarrhea: Resolved and Unresolved Issues

AA Erovichenkov^{*1,2}, NYu Pshenichnaya³, AA Ishmukhametov^{1,4}, AV Gorelov³, VG Akimkin³

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian Academy of Sciences, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

³Federal Budget Institute of Science «Central Research Institute for Epidemiology», Russia

⁴Sechenov University, Russia

Abstract

Relevance. Travel diarrhea is the most common health problem in travelers, affecting up to 70% of travelers, especially when traveling to developing countries. Research and development of scientific and practical approaches to the prevention, risk assessment and treatment of travelers' diarrhea continues to be the focus of attention of specialists in the field of epidemiology, infectious diseases and travel medicine around the world. **Aim of the study:** systematization and synthesis of new data on

^{*} Для переписки: Еровиченков Александр Анатольевич, д. м. н., профессор, ведущий специалист по клиническим исследованиям ФГБНУ «ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», 115470, Москва, Нагатинская набережная, дом 40/1, квартира 46. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ©Еровиченков А. А. и др.

^{**} For correspondence: Erovichenkov Alexander A, Dr. Sci. (Med.), Professor leading researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development Moscow, 40/1 – 461, Nagatinskaya naberezhnaya, Moscow, 115470, Russia. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ©Erovichenkov AA et al.

various clinical and epidemiological aspects of travelers' diarrhea. **Conclusion.** Analysis of modern scientific literature has made it possible to identify the risks for travelers associated with the direction of travel and the state of their own health. The highest risk of developing traveler's diarrhea (from 20% to 90%) is recorded in people visiting the countries of the Middle East, South and Southeast Asia, Central and South America, and Africa. There is a high risk of developing traveler's diarrhea in children under 4 years of age. The causative agents of acute bacterial intestinal infections can account for up to 80% -90% of all cases of travelers' diarrhea. In most cases, travelers' diarrhea is mild. Seeking medical care is observed from 5% to 15% of cases. For etiotropic therapy, the use of azithromycin, ciprofloxacin and other drugs is recommended. Recommendations for self-management of traveler's diarrhea have been formulated. Pre-trip travel advice will help reduce the risks of travelers' diarrhea.

Keywords: traveler's diarrhea, epidemiology, risks, etiology, clinic, treatment, prevention

No conflict of interest to declare.

For citation: Erovichenkov AA, Pshenichnaya NYu, Ishmukhametov AA., et al. Travelers' diarrhea: resolved and unresolved issues. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 118–128 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-118-128>.

Мир – это книга и те, кто не путешествуют,
читают только одну страницу

Св. Августин (354–430 гг.)

Диарея – серьезная проблема для путешественников на протяжении всей истории человечества [1]. Доктор В. Кean в 1963 г. впервые определил диарею путешественников как клинический синдром, развитие которого он наблюдал в Мексике, его яркое описание внезапного появления обильного водянистого стула остается одним из классических описаний болезни [2]. Из стула у большинства военных с диареей в Адене (Йемен) в 1970 г. впервые изолировали новый серотип *Escherichia coli* (O148: H28) [3]. В 1971 г. впервые были выделены энтеротоксигенные штаммы *E. coli* (ETEC, *Enterotoxigenic E. coli*), с которыми связывали развитие водянистой диареи в Индии, Вьетнаме, Мексике [4].

В 1984 г. в исследовании с участием европейских волонтеров, приехавших на работу в Таиланд, было установлено значительное изменение флоры кишечника в течение нескольких дней после прибытия в страну (отмечено быстрое нарастание уровня местных антибиотикорезистентных штаммов *E. coli*, колонизирующих кишечник, которые до приезда в страну в стуле добровольцев не выявлялись) [5]. Установленное изменение флоры кишечника показывает, насколько быстро и легко путешественники могут заразиться вызывающей диарею патогенной флорой, в т.ч. ETEC (энтеротоксигенная *E. coli*). Последующие исследования подтвердили, что ETEC является одним из самых широко распространенных во всем мире возбудителей острых кишечных инфекций и играет ведущую роль в развитии диареи путешественников.

Диарея путешественников (ДП) – самая распространенная проблема со здоровьем приблизительно у 70% путешествующих, особенно при посещении развивающихся стран [4].

Вопросы изучения и разработки научно-практических подходов к профилактике, оценке рисков и лечения ДП продолжают оставаться в центре внимания специалистов в области эпидемиологии,

инфекционных болезней и медицины путешествий во всем мире. Необходимо подчеркнуть, что динамично развивающееся во всем мире новое современное направление здравоохранения – медицина путешествий позволяет с научно-практической позиции подойти к решению многочисленных проблем, связанных как с сохранением здоровья путешественников, так и с завозом инфекций [6].

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 780 497 случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), из них только у 37,1% была установлена этиология [7]. Можно полагать, что вполне определенную долю в общей заболеваемости ОКИ имеет диарея путешественников.

Цель обзора – систематизация и обобщение новых данных о различных клинико-эпидемиологических аспектах диареи путешественников.

Эпидемиология диареи путешественников

Проведенные в последние годы за рубежом многочисленные эпидемиологические исследования позволили определить регионы мира с разным риском развития ДП при обычно стандартном 2-недельном путешествии [8,9–11].

Самый высокий риск развития ДП (от 20 до 90%) регистрируется у людей, посещающих страны Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки, Африки. Риск развития ДП при посещении России колеблется от 8 до 20% наряду со странами южной и восточной Европы, Карибского бассейна, Южной Африки, а также Китая и Израиля.

Территория России занимает исключительное географическое положение, включая различные природные зоны (арктическая пустыня, тундра, тайга, смешанные и широколиственные леса, степи, пустыни, субтропики), поэтому для путешественников при дальних переездах внутри страны существуют определенные риски для здоровья, связанные с изменением, и иногда значительным,

климата, микробиоценоза окружающей среды, санитарного состояния мест пребывания.

Риск развития ДП может сильно варьироваться даже в пределах одной страны или даже между отелями, расположенными в нескольких кварталах друг от друга. Обычно при совершении поездок на курорты с проживанием в отелях с включенным питанием риски развития ДП значительно меньше, чем при покупке продуктов у уличных торговцев или питании в различных уличных заведениях [12].

Во время поездки в страны с жарким (тропическим) климатом постоянный прием в больших объемах щелочной (минеральной) воды для коррекции водно-электролитного баланса может также повышать риск развития ДП; в этих условиях, наряду с водой, рекомендуется использовать разбавленные фруктовые соки, можно с добавлением льда из замороженной чистой (кипяченой!) воды.

Важным фактором, влияющим на риск развития ДП, является длительность поездки. Максимальная частота развития ДП приходится на 2-ю неделю пребывания в стране, с увеличением длительности поездки риск ДП меньше [4,8].

При частых поездках или пребывании в какой-либо стране с высоким риском развития ДП в течение года и более риск развития ДП уменьшается. Это, возможно, связано с формированием приобретенного иммунитета к энтеропатогенам [13]. У путешественников из стран с высоким санитарно-гигиеническим уровнем (развитые страны) при поездках в развивающиеся страны риск развития ДП выше, чем у людей из развивающихся стран [14].

Необходимо отметить, что если риск развития ДП с длительностью поездки и адаптации к местной пище и кишечным патогенам (адаптивный иммунитет) уменьшается, то он возрастает в отношении других инфекционных заболеваний (малярия, арбовирусные инфекции, протозойные инфекции, гельминтозы).

Риск возникновения ДП увеличивается при отсутствии в местах пребывания качественного водоснабжения, при плохом санитарно-техническом состоянии мест проживания, при ограниченном энергоснабжении и отсутствии холодильного оборудования для хранения продуктов питания [11].

Нахождение в экстремальных полевых условиях (например, у геологов, военнослужащих и др.) также всегда сопровождается риском развития ОКИ.

Так, во время войны в Персидском заливе (1991 г.) у 57% всех военнослужащих США в первые недели пребывания на территории Саудовской Аравии отмечались эпизоды диареи, ведущей причиной были ЕТЕС и *Shigella sonnei* [15].

В настоящее время выявлены факторы риска развития ДП, связанные с определенной генетической предрасположенностью у путешественника, возрастом, наличием хронических заболеваний [4,13,14,16,17]. Так, регистрируется высокий риск развития ДП у детей младше 4 лет (40–80% в исследованиях, проведенных в разных регионах

мира), у взрослых в возрасте 20–30 лет и старше 65 лет. Установлено, что I (O) группа крови является генетически детерминированным предиктором риска развития (при заражении) некоторых острых кишечных инфекционных заболеваний (норовирусная инфекция, шигеллез, холера) по сравнению с другими группами крови. Известно, что уровень кислотности желудочного сока является важным естественным барьером против большинства энтеропатогенов. В связи с этим постоянный прием препаратов – ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂–рецепторов гистамина для профилактики и лечения, например, язвенной болезни желудка, снижает кислотность желудочного сока и в 10–12 раз увеличивает риск развития ДП. Более высокий риск ДП наблюдается у людей с первичным или вторичным иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция; повышенный синтез ИЛ-8; врожденный низкий уровень синтеза секреторных Ig и другие). У путешественников с ВИЧ-инфекцией чаще регистрируется ДП, обусловленная простейшими (*Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*). Хронические заболевания ЖКТ, почек, сахарный диабет также являются факторами риска развития ДП, которая может протекать тяжело, с осложнениями, на что необходимо обращать внимание путешественника при его консультировании перед поездкой.

Этиология диареи путешественников

Результаты проведенных в последние годы исследований показывают, что возбудители острых бактериальных кишечных инфекций могут быть причиной до 80–90% всех случаев ДП. В путешествии наиболее часто ДП развивается из-за употребления зараженной пищи или воды (фекально-оральный механизм инфицирования, реализующийся различными путями передачи возбудителей ОКИ). Коинфицирование (более чем 1 патоген) происходит в 10–39% случаях, причем наиболее часто наблюдается сочетание ЕТЕС с другими бактериальными или вирусными возбудителями кишечных инфекций.

Микробиологи выделяют так называемые диарейные штаммы *E. coli*: EAEC, EIEC (*Enteroinvasive E. coli*), EHEC (*Enterohemorrhagic E. coli*), EPEC (*Enteropathogenic E. coli*) и ETEC. Роль штаммов AIEC (*Adherent invasive E. coli*) и DAEC (*Diffusely Adherent E. coli*) в развитии патологии кишечника человека сейчас изучается, установлена определенная связь между колонизацией кишечника человека AIEC и болезнью Крона. Диарея, обусловленная DAEC, регистрируется в основном среди детей в возрасте от 1 года до 5 лет в развивающихся странах. При DAEC возможно развитие осложнений, связанных с поражением мочевого пузыря [21].

В настоящее время установлены региональные различия в конкретной распространенности отдельных возбудителей ДП (табл. 1) [8,10–12,19,20].

Таблица 1. Этиология диареи путешественников в зависимости от региона мира
Table 1. Etiology of traveler's diarrhea by region of the world

| Патоген Pathogen | Частота Frequency | Регион мира World region |
|--|--|---|
| Escherichia coli – до 60% всех случаев ДП в мире <i>Escherichia coli</i> – up to 60% of all cases of traveler's diarrhea in the world | | |
| ETEC ETEC | до 40% up to 40% | Южная и Центральная Америка, Индия, Африка South and Central America, India, Africa |
| EAEC EAEC | до 20% up to 20% | Центральная Америка и Африка Central America and Africa |
| EHEC и DAEC EHEC and DAEC | < 1% < 1% | Южная и Центральная Америка, Индия, Африка South and Central America, India, Africa |
| <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter jejuni</i> | от 2 до 32% from 2 to 32% | Преимущественно Азия (превалирует над <i>E. coli</i>) Mainly Asia (predominates over <i>E. coli</i>) |
| <i>Shigella</i> species <i>Shigella</i> species | от 7 до 9% from 7 to 9% | Преимущественно Африка Mainly Africa |
| <i>Salmonella</i> species <i>Salmonella</i> species | от 4 до 7% from 4 to 7% | Преимущественно Азия Mainly Asia |
| <i>Aeromonas</i> species <i>Aeromonas</i> species | < 3% | Преимущественно Азия Mainly Asia |
| <i>Plesiomonas</i> species <i>Plesiomonas</i> species | от 1 до 5% from 1 to 5% | Преимущественно Азия Mainly Asia |
| <i>Arcobacter</i> species <i>Arcobacter</i> species | до 8% up to 8% | Мексика, Гватемала, Индия Mexico, Guatemala, India |
| <i>V. cholerae</i> non-O1, non-O139 серогрупп <i>V. cholerae</i> non-O1, non-O139 serogroups | редко rarely | Преимущественно Азия Mainly Asia |
| <i>Yersinia</i> species <i>Yersinia</i> species | редко rarely | Везде в мире Everywhere in the world |
| Простейшие – около 10% всех случаев ДП в мире <i>Protozoa</i> – about 10% of all cases of traveler's diarrhea in the world | | |
| <i>Giardia intestinalis</i> <i>Giardia intestinalis</i> | до 6% up to 6% | Преимущественно Азия Mainly Asia |
| <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Entamoeba histolytica</i> | 2-4% 2-4% | Преимущественно Азия Mainly Asia |
| <i>Cryptosporidium</i> species, <i>Cyclospora</i> species, <i>Dientamoeba fragilis</i> <i>Cryptosporidium</i> species, <i>Cyclospora</i> species, <i>Dientamoeba fragilis</i> | Редко rarely | Непал, Перу, Гаити, Гватемала Nepal, Peru, Haiti, Guatemala |
| Вирусы – не менее 5% всех случаев ДП в мире <i>Viruses</i> – at least 5% of all cases of traveler's diarrhea in the world | | |
| Norovirus Norovirus | до 17% всех случаев ДП up to 17% of all traveler's diarrhea in Russia | в странах Карибского бассейна, Центральной Америки, Африке; на круизных лайнерах Caribbean, Central America, Africa; on cruise ships |
| Rotavirus Rotavirus | от 4 до 7% from 4 to 7% | преимущественно у детей и пожилых mainly in children and the elderly Везде в мире Everywhere in the world |
| в 20% - 40% случаев ДП патоген не выявляется in 20% - 40% of cases of traveler's diarrhea, the pathogen is not detected | | |

Таким образом, ETEC, EAEC (*Enteroaggregative E. coli*), *Campylobacter jejuni*, *Shigella* species и *Salmonella* species наиболее часто становятся причиной развития ДП. При краткосрочных поездках (до 2–4 недель) ДП обусловлена чаще

ETEC. При длительных поездках и у экспатриантов случаи ДП, связанные с *Giardia duodenalis* или *Entamoeba histolytica*, могут составлять от 10% и более в зависимости от сезона и места пребывания. В развивающихся странах

часто наблюдается гипердиагностика протозойных инфекций.

Известно, что патогенные штаммы *E. coli* вызывают различные заболевания у человека. Непатогенные штаммы *E. coli* входят в состав микробиоты кишечника здорового человека. *E. coli* содержат соматический О-антиген (более 170 серовариантов), капсульный К-антиген (не менее 97 разновидностей) и жгутиковый Н-антиген (не менее 57 разновидностей), что используется в серологической классификации *E. coli* [20].

Как было показано выше, ЕТЕС и ЕАЕС играют ведущую роль в этиологии ДП. Ежегодно регистрируется не менее 200 млн случаев диареи, связанной с ЕТЕС, с летальностью от 50 до 90 тыс. случаев в год [22]. Инкубационный период длится от нескольких часов до 1–2 суток, инфицирующая доза составляет 10^6 – 10^9 КОЕ бактерий. ЕТЕС поражает тонкий кишечник, основными факторами патогенности, с которыми связано развитие диареи, являются вырабатываемые бактериями термолабильный (LT) и термостабильный энтеротоксины (ST). Энтеротоксины ЕТЕС нарушают водно-солевой обмен в кишечнике, активируя в первую очередь аденилатциклазную систему, в результате этого возрастает уровень циклического аденозин монофосфата, и происходит подавление всасывания электролитов и воды в тонком кишечнике с развитием секреторной (гиперсекреторной) диареи.

ЕАЕС способны колонизировать эпителий тонкого и толстого кишечника, формируя агрегаты бактерий в виде «кирпичной кладки». Инкубационный период составляет от 8 до 58 часов, инфицирующая доза – не менее 10^{10} КОЕ бактерий. Штаммы ЕАЕС продуцируют термостабильный энтеротоксин (EAST1), который повышает секрецию хлорида в просвете кишечника, вызывая развитие секреторной диареи, преимущественно поражаются дети. При ВИЧ-инфекции у маленьких детей может наблюдаться персистирующая диарея (более 2 недель).

При постановке диагноза «Диарея путешественников», как инфекционного заболевания, проводится дифференциальная диагностика с острыми кишечными инфекциями различной этиологии или другими инфекционными заболеваниями в соответствии с клиническими рекомендациями и методическими руководствами, принятыми в стране пребывания [9].

Во время путешествия необходимо всегда осторожно подходить к употреблению незнакомых продуктов и блюд из-за риска развития каких-либо патологических состояний (отравление, острые аллергические реакции, обострение хронических заболеваний и др.). Особенно тяжело при путешествиях могут протекать пищевые токсикоинфекции, связанные с употреблением продуктов, содержащих энтеротоксигенные патогенные штаммы *Staphylococcus aureus* или *Bacillus cereus* [23].

Частой причиной развития токсикоинфекций у путешественников является употребление пищи,

приготовленной или хранимой с нарушением санитарных норм и правил, или инфицированной *Staphylococcus aureus* или *Bacillus cereus* [24].

Сигуатера (чигуатера, исп.: ciguatera) – заболевание, возникающее при употреблении в пищу некоторых видов субтропических и тропических рифовых рыб (более 400 видов), особенно хищных (чаще: барракуда, муреновые рыбы, кампечинский луциан и сериола), в тканях которых (в большей степени во внутренностях) накапливается особый биологический яд – сигуатоксин, который попадает в рыбы при питании динофитовыми водорослями (фитопланктон) *Gambierdiscus toxicus*. Ежегодно регистрируется не менее 50 000 случаев отравления сигуатоксином преимущественно у коренных жителей тропических регионов мира между 35° N и 35° S (Карибский регион, Индийский океан, южные острова Тихого океана). Симптомы поражения ЖКТ (рвота, диарея, боль в животе) проявляются в течение 6–24 часов после употребления рыбы и обычно спонтанно проходят через 1–4 дня. В течение 24–72 часов развивается неврологическая (парестезия конечностей и кожи вокруг рта, выраженная слабость) и психоневрологическая (тревога, депрессия, галлюцинации, проблемы с концентрацией) симптоматика, отдельные клинические проявления поражения нервной системы могут сохраняться длительно (несколько месяцев). При тяжелом течении отравления – гипотония с брадикардией. Специфического антидота нет, проводится патогенетическая терапия. Летальные случаи не описаны [25].

Гистаминовое (скомброидное) отравление получило свое название по имени семейства скумбриевых рыб и возникает после употребления в пищу рыбы с высоким содержанием гистамина (обычно: тунец, скумбрия, сардины, анчоусы; реже: луциан, махи-махи, рыба-меч). Соблюдение адекватного температурного режима хранения рыбы до приготовления предупреждает повышенное образование гистамина. Консервирование, кипячение или замораживание испорченной рыбы образовавшийся гистамин не дезактивирует. Первоначальные симптомы отравления гистамином включают сыпь (крапивница), сердцебиение, головную боль, головокружение, потоотделение и жжение во рту через 10–90 минут после съеденной рыбы и сопровождаются развитием диареи, тошноты, болей в животе, возможно развитие бронхоспазма. Сыпь обычно длится от 2 до 5 часов, а другие симптомы проходят в течение 1–1,5 дней. Часто расценивается как острая аллергическая реакция. Проводится десенсибилизирующая, симптоматическая терапия. Эффективность применения кортикостероидных препаратов не доказана [26].

Острые кишечные инфекции занимают второе место после респираторных инфекций среди всех инфекционных заболеваний, которые регистрируются при путешествиях на круизных лайнерах с частотой 22,3 на 100 тыс. дней нахождения

в плавании. На судах, заходящих в порты США, ежегодно регистрируется около 20 вспышек острых кишечных инфекций (острого гастроэнтерита). Около 92% вспышек связаны с норовирусом, хотя общий риск заболевания среди всех пассажиров круизных судов оценивается как низкий [27].

Клиника диареи путешественников

В современных условиях ДП обычно рассматривают как самоограниченное инфекционное заболевание. В большинстве случаев (90%) ДП протекает в легкой форме [4,8,19]. За медицинской помощью обращаются в 5–15% случаев, госпитализация больных ДП происходит редко (не более 1%). Детям младше 12 лет с ДП консультация врача требуется в 3–4 раза чаще, чем взрослым [13,18].

Установлено, что в 90% случаев ДП развивается в первые 2 недели пребывания (обычно с 4-го по 7-й день) или в течение 10 дней после возвращения. Длительность инкубационного периода зависит от патогена (см. табл. 1) и обычно составляет от 6 до 72 часов при бактериальных и вирусных инфекциях, от 1 до 2 недель – при протозойных. В большинстве случаев (около 90%) клинические проявления ДП продолжаются не более недели, в 8–15% – более 1 недели и в 1–2% – более 1 месяца [4,10,11].

Заболевание обычно начинается остро с жидкого (водянистого в 60–70%) или полуоформленного (кашицеобразного) стула. В 80% случаев ежедневная частота стула составляет от 3 до 5 раз и в 20% – от 6 до 20 раз.

Тяжесть течения ДП определяется в соответствии с разработанными критериями, где

учитываются в основном частота стула, характер стула (водянистый; с примесью слизи, крови или гноя), наличие тошноты (повторная рвота), болей в животе (тенезмы), судорог, а также клинические проявления интоксикационного синдрома (повышение температуры, мышечные боли и др., табл. 2). В оценке тяжести ДП необходимо учитывать наличие фоновых (хронических) заболеваний ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, почек.

Важно отметить, что наличие в стуле крови всегда должно расцениваться как тяжелое течение ДП независимо от частоты стула.

Основания для госпитализации (дополнительного обследования) больных ДП: тяжелое течение (риск развития гиповолемического шока); подозрение на инвазивный характер развития диареи (*Salmonella*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*) и наличие в кале патологических примесей (кровь, гной).

Осложнения ДП

Несмотря на то, что ДП протекает чаще в легкой форме, но при этом в настоящее время получены определенные данные, указывающие на связь между перенесенной ДП и развитием тяжелых осложнений: постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПСРК), реактивного артрита (синдром Рейтера), синдром Гийена-Барре. Также наблюдались случаи развития сепсиса (*Salmonella spp.*), антибиотикоассоциированной диареи (*Clostridium difficile*), гемолитико-уремического синдрома (ЕНЕС – O104:H4) [29,31]. Изучение связи ДП и перечисленных выше заболеваний продолжается.

Развитие ПСРК после путешествия, по данным разных исследований, может быть в пределах

Таблица 2. Оценка тяжести течения диареи путешественников при обращении за медицинской помощью [11, 12, 19, 29, 30].

Table 2. Assessment of the severity of travelers' diarrhea when seeking medical attention [11, 12, 19, 29, 30]

| Тяжесть Severity | Клинические проявления Clinical manifestations |
|--------------------------------------|---|
| Легкая форма Mild form | Частота стула не превышает 3 раз в сутки (в стуле отсутствуют патологические примеси), боли в эпигастрии, вокруг пупка. Аппетит часто сохранен, но в первые сутки болезни возможна тошнота, без повторной рвоты. Температура нормальная (или субфебрильная в первые сутки заболевания) The frequency of stool does not exceed 3 times a day (there are no pathological impurities in the stool), pain in the epigastrium, around the navel. The appetite is often preserved, but in the first day of the disease, nausea is possible, without repeated vomiting. The temperature is normal (or subfebrile on the first day of the disease) |
| Среднетяжелая форма Moderate form | Частота стула 3–5 раз в сутки (в стуле возможно наличие слизи). Аппетит снижен, тошнота, повторная рвота, боли в эпигастрии, вокруг пупка, могут быть тенезмы. Нерезко выражены клинические признаки интоксикационного синдрома (обычно субфебрильная температура). Клинические признаки нетяжелого обезвоживания (I или II степень). The frequency of stool 3–5 times a day (there may be mucus in the stool). Appetite is reduced, nausea, repeated vomiting, pain in the epigastrium, around the navel, there may be tenesmus. There are no pronounced clinical signs of intoxication syndrome (usually subfebrile temperature). Clinical signs of non-severe dehydration (grade I or II) |
| Тяжелая форма Severe form | Частота стула больше 6 раз (возможно наличие в стуле патологических примесей). Аппетит отсутствует, тошнота, повторная рвота, боли в эпигастрии, вокруг пупка, могут быть тенезмы. Резко выражен интоксикационный (фебрильная температура) синдром. Возможны клинические признаки тяжелого обезвоживания (III или IV степень). The frequency of stool is more than 6 times (there may be pathological impurities in the stool). There is no appetite, nausea, repeated vomiting, pain in the epigastrium, around the navel, there may be tenesmus. The intoxication (febrile temperature) syndrome is sharply expressed. Possible clinical signs of severe dehydration (grade III or IV) |

от 3 до 34% [17,29]. В то же время большинство этих исследований были ретроспективными и часто не учитывали состояние ЖКТ до путешествия, не было контрольной группы (группы сравнения). Нет данных, указывающих на то, что лечение ДП антибиотиками предотвращает развитие ПСРК. Тем не менее выделяют группы риска развития ПСРК после перенесенной во время поездки ДП: женский пол, дети, тяжелое течение ДП, обусловленное *Campylobacter jejuni*.

Описано развитие реактивного артрита в 1% случаев после перенесенной острой бактериальной кишечной инфекции (чаще *Salmonella* и *Shigella* spp., реже *Campylobacter jejuni*), а также синдрома Рейтера (артрит, ассоциируемый с уретритом и конъюнктивитом). Риск возникновения реактивного артрита, в т.ч. у HLA-B27 позитивных людей после перенесенной кишечной инфекции, зависит от патогенных свойств возбудителя. Артрит развивался в сроки от 4 до 35 дней (чаще 2 недели) после перенесенной инфекции. Поражаются в основном крупные суставы нижних конечностей, реже возможен моноартрит.

В целом около 72% случаев синдрома Гийена-Барре связаны с предшествующим инфекционным заболеванием, в 14–32% – с кампилобактериозом (*Campylobacter jejuni*), перенесенным за 1–3 недели до появления симптомов синдрома. Риск развития синдрома Гийена-Барре может составлять 1 на 1000 случаев кампилобактериоза [31].

Лечение диареи путешественников

Больным ДП необходимо исключить из питания в острый период болезни и ограничить

в последующие несколько дней пищевые продукты, усиливающие моторно-эвакуаторную и секреторную функцию кишечника (кофе, крепкий чай, сладкие газированные и спиртные напитки, черный хлеб, овсяную и гречневую крупы, сырые овощи и фрукты, свежеприготовленный сок и др.), пища должна быть термически обработанной.

Рекомендуется обильное питье, использование препаратов для оральной регидратации (регидрон и др.). По рекомендации ВОЗ (при отсутствии препаратов для оральной регидратации), можно принимать свежеприготовленный раствор: ½ чайная ложка соли, 6 чайных ложек (без «горки») сахара на 1 литр не холодной чистой питьевой воды [32].

На основании международного консенсуса ведущих специалистов в области этиотропной терапии диареи путешественников (Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report, 2017) Международного общества медицины путешествий (ISTM, International Society of Travel Medicine) для лечения ДП рекомендованы нижеперечисленные антибактериальные препараты (табл. 3) [33].

В идеальном случае назначение антибактериальных средств, препаратов, угнетающих моторику кишечника, при ДП должен контролировать врач, тем более что в современных условиях резко возрос риск завоза после путешествия энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью (MRE, multidrug-resistant *Enterobacteriales*, и ESBL-PE, extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*) [34,35].

В реальной ситуации больной с ДП часто не обращается за медицинской консультацией

Таблица 3. Антибактериальная терапия диареи путешественников
Table 3. Antibiotic therapy for travelers' diarrhea

| Антибактериальный препарат ¹ Antibacterial preparation ¹ | Доза Dose | Длительность ² Duration ² |
|---|--|---|
| Азитромицин ^{3,4} Azithromycin ^{3,4} | 1000 мг 500 мг 500 mg 1000 mg | однократно (или в течение дня) курс 3 дня once (or during the day) course 3 days |
| Левифлоксацин Levofloxacin | 500 мг 500 mg | Однократно (или курс 3 дня) Once (or course 3 days) |
| Ципрофлоксацин Ciprofloxacin | 750 мг 500 мг 750 mg 500 mg | Однократно Курс 3 дня Once Course 3 days |
| Офлоксацин Ofloxacin | 400 мг 400 mg | Однократно (или курс 3 дня) Once (or course 3 days) |
| Рифаксимин ⁵ Rifaximin ⁵ | 200 мг (3 раза в день) 200 mg (3 times a day) | Курс 3 дня Course 3 days |

Примечание: ¹ антибактериальный препарат может быть назначен в комбинации с лоперамидом (4 мг, затем 2 мг после каждого жидкого стула, но не более 16 мг в сутки в течение 2 дней); ² если симптомы не купируются (значительно снизятся) в течение 24 часов, продолжить в течение 3 дней; ³ используется как препарат первой линии в Юго-Восточной Азии и Индии; ⁴ предпочтительно использование при дизентерии или при фебрильной температуре; ⁵ не использовать при подозрении на диарею, вызванную *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* (инвазивная диарея).

Note: ¹ an antibacterial drug can be prescribed in combination with loperamide (4 mg, then 2 mg after each loose stool, but not more than 16 mg per day for 2 days); ² if symptoms do not stop (decrease significantly) within 24 hours, continue for 3 days; ³ used as a first-line drug in Southeast Asia and India; ⁴ preferably used for dysentery or febrile temperature; ⁵ do not use if you suspect diarrhea caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* (invasive diarrhea).

и проводит самостоятельное лечение. Сложным и не вполне решенным в настоящее время вопросом в отношении лечения ДП остается подготовка рекомендаций путешественникам перед поездкой

для самостоятельной оценки симптомов ДП (тяжесть течения заболевания) и самостоятельного лечения (табл. 4). В таблице 4 представлены рекомендации для путешественников, основанные

Таблица 4. Самостоятельная оценка тяжести диареи путешественников и лечения
Table 4. Self-assessment of the severity of travelers' diarrhea and treatment

| Тяжесть (для самостоятельной оценки) Severity (for self-assessment) | Тактика лечения* Treatment tactics* |
|---|---|
| <p>«Легкая форма»: жидкий или полуоформленный стул без патологических примесей (кровь, слизь, гной), тошноты нет, температура тела нормальная; частота стула и общее самочувствие не мешают путешественнику выполнять запланированную деятельность</p> <p>«Mild form»: liquid or semi-formed stools without pathological impurities (blood, mucus, pus), no nausea, normal body temperature; stool frequency and general well-being does not prevent the traveler from performing planned activities</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Антибиотики не рекомендуются. 2. Можно использовать (при отсутствии противопоказаний) субсалицилат висмута** или лоперамид, (максимум 48 часов), если это необходимо для комфортного выполнения запланированной деятельности (осмотра достопримечательностей или путешествий). 3. Обильное питье, растворы для оральной регидратации. <ol style="list-style-type: none"> 1. Antibiotics are not recommended. 2. You can use (in the absence of contraindications) bismuth subsalicylate ** or loperamide, (maximum 48 hours), if necessary to comfortably carry out the planned activity (sightseeing or travel). 3. Drink plenty of fluids, oral rehydration solutions. |
| <p>«Умеренная (среднетяжелая) форма»: жидкий стул без патологических примесей (кровь, слизь, гной), боль в животе (спазмы, боль не постоянная), тошнота (в первые сутки возможна необильная повторная рвота), температура субфебрильная; частый стул, общее самочувствие мешает выполнению запланированной деятельности в полном объеме.</p> <p>«Moderate form»: loose stools without pathological impurities (blood, mucus, pus), abdominal pain (cramps, pain is not constant), nausea (on the first day, non-profuse repeated vomiting is possible), temperature subfebrile; frequent stools, general self-feeling interferes with the implementation of the planned activity in full.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Прием антибиотиков не рекомендуется из-за возможности индуцирования развития резистентности. 2. Обильное питье, растворы для оральной регидратации. 3. Больной может рассмотреть (эмпирически), на основании самостоятельной оценки клинических проявлений, прием азитромицина, можно (при непереносимости, отсутствии азитромицина) рекомендовать препарат из группы хинолонов (ципрофлоксацин или другой). Необходимо избегать прием хинолонов при поездках в Индию или Юго-Восточную Азию. 4. Можно использовать (при отсутствии противопоказаний) лоперамид, (максимум 48 часов). 5. При отсутствии положительной динамики (нарастание тяжести симптоматики) в течение 24 часов (с начала заболевания) необходимо обращение за медицинской помощью. <ol style="list-style-type: none"> 1. Taking antibiotics is not recommended because of the possibility of inducing the development of resistance. 2. Drink plenty of fluids, oral rehydration solutions. 3. The patient may consider (empirically), on the basis of an independent assessment of clinical manifestations, taking azithromycin, it is possible (in case of intolerance, lack of azithromycin) to recommend a drug from the quinolone group (ciprofloxacin or other). It is necessary to avoid taking quinolones when traveling to India or Southeast Asia. 4. You can use (in the absence of contraindications) loperamide, (maximum 48 hours). 5. In the absence of positive dynamics (an increase in the severity of symptoms) within 24 hours (from the onset of the disease), it is necessary to seek medical help |
| <p>«Тяжелая форма»: частый, жидкий, обильный, водянистый стул; тошнота (обильная повторная рвота), повышение температуры (возможна фебрильная), судороги. Или развитие «дизентериеподобного» течения заболевания: схваткообразные боли внизу живота, стул с примесью слизи, крови или гноя. ДП, протекающая с наличием крови или гноя в стуле, всегда должна относиться к тяжелым формам.</p> <p>«Severe form»: frequent, loose, profuse, watery stools; nausea (profuse repeated vomiting), fever (febrile is possible), convulsions. Or the development of a «dysentery-like» course of the disease: cramping pains in the lower abdomen, stools mixed with mucus, blood or pus. Traveler's diarrhea with blood or pus in the stool should always be severe.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Рекомендуется прием азитромицина. 2. Необходимо оставаться в номере (отель), при наличии санитарной комнаты; 3. Обильное питье, растворы для оральной регидратации. 4. Можно использовать (при отсутствии противопоказаний) лоперамид, (максимум 48 часов), кроме случаев «дизентериеподобного» течения заболевания. 5. При отсутствии положительной динамики (нарастание симптоматики) в течение 6–12 часов, при наличии в стуле крови или гноя необходимо обращение за медицинской помощью. <ol style="list-style-type: none"> 1. It is recommended to take azithromycin; 2. It is necessary to stay in the room (hotel), if there is a sanitary room. 3. Drink plenty of fluids, oral rehydration solutions. 4. You can use (in the absence of contraindications) loperamide (maximum 48 hours), except in cases of «dysentery-like» course of the disease. 5. In the absence of positive dynamics (increase in symptoms) within 6-12 hours, if there is blood or pus in the stool, it is necessary to seek medical help. |

Примечание: *абсолютным противопоказанием для приема лоперамида является наличие крови в стуле. ** висмута субсалицилат не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств РФ.

Note: * an absolute contraindication for taking loperamide is the presence of blood in the stool. ** bismuth subsalicylate is not registered in the State Register of Medicinal Products of the Russian Federation.

на анализе зарубежных источников [8,11,13,14,19, 29,32,33,36,37] и собственного опыта консультации путешественников перед поездкой.

Установлено, что большинство кишечных бактериальных патогенов в настоящее время чувствительны к эмпирически назначаемым антибактериальным препаратам при ДП, поэтому проведение лабораторного исследования для подтверждения этиологии ДП до начала лечения в каждом конкретном случае считается нецелесообразным (в ранее проведенных исследованиях бактериальная этиология ДП установлена в 80–90% случаев). Только в случае неэффективности эмпирической антибактериальной терапии и сохранения симптоматики требуется проведение исследований для установления возможной этиологии (кишечные протозойные инфекции?) [29,33,37].

Для назначения противопаразитарной терапии (кишечные протозойные инфекции) необходимо проведение специальных лабораторных исследований, в первую очередь, кала для этиологического подтверждения диагноза. Проводимые серологические исследования при амебиазе, жардиозе (лямблиоз) не позволяют с полной уверенностью диагностировать заболевание. Для этиотропной терапии при амебиазе и жардиозе (лямблиоз) используются метронидазол или тинидазол.

При длительных путешествиях в тропические эндемичные регионы мира возможно инфицирование сразу несколькими паразитарными инфекциями (кишечные гельминтозы и протозойные инфекции). Используемые рутинные методы диагностики не всегда позволяют поставить точный диагноз при паразитарных инвазиях [38].

Профилактика

Основные меры профилактики ДП должны быть направлены на использование во время путешествия безопасной пищи и питьевой воды. К продуктам «высокого риска» развития ДП относят употребление сырых (термически не обработанных): мяса, морепродуктов, салатов, овощей, неочищенных свежих фруктов, непастеризованного молока или молочных продуктов. Необходимо избегать некипяченых холодных напитков, приготовленных из местной воды (льда, свежих фруктовых соков). Смешанные напитки с алкоголем также небезопасны, если они не приготовлены с бутилированной водой и безопасным льдом.

С эффективностью до 50–65% для профилактики ДП может быть использован висмута субсалицилат (*Bismuthi subsalicylas*). В РФ данный препарат не зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств (зарубежные аналоги: «Pepto-Bismol», «Каопектате»). Рекомендован прием по 2 жевательных таблетки 4 раза в день (2,1 г/день), не более 3 недель. Противопоказан детям младше 12 лет, беременным [10,12,19,29].

Использование антибактериальных препаратов для профилактики ДП обычно не рекомендуется за исключением лиц с особенно высоким риском развития тяжелых заболеваний (осложнений ДП) в силу следующих причин: наличие в анамнезе перенесенного реактивного артрита после предыдущих поездок; тяжелая сопутствующая патология (риск обострения); кратковременная (не более 1 месяца) работа (командировка) в экстремальных, крайне неблагоприятных санитарных условиях. Назначение антибактериального препарата, длительность его применения решает врач, консультирующий отъезжающего перед поездкой. Используются такие препараты, как рифаксимин, азитромицин, цiproфлоксацин в стандартных дозировках [33,37].

В рекомендациях ISTM (2017) указано, что в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование имеющихся в продаже пребиотиков или пробиотиков для профилактики или лечения диареи путешественников [33]. Данные по использованию пребиотиков или пробиотиков в лечении и профилактике ДП весьма противоречивы. В то же время в опубликованном в 2019 г. системном метаанализе научной литературы (с 1977 г. по июнь 2018 г.) показано, что с достоверной эффективностью для профилактики ДП могут использоваться только пробиотические препараты, содержащие штамм *S. boulardii* CNCM I-745, назначаемые за 5–7 дней до и в течение всего путешествия [39].

В некоторых странах (Канада, Швейцария) вакцина, содержащая убитую культуру *Vibrio cholerae* O1 и В-субъединицу холерного экзотоксина (WC/rBS), лицензирована не только для профилактики холеры, но и для профилактики ДП, вызванной штаммами ETEC, продуцирующими термолabile энтеротоксин (LT- ETEC). Это связано со схожестью гомогенной по своему строению В-субъединицы холерного экзотоксина и LT- ETEC. Удельный вес штаммов LT- ETEC, вызывающих ДП, составляет от 25 до 50% (в зависимости от региона мира), эффективность вакцины в этой ситуации не превышает 60%, длительность протективного действия не более 3 месяцев [40]. В то же время Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) не рекомендует использовать вакцину от холеры (WC/rBS, Dukoral) для профилактики ДП [41].

В настоящее время проводятся клинические испытания новой оральной инактивированной вакцины (ETVAX), содержащей ETEC и рекомбинантный LT- ETEC. В клинических исследованиях в Бангладеш показана ее безопасность и эффективность у детей [42]. В США продолжается разработка комбинированной вакцины VASE (Vaccines Against *Shigella* and ETEC) [43].

Таким образом, диарея путешественников является важной и актуальной проблемой современной медицины. Учитывая приведенные данные

зарубежных исследований (отечественные исследования по этой проблеме крайне малочисленны) необходимо и далее совершенствовать профилактику ДП путем разработки специфических вакцин, доступных и эффективных пребиотиков и пробиотиков. Необходимо инициировать, в том числе и в России, исследования по изучению изменений микробиома кишечника у путешественников с диареей для выяснения преимуществ и вреда этиотропной терапии ДП. Требуется дальнейшее изучение постепенно

растущей связи между диареей путешественников и использованием антибиотиков для ее лечения в связи с ростом множественной лекарственной устойчивости (MRE и ESBL-PE) и риском завоза таких бактерий в РФ, что имеет важное значение для поддержания биологической безопасности. Консультирование перед поездкой с предоставлением необходимых рекомендаций позволят снизить риски развития заболеваний у путешественников, в т.ч. диареей.

Литература

1. Lim M.L., Wallace M.R. Infectious diarrhea in history. // *Infectious disease clinics of North America*. 2004. Vol. 18, №2. P. 261–74.
2. Kean B.H. The diarrhea of travelers to Mexico. Summary of five-year study. // *Annals of internal medicine*. 1963. Vol. 59. P. 605–14.
3. Rowe B., Taylor J., Bettelheim K.A. An investigation of traveller's diarrhoea. // *Lancet*. 1970. Vol. 1. №7636. P. 1–5.
4. Sanders J.W., Riddle M.S., Taylor D.N., et al. Epidemiology of Travelers' Diarrhea. // *Travel Medicine*. Elsevier Inc. 2019. P.187–198.
5. Echeverria P., Sack R.B., Blacklow N.R., et al. Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea in Thailand. Further supportive evidence of *Aeromonas hydrophila* as an enteric pathogen. // *American Journal of Epidemiology* 1984. Vol.120 №6. P.912–21.
6. Еровиченков А. А., Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А. и др. Профилактика завозных инфекционных заболеваний у путешественников. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. Т.17, №5. С.89–95.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. С. 220–299.
8. Rose S., Keystone J.S., Hackett P. International Travel Health Guide, 2019 Online Edition. Доступно на: <https://www.travmed.com/pages/health-guide-chapter-1-overview-of-travelers-health>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
9. Keystone S. Travel Medicine. 4th ed. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney:Elsevier Inc.; 2019.
10. Kollaritsch H., Paulke-Korinek M., Wiedermann U. Traveler's Diarrhea. // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2012. Vol.26, №3. P.691–706.
11. Connor B.A. Travelers' diarrhea. Yellow Book: Health Information for International Travel. 2020. CDC website, Доступно на: <https://wwwnncdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
12. Steffen R. Epidemiology of traveler's diarrhea. // *Clinical Infectious Diseases* 2005. Vol.41. Suppl 8. S536–40.
13. Soriano-Aranda A., Garcia-Carrasco E., Serre-Delcor N., et al. Travelers' diarrhea in children at risk: an observational study from Spanish database // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016. Vol.35 №4. P.392–5.
14. Kuenzli E., Juergensen D., Kling K., et al. Previous exposure in a high-risk area for travellers' diarrhoea within the past year is associated with a significant protective effect for travellers' diarrhoea: a prospective observational cohort study in travellers to South Asia. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol.24, №5. P.1–6.
15. Hyams K.C., Bourgeois A.L., Merrell B.R., et al. Diarrheal disease during Operation Desert Shield. // *The New England journal of medicine*. Vol.325, №20. P.1423–1428.
16. Baer A., Libassi L., Lloyd J., et al. Risk factors for infections in international travelers: An analysis of travel-related notifiable communicable diseases. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2014. Vol.12, №5. P.525–533.
17. Schlagenhauf P., Chen L., Wilson M., et al. Sex and Gender Differences in Travel-Associated Disease. // *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol.50, №6. P.826–832.
18. Shai A., Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. Vol.34. P.101503.
19. Leung A.K.C., Leung A. A.M., Wong A. H.C., et al. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. // *Recent Patents on Inflammation and Allergy Drug Discovery*. 2019. Vol.13, №1. P.38–48.
20. Bartlett Luther A., Guerrant Richard L. Enterobacteriaceae in Mandell Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier Inc.; 2020. - p. 2669–2685.
21. Cabrera-Sosa L., Ochoa T.J. Escherichia coli Diarrhea in Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, Elsevier Inc.; 2020. p. 481–484.
22. Pires S.M., Fischer-Walker C.L., Lanata C.F., et al. Aetiology-Specific Estimates of the Global and Regional Incidence and Mortality of Diarrhoeal Diseases Commonly Transmitted through Food. // *PLoS ONE*. 2015. Vol.10, №12. e0142927.
23. Argudin M.A., Mendoza M.C., Rodicio M.R. Food poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins. // *Toxins (Basel)*. 2010. Vol.2, №7. P.1751–1773.
24. Paredes-Paredes M., Flores-Figueroa J., Dupont H.L. Advances in the treatment of travelers' diarrhea. // *Current Gastroenterology Reports*. 2011. Vol.13, №5. P.402–407.
25. Friedman M.A., Fleming L.E., Fernandez M., et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. // *Marine Drugs*. 2008. Vol.6, №3. P.456–479.
26. Stratta P., Badino G. Scombroid poisoning. // *Canadian Medical Association Journal*. 2012. Vol.184, №6. P.674.
27. Pavli A., Maltezos H.C., Papadakis A., et al. Respiratory infections and gastrointestinal illness on a cruise ship: A three-year prospective study. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2016. Vol.14, №4. P.389–397.
28. Еровиченков А. А. Актуальные аспекты медицины путешествий. // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2013. № 4. С.27–33.
29. Giddings S.L., Stevens A.M., Leung D.T. Traveler's Diarrhea. // *The Medical clinics of North America*. 2016. Vol. 100, №2. P.317–30.
30. Zvereva N.N., Saifullin M.A., Sayfullin R.F., et al. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. Vol. 34:101447.
31. Connor B.A., Riddle M.S. Post-Infectious Sequelae of Travelers' Diarrhea. // *Journal of Travel Medicine*. 2013. Vol. 20, №5. P.303–312.32. WHO position paper on oral rehydration salts to reduce mortality from cholera.2015. Доступно на: <http://www.who.int/cholera/technical/en/>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
33. Riddle M.S., Connor B.A., Beeching N.J., et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 24, №1. P.63–80.
34. Woerther P., Andremont A., Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 24, №1. P.29–34.
35. Furuya-Kanamori L., Stone J., Yakob L. et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriales among international travellers: a synthesis of cumulative evidence. // *Journal of Travel Medicine*. 2019. Vol.27, №1. p.1–10.
36. Turunen K.A., Kantele A. Revisiting travellers' diarrhoea justifying antibiotic treatment: prospective study. // *Journal of Travel Medicine*. [published online ahead of print, 2020 Dec 28]. 2020. p.1–10.
37. Taylor D.N., Hamer D.H., Shlim D.R. Medications for the prevention and treatment of travellers' diarrhea. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 24, №1. P.17–22.
38. Nissán B., Lachish T., Schwartz E. The effectiveness of empirical antiparasitic treatment in returning travellers with persistent abdominal symptoms. // *Journal of Travel Medicine*. 2017. Vol. 25, №1. p.1–7.
39. McFarland L.V., Gohb S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. // *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2019. Vol. 27. P. 11–19.
40. Steffen R., Behrens R.H., Hill D.R., et al. Vaccine-Preventable Travel Health Risks: What Is the Evidence – What Are the Gaps? // *Journal of Travel Medicine*. 2015. Vol.22, №1. P.1–12.
41. Dukoral cholera vaccine (inactivated, oral). Доступно на: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dukoral>. Ссылка активна на 24 марта 2021.
42. Seo H., Zhang W. Development of effective vaccines for enterotoxigenic Escherichia coli. // *The Lancet. Infectious diseases*. 2020. Vol.20, №2. P.150–152.
43. Walker R., Dull P. Combination vaccine strategies to prevent enteric infections. // *Vaccine*. 2017. Vol. 35,49 Pt A. P.6790–6792.

References

1. Lim M.L., Wallace M.R. Infectious diarrhea in history. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(2):261–274. doi: 10.1016/j.idc.2004.01.006.
2. Kean B.H. The diarrhea of travelers to Mexico. Summary of five-year study. *Ann Intern Med*. 1963;59:605–614. doi:10.7326/0003-4819-59-5-605.
3. Rowe B., Taylor J., Bettelheim K.A. An investigation of traveller's diarrhoea. *Lancet*. 1970;1(7636):1–5. doi:10.1016/s0140-6736(70)90520-9.
4. Sanders J.W., Riddle M.S., Taylor D.N., et al. Epidemiology of Travelers' Diarrhea in Keystone. *Travel Medicine*. Elsevier Inc, 2019. P.187–198. doi.org/10.1016/B978-0-323-54696-6.00018-5.
5. Echeverria P., Sack R.B., Blacklow N.R., et al. Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea in Thailand. Further supportive evidence of *Aeromonas hydrophila* as an enteric pathogen. *American Journal of Epidemiology* 1984;120(6):912–21. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a1139625.
6. Erovichenkov A.A., Zvereva N.N., Sayfullin M.A., Okolot N.V. Prevention of Imported Infectious Diseases in Travelers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):89–95 (In Russ.). doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-89-95.
7. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. - M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. P.220–299 (In Russ.).
8. Rose S., Keystone J.S., Hackett P. International Travel Health Guide, 2019 Online Edition. Available at: <https://www.travmed.com/pages/health-guide-chapter-1-overview-of-travelers-health>. Accessed: 24 Mar 2021.
9. Keystone S. Travel Medicine. 4th ed. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney:Elsevier Inc.; 2019.

10. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Wiedermann U. Traveler's Diarrhea. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(3):691–706. doi:10.1016/j.idc.2012.06.002.
11. Connor BA: Travelers' diarrhea. Yellow Book: Health Information for International Travel. 2020. CDC website, Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>. Accessed: 24 Mar 2021.
12. Steffen R. Epidemiology of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 8:S536–S540. doi:10.1086/432948
13. Soriano-Arandes A, García-Carrasco E, Serre-Delcor N, et al. Travelers' Diarrhea in Children at Risk: An Observational Study From a Spanish Database. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(4):392–395. doi:10.1097/INF.0000000000001049.
14. Kuenzli E, Juergensen D, Kling K, et al. Previous exposure in a high-risk area for travellers' diarrhoea within the past year is associated with a significant protective effect for travellers' diarrhoea: a prospective observational cohort study in travellers to South Asia. *J Travel Med.* 2017;24(5):10.1093/jtm/tax056. doi:10.1093/jtm/tax056.
15. Hyams KC, Bourgeois AL, Merrell BR, et al. Diarrheal disease during Operation Desert Shield. *N Engl J Med.* 1991;325(20):1423–1428. doi:10.1056/NEJM199111143252006.
16. Baer A, Libassi L, Lloyd JK, et al. Risk factors for infections in international travelers: an analysis of travel-related notifiable communicable diseases. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12(5):525–533. doi:10.1016/j.tmaid.2014.05.005.
17. Schlagenhauf P, Chen LH, Wilson ME, et al. Sex and gender differences in travel-associated disease. *Clin Infect Dis.* 2010;50(6):826–832. doi:10.1086/650575.
18. Ashkenazi S, Schwartz E. Traveler's diarrhea in children: New insights and existing gaps. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101503. doi:10.1016/j.tmaid.2019.101503.
19. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):38–48. doi:10.2174/1872213X13666190514105054.
20. Bartelt LA, Guerrant RL. Enterobacteriaceae in Mandell Principles and Practice of Infectious Diseases, Elsevier Inc., 2020. – p. 2669–2685.
21. Cabrera-Sosa., Ochoa TJ. Escherichia coli Diarrhea in Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, Elsevier Inc., 2020. – p. 481–484.
22. Pires SM, Fischer-Walker CL, Lanata CF, et al. Aetiology-Specific Estimates of the Global and Regional Incidence and Mortality of Diarrhoeal Diseases Commonly Transmitted through Food. *PLoS One.* 2015;10(12):e0142927. doi:10.1371/journal.pone.0142927.
23. Argudin MA, Mendoza MC, Rodicio MR. Food poisoning and Staphylococcus aureus enterotoxins. *Toxins.* 2010;2(7):1751–1773. doi:10.3390/toxins2071751.
24. Paredes-Paredes M, Flores-Figueroa J, Dupont HL. Advances in the treatment of travelers' diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(5):402–407. doi:10.1007/s11894-011-0208-6.
25. Friedman MA, Fleming LE, Fernandez J, et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. *Mar Drugs.* 2008;6(3):456–479. doi:10.3390/md20080022.
26. Stratta P, Badino G. Scombroid poisoning. *CMAJ.* 2012;184(6):674. doi:10.1503/cmaj.111031.
27. Pavli A, Maltezos HC, Papadakis A, et al. Respiratory infections and gastrointestinal illness on a cruise ship: A three-year prospective study. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(4):389–397. doi:10.1016/j.tmaid.2016.05.019.
28. Erovichenkov AA Actual aspects of travel medicine. *Infectious diseases: news, opinions, training.* 2013; 4:27–33 (In Russ.).
29. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT. Traveler's Diarrhea. *Med Clin North Am.* 2016;100(2):317–330. doi:10.1016/j.mcna.2015.08.017
30. Zvereva NN, Saifullin MA, Sayfullin RF, et al. Epidemiological and etiological features of travel-related febrile illnesses in hospitalized Russian children and adults: A single-centre, retrospective analysis in Moscow. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101447. doi:10.1016/j.tmaid.2019.07.003.
31. Connor BA, Riddle MS. Post-infectious sequelae of travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2013;20(5):303–312. doi:10.1111/jtm.12049.
32. WHO position paper on oral rehydration salts to reduce mortality from cholera. 2015. Available at: <http://www.who.int/cholera/technical/en/>. Accessed: 24 Mar 2021.
33. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017;24(suppl_1):S57–S74. doi:10.1093/jtm/tax026.
34. Woerther PL, Andremont A, Kantele A. Travel-acquired ESBL-producing Enterobacteriaceae: impact of colonization at individual and community level. *J Travel Med.* 2017;24(suppl_1):S29–S34. doi:10.1093/jtm/taw101.
35. Furuya-Kanamori L, Stone J, Yakob L, et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriales among international travellers: a synthesis of cumulative evidence. *J Travel Med.* 2020;27(1):taz083. doi:10.1093/jtm/taz083
36. Turunen Katri A, Kantele A. Revisiting travellers' diarrhoea justifying anti-biotic treatment: prospective study [published online ahead of print, 2020 Dec 28]. *J Travel Med.* 2020;taaa237. doi:10.1093/jtm/taaa237.
37. Taylor DN, Hamer DH, Shlim DR. Medications for the prevention and treatment of travellers' diarrhea. *J Travel Med.* 2017;24(suppl_1):S17–S22. doi:10.1093/jtm/taw097.
38. Nissan B, Lachish T, Schwartz E. The effectiveness of empirical anti-parasitic treatment in returning travellers with persistent abdominal symptoms. *J Travel Med.* 2018;25(1):10.1093/jtm/tax083. doi:10.1093/jtm/tax083.
39. McFarland LV, Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2019;27:11–19. doi:10.1016/j.tmaid.2018.09.007.
40. Steffen R, Behrens RH, Hill DR, Greenaway C, Leder K. Vaccine-preventable travel health risks: what is the evidence—what are the gaps?. *J Travel Med.* 2015;22(1):1–12. doi:10.1111/jtm.12171.
41. Dukoral cholera vaccine (inactivated, oral) Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dukoral>. Accessed: 24 Mar 2021.
42. Seo H, Zhang W Development of effective vaccines for enterotoxigenic Escherichia coli. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):150–152. doi:10.1016/S1473-3099(19)30631-0.
43. Walker R, Dull P. Combination vaccine strategies to prevent enteric infections. *Vaccine.* 2017;35(49 Pt A):6790–6792. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.076.

Об авторах

- **Александр Анатольевич Еровиченков** – д. м. н., профессор, ведущий специалист по клиническим исследованиям ФГБНУ «ФНЦ исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Наталья Юрьевна Пшеничная** – д. м. н., профессор, зам. директора по клинико-аналитической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. natalia-pshenichnaya@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»; заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Aydar.ishmukhametov@remedium.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.
- **Александр Васильевич Горелов** – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Поступила: 5.05.2021. Принята к печати: 10.06.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander A. Erovichenkov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, leading researcher Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development Moscow, Russia. alexerov1@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>.
- **Natalia Yu. Pshenichnaya** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director on clinical and analytical work of the Central research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. natalia-pshenichnaya@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. Aydar.ishmukhametov@remedium.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6130-4145>.
- **Alexander V. Gorelov** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research of the Central research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>.
- **Vasily G. Akimkin** – Dr. Sci. (Med.), Academician of the RAS, Professor, Director-in-chief, FBIS «Central Research Institute for Epidemiology» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), Moscow, Russia. crie@crie.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Received: 5.05.2021. Accepted: 10.06.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.