



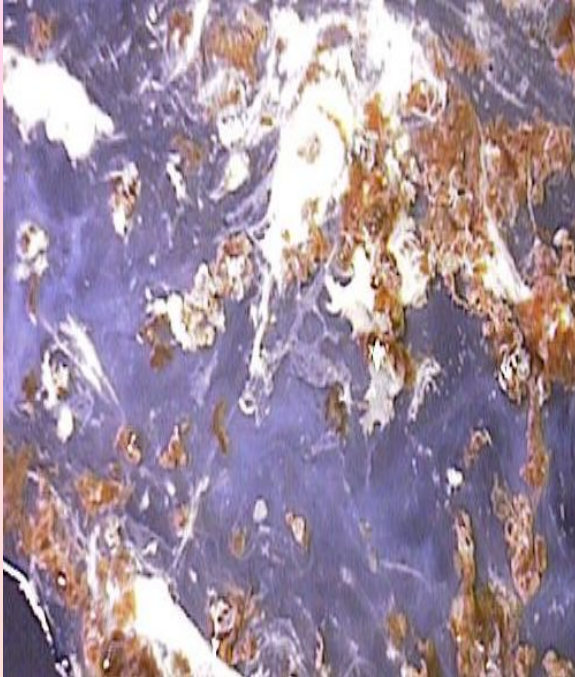
Самое непостижимое в мире – то, что он постижим.

А. Эйнштейн

Синдром диареи в практике терапевта

Кандидат мед. наук Буторова Л.И.

Определение



греч. diarrhéō — истекаю

Диарея (понос) – частое или однократное опорожнение кишечника с выделением *жидких каловых масс*.

(Парфенов А.И.)

Диарея - учащенное (более 3 раз в сутки) опорожнение кишечника с выделением *жидких или кашицеобразных испражнений*.

(Шептулин А.А.)


Функциональная диарея – постоянный или периодический синдром, характеризующийся пассажем свободного (кашицеобразного) или водянистого стула без абдоминальных болей или дискомфорта.

(Римские критерии III)

Диарея – это когда вы постоянно думаете, как бы чего не вышло...

Характеристика стула при диарее

- **Увеличение объема фекалий за счет жидкого компонента**
(масса стула > 200г в сутки
количество воды > 85-90%)
- **Увеличение частоты дефекаций**
(более 3 раз в сутки)
- **Изменение формы стула**
(от кашицеобразного до водянистого)
- ✓ Увеличение массы стула без изменения его консистенции вероятнее всего связано с повышенным употреблением клетчатки
- ✓ Часто выделение скудных количеств кала вероятнее всего указывает на проктит с тенезмами или на недержание кала.



Из дневника пациента: Вчера так и не вышел из дома - все пытался понять, в чем разница между расстройством желудка, поносом и диареей...

Характеристика стула при диарее

Диарея – выделение из прямой кишки жидких каловых масс более 200 г в сутки и учащение актов дефекации более 3 раз в сутки

Риск – это попытка пукнуть при диарее

- **Увеличение объема фекалий за счет жидкого компонента**
(масса стула > 200г в сутки
количество воды > 85-90%)
- **Увеличение частоты дефекаций**
(более 3 раз в сутки)
- **Изменение формы стула**
(от кашицеобразного до водянистого)
- ✓ Увеличение массы стула без изменения его консистенции вероятнее всего связано с повышенным употреблением клетчатки
- ✓ Часто выделение скудных количеств кала вероятнее всего указывает на проктит с тенезмами или на недержание кала



Клиническое определение

Диарея - клинический синдром, характеризующийся увеличением объема каловых масс за счет жидкого компонента, числа дефекаций, изменения консистенции стула от полуоформленной до водянистой.

Патофизиологическое определение

Диарея - учащенное выделение жидких каловых масс через прямую кишку вследствие нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике

Бристольская шкала форм кала

Большое
время
транзита
(100 часов)

Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	вода-60% 
Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	вода-75% 
Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	вода-85% 
Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	вода-90% 
Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	Полностью жидкий

Короткое
время
транзита
(10 часов)

Баланс воды в желудочно-кишечном тракте

Поступление	Кол-во	Отток	Кол-во
Слюна	1000 мл		
Пища	2000 мл		
Желудочная секреция	2000 мл		
Панкреатическая секреция	1000 мл		
Желчь	400 мл		
Секреция в тощей кишке	2000 мл	Тощая кишка	5000 мл
Секреция в подвздошной кишке	600 мл	Подвздошная кишка	2900 мл
		Толстая кишка	1000 мл
Общий объем	9000 мл	Общий объем	100 мл

Патофизиологические механизмы диареи



- Разжижение стула происходит, когда объем выводимой фекальной воды увеличивается на 50-60 мл.
- Увеличение объема выводимой фекальной воды на 100 мл достаточно для того, чтобы масса стула превысила 200 г в сутки (верхний предел нормы)
- Снижение всасывания воды в кишечнике в целом на 1-2% достаточно для развития диареи

Количество воды и электролитов, поступающих в ЖКТ

норма

реабсорбция
воды

желудок



диарея

тонкая и толстая
кишка

выделение
воды с калом

Баланс жидкости	вода	Na ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺
<u>Поступление</u>				
Пища, питье	1500	150	150	80
Секреты	7500	1000	750	40
✓ слюна				
✓ желудочный сок				
✓ желчь				
✓ панкреатический сок				
✓ кишечный сок				
Всего	9000	1150	900	120
<u>Абсорбция</u>				
✓ тонкая кишка	7500	950	800	110
✓ толстая кишка	1350	195	57	3
Выделение с калом	150	5	3	12

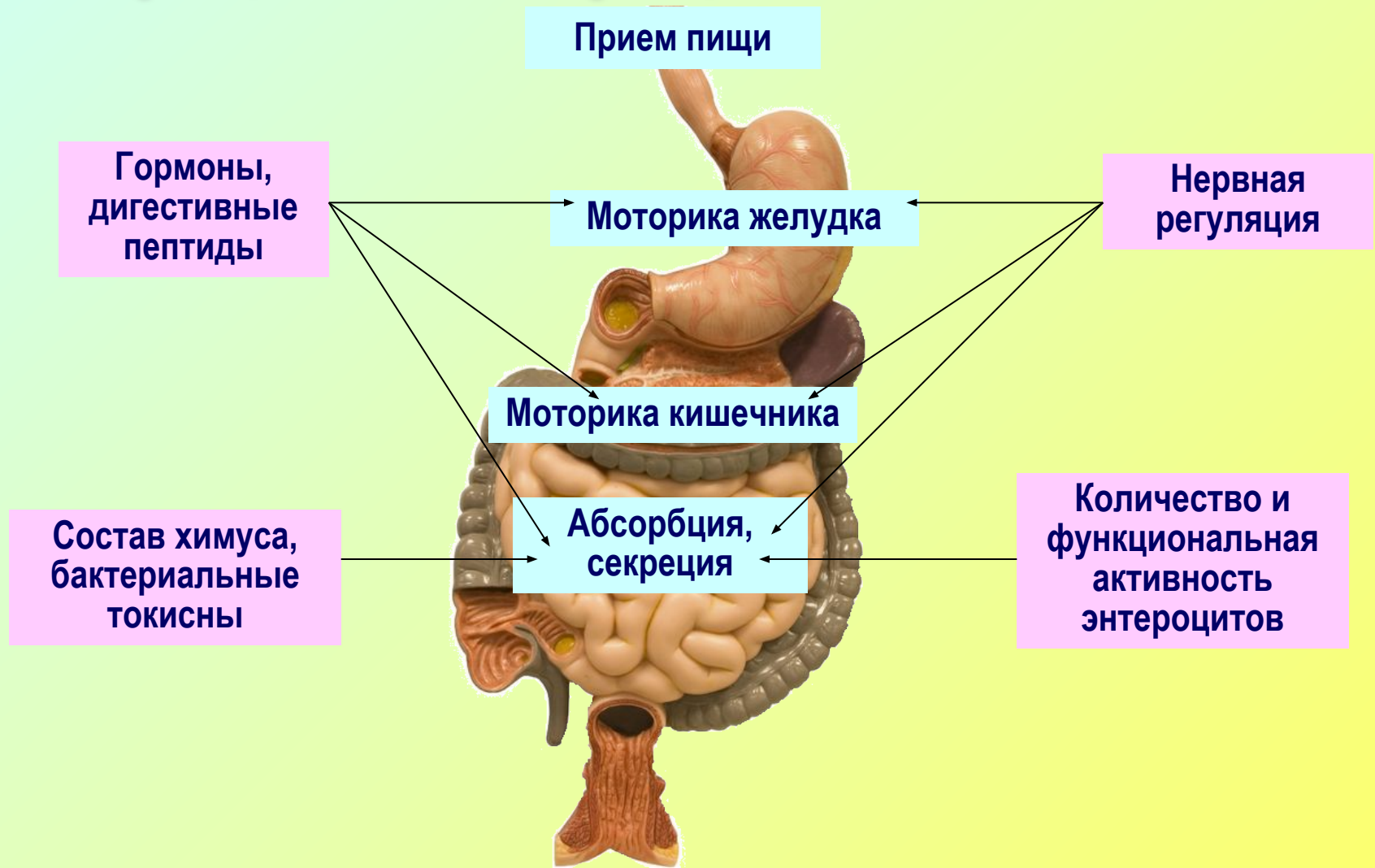
Патофизиологические механизмы диареи

- Количество поступающей в толстую кишку жидкости превышает её максимальную всасывательную способность
- Жидкость поступает в толстую кишку слишком быстро (> 6 мл в мин)
- Снижение всасывания в тонком кишечнике на 1-2%



Баланс жидкости	Вода (мл)
Пища, питье	1500
Секреты	7500
✓ слюна	
✓ желудочный сок	
✓ желчь	
✓ панкреатический сок	
✓ кишечный сок	
Всего	9000
Абсорбция максимал.	
тонкая кишка	7500
толстая кишка	5000
	V=2-3мл в мин

Факторы, влияющие на процессы секреции и абсорбции в тонкой кишке



Патогенетические механизмы диареи



Основные причины секреторной диареи

Повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки

Активная секреция

Секреция, связанная с активацией системы аденилатциклаза ц-АМФ:

- Бактериальные энтеротоксины: холерный вибрион, кишечная палочка;
- Желчные кислоты;
- Жирные кислоты с длинной цепью;
- Простагландины;
- ВИП

Секреция, не связанная с активацией системы аденилатциклаза ц-АМФ:

- Бактериальные энтеротоксины: шигеллы, золотистый стафилококк;
- Гормоны: глюкагон, кальцитонин, ГИПП субстанция Р, серотонин;
- Слабительные стимулирующего действия;
- Микроскопический колит

Пассивная секреция

Увеличение гидростатического давления в просвете кишки:
Лимфангиоэктазия
Болезнь Уиппла

обильный водянистый стул (более 500 мл), голодание практически не уменьшает объем стула

Чистейшей воды понос...

Основные причины секреторной диареи

Повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки

Активная секреция

Секреция, связанная с активацией системы аденилатциклаза ц-АМФ:

- Бактериальные энтеротоксины: холерный вибрион, кишечная палочка;
- Желчные кислоты;
- Жирные кислоты с длинной цепью;
- Простагландины;
- ВИП

Секреция, не связанная с активацией системы аденилатциклаза ц-АМФ:

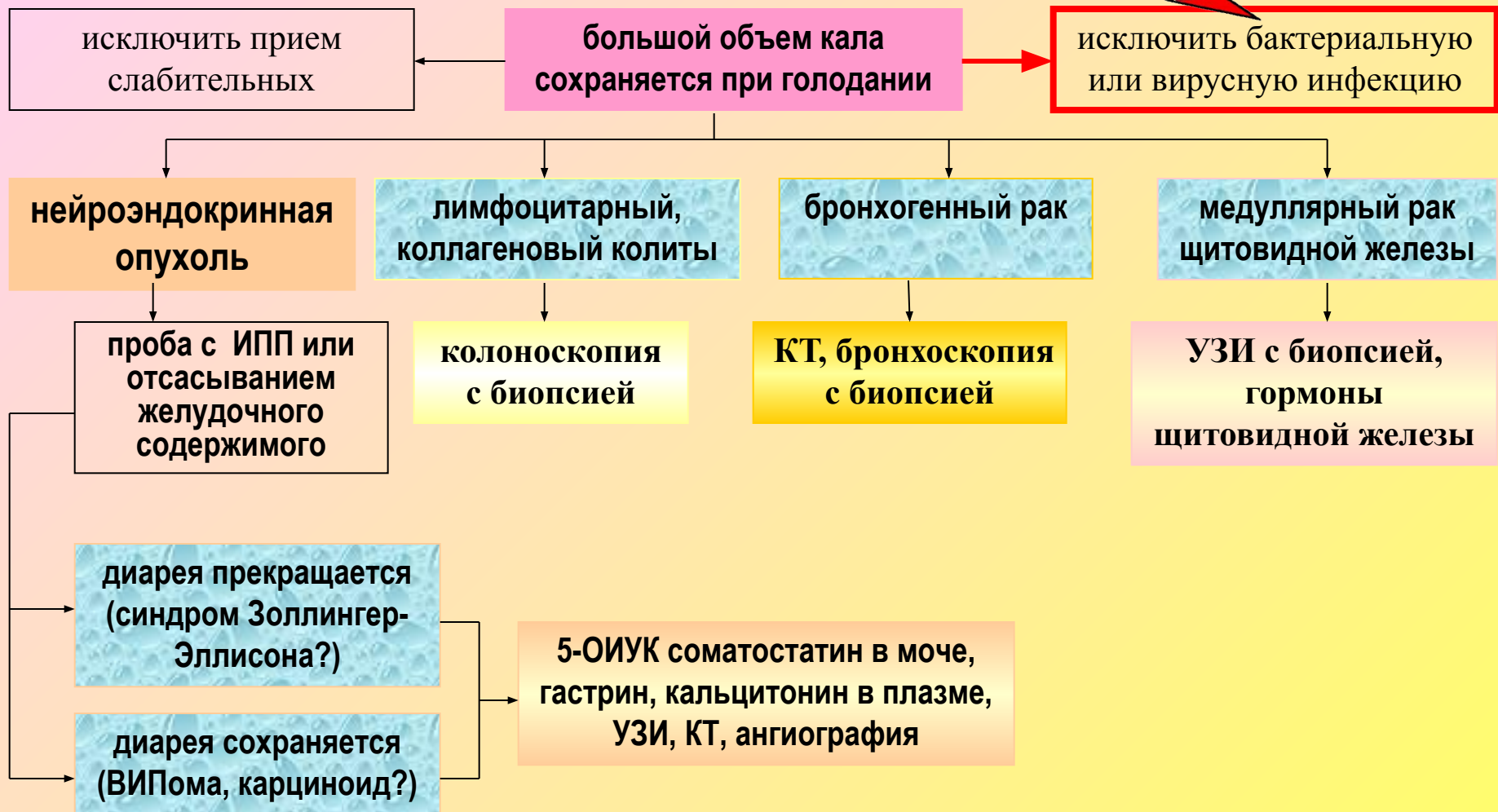
- Бактериальные энтеротоксины: шигеллы, золотистый стафилококк;
- Гормоны: глюкагон, кальцитонин, ГИПП субстанция P, серотонин;
- Слабительные стимулирующего действия;
- Микроскопические колиты.

Пассивная секреция

Увеличение гидростатического давления в просвете кишки:
Лимфангиоэктазия
Болезнь Уиппла



Алгоритм диагностики при гиперсекреторном механизме диареи



Клинический пример 1

Женщина 67 лет обратилась по поводу водянистого стула в течение 3-х лет. Консистенция кала варьирует от «прозрачной воды» до похожей на «молочный коктейль». Несколько дефекаций (в средней до 6 раз) происходят после завтрака и обеда, после которых симптомы на время стихают. Ночная дефекация отсутствует. Дефекация, как правило, ургентная; в анамнезе несколько эпизодов недержания кала. После приема лоперамида отмечает улучшение.

Пациентка в целом здорова, однако страдает артритом (лечение проводилось ибупрофеном) и изжогой (лечение проводилось омепразолом). Начало диареи протекало без явных симптомов. Сопутствующая потеря веса и кровь в стуле отсутствуют. Прием слабительных отрицает.

Пациентка недавно овдовела. Её супруг скончался от затяжной болезни. Она вела уединенный образ жизни и не желала покидать дом ввиду боязни несвоевременной дефекации. Обратилась за помощью по настоянию дочери.

В результате физикального обследования выявлено, что женщина пожилого возраста имеет полноценное питание (рост 165 см, вес 72,6 кг), признаки депрессии отсутствуют. Температура тела нормальная, пульс 86 в мин, ритмичный, АД 150/85 мм рт. ст. Кожные поражения не выявлены, слизистые оболочки хорошо увлажнены. Желтухи нет. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены, опухолевые образования не обнаружены.

При пальцевом исследовании прямой кишки выявлены понижение тонуса анального сфинктера, адекватное усиление сжатия, отсутствие капа в своде прямой

При первичном лабораторном исследовании показатели общего анализа крови в норме.

При биохимическом исследовании крови азот мочевины 25 мг/дл, креатинин 1,1 мг/дл, Калий 3,2 ммоль/л, Натрий- 134 ммоль/л, альбумин 3,5 г/дл. Пробы печени в норме. Гормоны щитовидной железы в норме.

Результаты общего анализа мочи: удельный вес 1020, pH 5,5.

Исследование копрокультуры показало нормальную микрофлору, при исследовании стула яиц глистов и паразитов не обнаружено. Токсин *C. Difficile* в стуле отсутствует.

Какой из тестов позволит установить причину диареи у пациентки:

- А.** Исследование стула на наличие антигенов *Giardia*;
- Б.** 48 часовое исследование стула для определения уровня электролитов и содержания жира;
- В.** Биопсия слизистой оболочки толстой кишки;
- Г.** Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки;
- Д.** Биопсия жировой ткани.

Рекомендуемый правильный ответ В

В приведенном примере женщина пожилого возраста страдает водянистой диареей при отсутствии признаков недостаточности питания. Начало заболевания не было острым, кровотечения отсутствуют, состояние здоровья в целом хорошее, за исключением наличия артрита и изжоги, заболевание имеет длительное течение.

Согласно данным признакам диагноз микроскопического колита (лимфоцитарного или коллагенозного) является наиболее вероятным по сравнению с другими конкурирующими заболеваниями. Следовательно целесообразно провести доказательную диагностическую процедуру (колоноскопия с биопсией), которая скорее всего подтвердит диагноз, а не выполнять скрининг тест (например, исследование кала) для сужения дифференциальной диагностики посредством определения типа диареи (например, секреторная, а не осмотическая, и не экссудативная)

Исследование стула на наличие антигенов *Giardia*, биопсия слизистой оболочки тонкой кишки и биопсия жировой ткани являются диагностическими тестами для менее вероятных диагнозов, таких как лямблиоз (продолжительное течение болезни), глютенная энтеропатия (маловероятное заболевание в данном возрасте) и амилоидоз (редкое заболевание), соответственно.

Осмотическая диарея

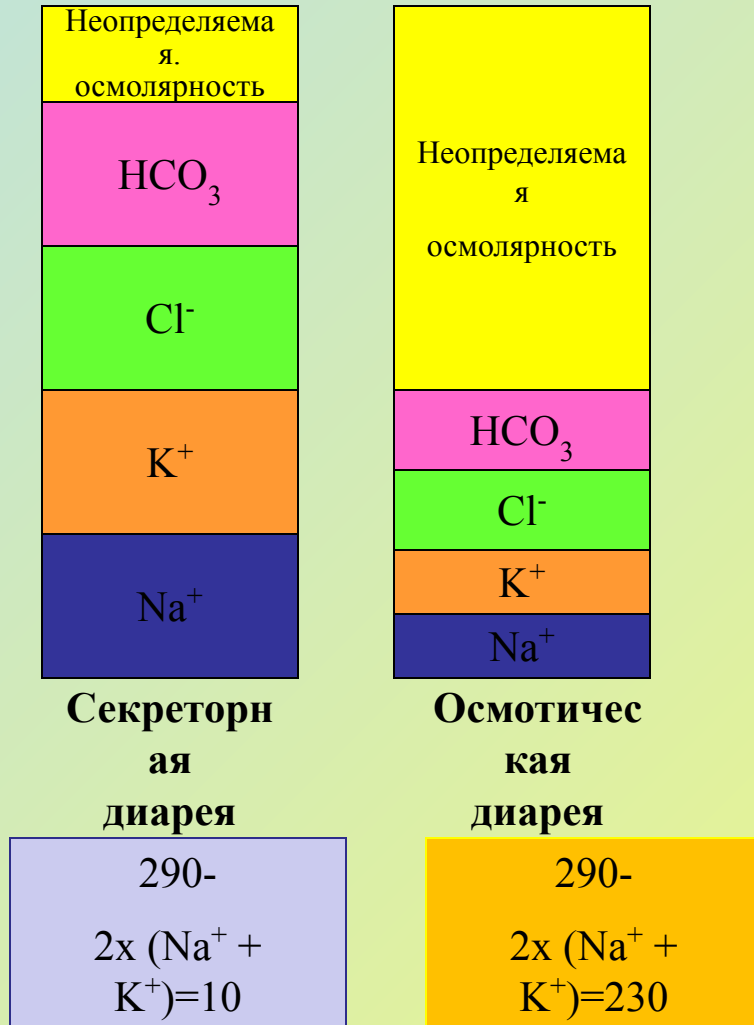


- ✓ Осмотическая диарея возникает при поступлении в кишку мало абсорбируемых осмотически активных растворов, которые либо плохо всасываются, либо остаются в просвете кишки из-за нарушения процессов пристеночного пищеварения и всасывания.
- ✓ Диарея проходит при голодании или при прекращении приема осмотически активных веществ.
- ✓ При гиперосмолярной диарее стул обильный, кашицеобразный (водянистый) с остатками полупереваренной пищи (креаторея, стеаторея).

Классификация причин осмотической диареи



Осмотическая и секреторная диареи



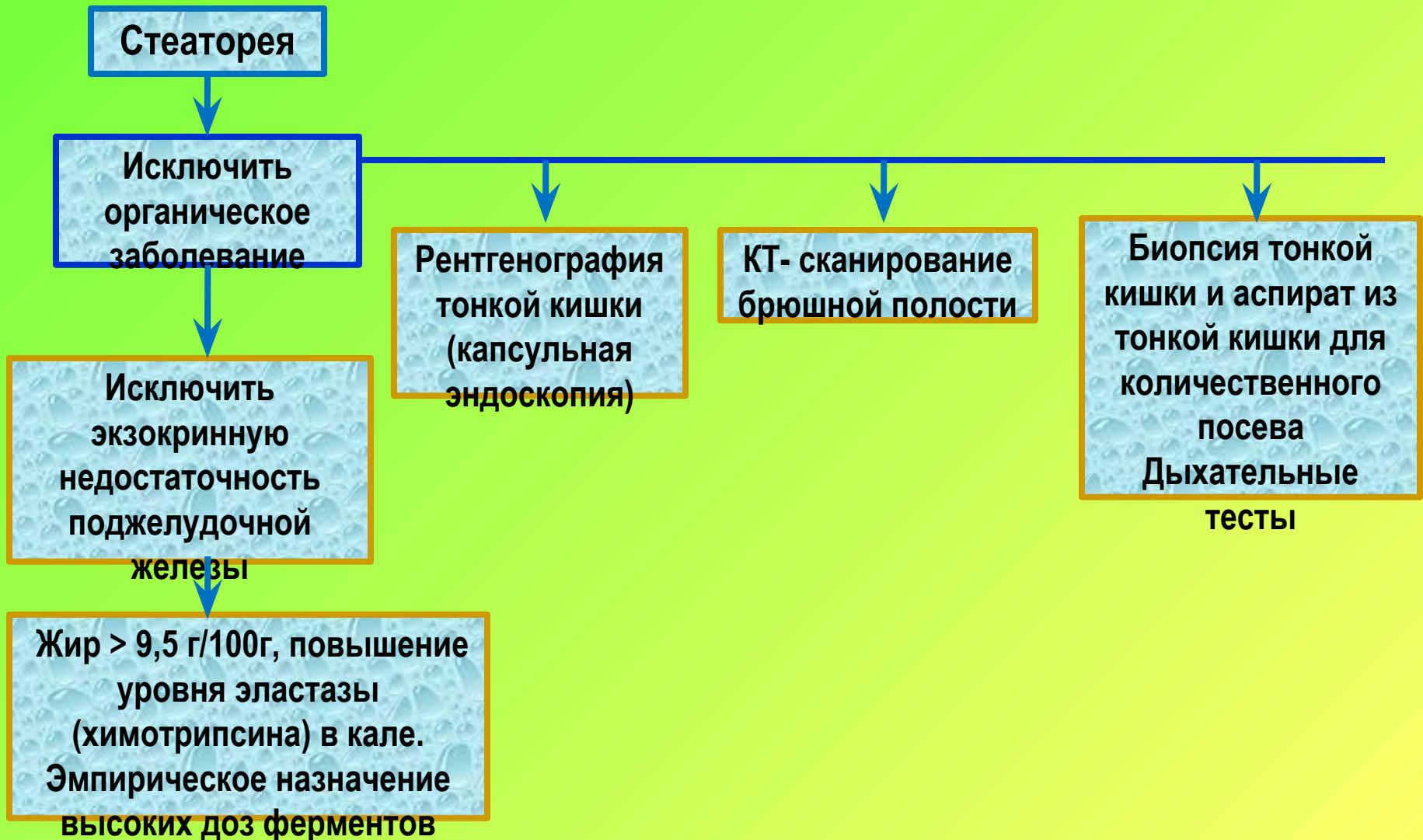
Осмотическая разница

- ❖ Осмолярность крови 290м/Осм/кг H_2O
- ❖ Осмолярность кала определяется по сумме осмолярности катионов и анионов
- ❖ При секреторной диарее осмолярность кала равна $2x (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$
- ❖ При осмотической диарее большая часть осмотически активных веществ не идентифицируется, поэтому осмолярность, рассчитанная по концентрации электролитов ниже истинной осмолярности стула

Обследование больных с хронической осмотической диареей



Дальнейшая оценка хронической стеатореи



Дальнейшая оценка осмотической диареи

Осмотическая
диарея

Анализ стула

Низкий уровень pH
Мальабсорбция
углеводов

Высокий уровень pH
Непреднамеренное
употребление (антациды,
минеральные добавки, БАДы).
Чрезмерное употребление
слабительных

Пересмотр рациона: исключение плохо абсорбируемых углеводов (лактозы), плохо абсорбируемых сахарных спиртов (сорбитол, маннитол, используемых в качестве подсластителей), избыточного употребления сахаров, абсорбция которых затруднена в кишечнике, таких как фруктоза.

Из-за избыточной ферментации углеводов в толстой кишке с образованием углекислого газа и водорода у пациентов с мальабсорбцией углеводов часто присутствует кислый стул, газы и метеоризм.

Экссудативная диарея

Причина диареи	Патогенетические механизмы
«Сброс» воды и электролитов в просвет кишки	Повреждение слизистой оболочки за счет воспаления, изъязвления, опухоли

Минимальное и/или умеренно выраженное воспаление

Классификация диарей из-за повреждения щеточной каемки энтероцитов и воспаления

Умеренно и/или выраженное воспаление с язвообразованием

инфекции	Бактерии:энтроадгезивные и энтеропатогенные E.coli Вирусы: ротавирусы, Norwa- вирус, ВИЧ- инфекция Паразиты:Giardia,Cryptosporidium Ascaridus,Trichinella	Инфекции	Повреждение энтероцитов: Энтероинвазивные E. coli, Shigella,Entamoeba histolytica Проникновение в слизистую оболочку:Salmonella,Yersinia,Ca mylobacter enterocolitica, Mycobacterium avium-intracellulare,
Цитостастати- ческие агенты	Химиотерапия Радиационная терапия	Некоторые лекарства	Препараты золота Антибиотики метилдопа
Гиперчувстви- тельность	Заражение нематодами Пищевая аллергия	Гиперчувстви- тельность	Целиакия, повышенная чувствительность к молочному и соевым белкам
идиопатические	Колит при коллагенозах Лимфоцитарный колит	идиопатические	Язвенный колит Болезнь Крона лимфома

Гипо-гиперкинетическая диарея

Причина диареи	Патогенетические механизмы	Клинические примеры
Нарушение транзита кишечного содержимого	<ul style="list-style-type: none">■ Повышенная скорость транзита за счет гормональной, фармакологической, неврогенной стимуляции■ Замедленная скорость транзита (часто сочетается с синдромом повышенной бактериальной обсемененности тонкой кишки) 	<p>Синдром раздраженной кишки</p> <p>Постваготомическая и пострезекционная диарея</p> <p>Гипертиреодизм</p> <p>Злокачественный карциноид</p> <p>Склеродермия</p>

Клинические признаки энтеральных поносов

- ❖ **Секреторная диарея**: обильный водянистый стул (более 500 мл), голодание уменьшает объем стула, осмолярное давление кишечного содержимого ниже осмолярного давления плазмы, понос обычно болью не сопровождается
- ❖ **Осмотическая диарея**: кашицеобразный, часто «жирный» стул с большим количеством неусвоенных остатков пищи, при голодании понос обычно прекращается, осмотическое давление кишечного содержимого значительно выше осмолярного давления плазмы крови, понос обычно болью не сопровождается
- ❖ **Гипо-гиперкинетическая диарея**: стул частый и жидкий, объем стула небольшой (200-300 г), частые позывы, появлению поносов предшествуют схваткообразные боли в животе. Осмотическое давление кишечного содержимого приблизительно соответствует осмотическому давлению плазмы крови
- ❖ **Экссудативная диарея**: стул кашицеобразный с примесью крови и гноя, после стула обычно беспокоят боли в животе, осмотическое давление фекалий чаще выше осмотического давления плазмы

Дифференциальная диагностика энтеральных поносов и поносов, обусловленных поражением толстой кишки

Признак	поносы при заболеваниях тонкой кишки	Поносы при заболеваниях толстой кишки
<p>Частота стула</p> <p>Объем стула</p> <p>Консистенция стула</p> <p>Примесь крови</p> <p>Лейкоциты в кале</p> <p>Похудание</p> <p>Дегидротация</p> <p>Боли в животе</p> <p>Тенезмы</p> <p>Императивные позывы</p>	<p>1-3 раза в сутки</p> <p>Увеличен</p> <p>Водянистая</p> <p>Нет</p> <p>Нет</p> <p>Выражено</p> <p>Возможна</p> <p>Верхняя половина живота</p> <p>Нет</p> <p>нет</p>	<p>3-10 раз в сутки</p> <p>Обычно небольшой</p> <p>Кашицеобразная</p> <p>Часто при орган. поражениях</p> <p>Часто</p> <p>Возможно при орган. поражениях</p> <p>Редко</p> <p>В нижних отделах живота</p> <p>Часто</p> <p>возможны</p>

Клиническая классификация диареи

- ✓ **Продолжительность заболевания**
(острая и хроническая диарея)
- ✓ **Принадлежность к группе риска**
(диарея путешественников, пациенты с синдромом приобретенного иммунодефицита)
- ✓ **Тяжесть диареи**
(признаки мальабсорбции)
- ✓ **Патофизиологические механизмы**
(осмотическая, секреторная, гипо- гиперкинетическая, экссудативная)
- ✓ **По характеристике стула**
(водянистый, жирный, кровянистый)

Обследование пациента с диареей

Длительность симптомов:

У пациентов с острой диареей (продолжительностью симптомов менее 4-х недель наиболее вероятна инфекционная причина заболевания).

Тяжесть диареи:

Частота актов дефекации, объем выделяемого стула, наличие жажды, уменьшение мочеиспускания, общая слабость, снижение АД, потеря веса, признаки гиповитаминоза и электролитных нарушений.

Характеристика стула:

Наличие крови, слизи, масляных капель, непереваренных остатков пищи
Взаимосвязь дефекации с приемом пищи или голоданием, выделение стула в течение дня или ночью, наличие неотложных позывов на дефекацию или недержание.

Анализ перенесенных заболеваний и оперативных вмешательств:

Анализ принимаемых лекарственных препаратов, трав, БАДов, используемые источники питьевой воды, род занятий, употребление алкоголя, предшествующие попытки сбросить вес и т.д.

Симптомы, сопровождающие диарею:

Основные причины диареи

Частые	Менее частые	Редкие
<ul style="list-style-type: none">• <i>Гастроэнтериты:</i>✓ вирусные (Rota, ECHO)✓ бактериальные (Salmonella, Campylobacter)✓ паразитарные (G. lamblia)✓ токсические (E. coli, Shigella)✓ Синдром раздраженной кишки✓ Прием лекарств (антибиотиков)✓ Колоректальный рак✓ Язвенный колит✓ Гиполактазия	<ul style="list-style-type: none">• <i>Хронический панкреатит</i>• <i>Синдром избыточного бактериального роста</i>• <i>Дисбактериоз</i><i>Болезнь Крона</i><i>Целиакия</i><i>Гипогаммаглобулинемия</i><i>Микроскопический колит</i><i>Тиреотоксикоз</i><i>Псевдомембранозный колит</i><i>Передозировка слабительных средств</i><i>Пищевая аллергия</i><i>Резекция желудка, тонкой кишки</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Вегетативная нейропатия</i><i>Спру</i><i>Ишемический колит</i><i>Болезнь Уиппла</i><i>Коллагеновый колит</i><i>Гипопаратиреоз</i><i>Болезнь Аддисона</i><i>Амилоидоз</i><i>Гастринома</i><i>Мастоцитоз</i><i>Карциноид</i><i>ВИПома</i><i>Медулярный рак щитовидной железы</i><i>Пеллагра</i>

Лекарственные средства, вызывающие диарею



- **Антибиотики**
- Противоопухолевые препараты (большинство)
- **Противовоспалительные средства** (например, НПВП, аминосалицилаты, золото)
- Антиаритмические препараты (например, хинидин)
- **Противогипертонические средства** (например, препараты, блокирующие бета-адренорецепторы)
- Антацидные средства
- **Кислотопонижающие средства** (например, антагонисты H-2 рецепторов, ингибиторы протонной помпы)
- Колхицин
- **Простагландины** (мизопростол)
- Теофиллин
- **Витаминные/ минеральные добавки**
- Лекарственные средства из растительного сырья



Если вдуматься, то понос - не болезнь, а время препровождение!



Острая диарея в практике терапевта

Острая диарея

Острая диарея определяется как диарея продолжительностью менее 4-х недель

Преимущественно возникает в результате инфекционных заболеваний, которые проходят полный цикл своего развития в течение определенного временного отрезка.

В большинстве случаев не требуют назначений антибиотиков, за исключением у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Обосновано проведение подробного обследования при развитии дегидратации, или тяжелой интоксикации

- ✓ исследование крови: гемоглобин, лейкоцитарная формула, электролиты, креатинин, азот мочевины;
- ✓ исследование кала: лейкоциты яйца глист, паразитирующие микроорганизмы, рост бактериальной культуры
- ✓ проведение сигмоскопии



Актуальность проблемы острых кишечных инфекций (ОКИ) в практике терапевта



- ОКИ, сопровождающиеся синдромом диареи – самые частые заболевания во всех возрастных группах.
- **ОКИ - ведущая причина летальных исходов у детей в развивающихся государствах.**
- В структуре ОКИ более 80% приходится на пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии.
- **У пациентов пожилого возраста ОКИ могут стать причиной развития полиорганной недостаточности.**
- ОКИ приводят к обострениям и осложнениям хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.
- **Традиционная этиотропная (антибактериальная) терапия ОКИ усугубляет дисбиотические нарушения, оказывает иммунодепрессивное действие на организм хозяина, несет риск искусственного клонирования штаммов возбудителей.**



Два основных клинических синдрома при острой инфекционной диарее

Токсигенный тип

Механизм поражения:
увеличение кишечной
секреции под действием
энтеротоксинов



Инвазивный тип

Механизм поражения:
повреждение энтероцитов
путем инвазии микробов
или выработки ими
цитотоксинов

Водянистая (невоспалительная) диарея:

- ✓ водянистый стул,
- ✓ нет крови и гноя в кале,
- ✓ объем стула может быть большим и возможна дегидратация,
- ✓ абдоминальные боли обычно не выражены,
- ✓ температура тела не повышена
- ✓ в кале нет лейкоцитов
- ✓ нет реакции на скрытую кровь

Воспалительная диарея:

- ✓ стул со слизью и кровью,
- ✓ могут быть тенезмы,
- ✓ частая дефекация малыми объемами, дегидратация редко,
- ✓ могут быть выраженные абдоминальные боли,
- ✓ температура тела повышена,
- ✓ в кале много лейкоцитов,
- ✓ положительная реакция на скрытую кровь

Алгоритм терапии острых кишечных инфекций

н
е
в
о
с
п
а
л
и
т
е
л
ь
н
а
я

**Оральная
регидратация**

Коррекция водно-электролитных нарушений

**Энтеросорбенты
Про- и пребиотики**

Сорбция и элиминация энтеротоксинов.
Дезинтоксикация.
Коррекция моторно-секреторных нарушений

Пусковой фактор ОКИ секреторного типа-энтеротоксический механизм повреждения.



Алгоритм терапии острых кишечных инфекций

В
о
с
п
а
л
и
т
е
л
ь
н
а
я



- Противовоспалительное действие
- Сорбция и элиминация возбудителя и токсинов
- Восстановление моторно-секреторной функции

Эмпирическое назначение антибиотиков:

- ✓ диарея путешественника
- ✓ средне-тяжелое и тяжелое течение диареи
- ✓ при диарее, продолжающейся 10-14 дней
- ✓ при подозрении на лямблиоз



Клинический пример 3

После 1 недели отдыха в Турции, у 22-летней студентки в течение 3 дней был водянистый стул и небольшая тошнота, но не было рвоты и высокой температуры. Её также беспокоили спастические боли в животе, которые уменьшались после опорожнения кишечника, других болей в животе не было. Симптомы появились за день до возвращения домой и продолжают в течение последних 2-х дней. При обследовании у пациентки отсутствуют лихорадка и обезвоживание. При пальпации живот мягкий, незначительно болезнен в подвздошных областях, перитонеальных симптомов нет

Какие меры следует предпринять в отношении этой пациентки?

- А.** Исследование копрокультуры.
- Б.** Эмпирическое терапия фторхинолонами.
- В.** Ирригоскопия.
- Г.** Назначение метронидазола.
- Д.** Проведение сигмоскопии.
- Е.** Назначить Закофальк
- Ё.** Назначить Мукофальк

Рекомендуемый правильный ответ Е, Ё.

Эта клиническая картина, скорее всего, указывает на диарею путешественников, самым распространенным возбудителем которой является энтеротоксигенная кишечная палочка (*Escherichia coli*).

При отсутствии высокой температуры и крови в стуле эмпирическое назначение антибиотиков не требуется.

Анамнез этого заболевания, скорее, соответствует присутствию острой бактериальной инфекции, чем заражению паразитами. Поэтому назначение метронидазола не рекомендуется.

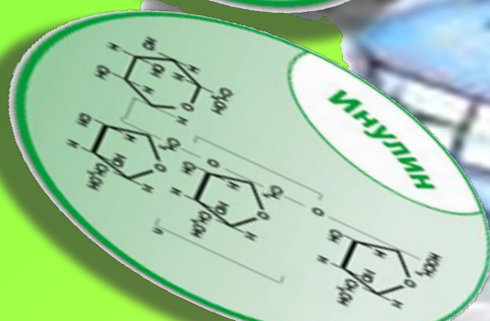
При отсутствии высокой температуры и крови в стуле, копрокультура, ирригография и сигмоскопия, вряд ли покажут значимые результаты, поэтому их проведение не рекомендуется.

Правильный ответ заключается в не проведении никаких исследований и назначении Закофалька. Если пациентке не станет лучше, то можно рассмотреть возможность исследования копрокультуры и проверки стула на наличие яиц паразитов.

Что представляет собой препарат Закофальк и с какой целью его следует назначить пациентке ?

ЗАКОФАЛЬК NMX – проверенные временем действующие вещества в инновационной лекарственной форме

Масляная кислота вырабатывается в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов



Инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки и как промотер синтеза эндогенной масляной кислоты



Полимерная мультиматриксная система (NMX), позволяет при пероральном приеме доставлять действующие вещества непосредственно во все отделы толстой кишки и обеспечивать их

ЗАКОФАЛЬК® NMX

Первый пероральный препарат с непосредственной доставкой

масляной кислоты и инулина в толстую кишку!

- Комбинированный препарат
 - масляная кислота 250 мг (в виде бутирата кальция)
 - инулин 250 мг
- Непосредственное высвобождение действующих веществ в толстой кишке за счет технологии NMX



Закофальк - специализированный пребиотик

Про- и
пребиотики

Закофальк –
специализированный
пребиотик для
восстановления
слизистой оболочки
толстой кишки

- **Закофальк** является препаратом выбора, когда требуется **не только восстановить микрофлору кишечника, но и гарантировано, быстро и со стойким клиническим эффектом нормализовать функциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки**

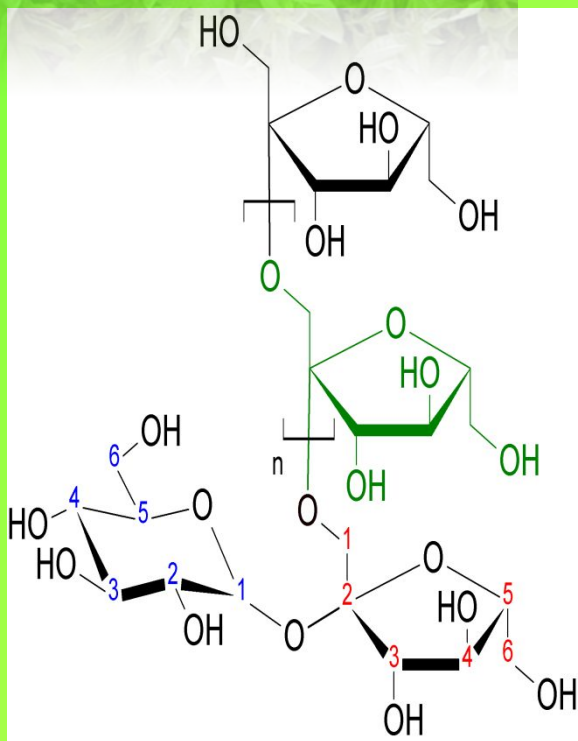


Синтез КЦЖК и в первую очередь **масляной кислоты является важным фактором колонизационной резистентности**, обеспечивающим **стабильность состава кишечной микрофлоры, в частности, в связи с поддержанием оптимальных значений pH в просвете толстой кишки**

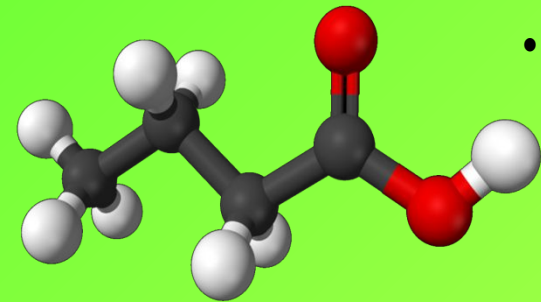


Инулин – пребиотик для микрофлоры и промоутер синтеза масляной кислоты

- Инулин представляет смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60.
- Инулин является природным неперевариваемым хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник без изменений или абсорбции.
- Когда инулин достигает толстого кишечника, он стимулирует рост полезных бактерий, которые, в свою очередь, ферментируют инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты
- Таким образом, инулин выступает одновременно как пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки и как промоутер синтеза эндогенной масляной кислоты



Масляная кислота (бутират)



- Масляная кислота является природной жирной кислотой с короткой цепочкой, которая образуется в толстом кишечнике в результате активности кишечной микрофлоры, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы.

- У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает 5 г/день, демонстрируя значительное снижение концентрации от слепой кишки до нисходящей ободочной

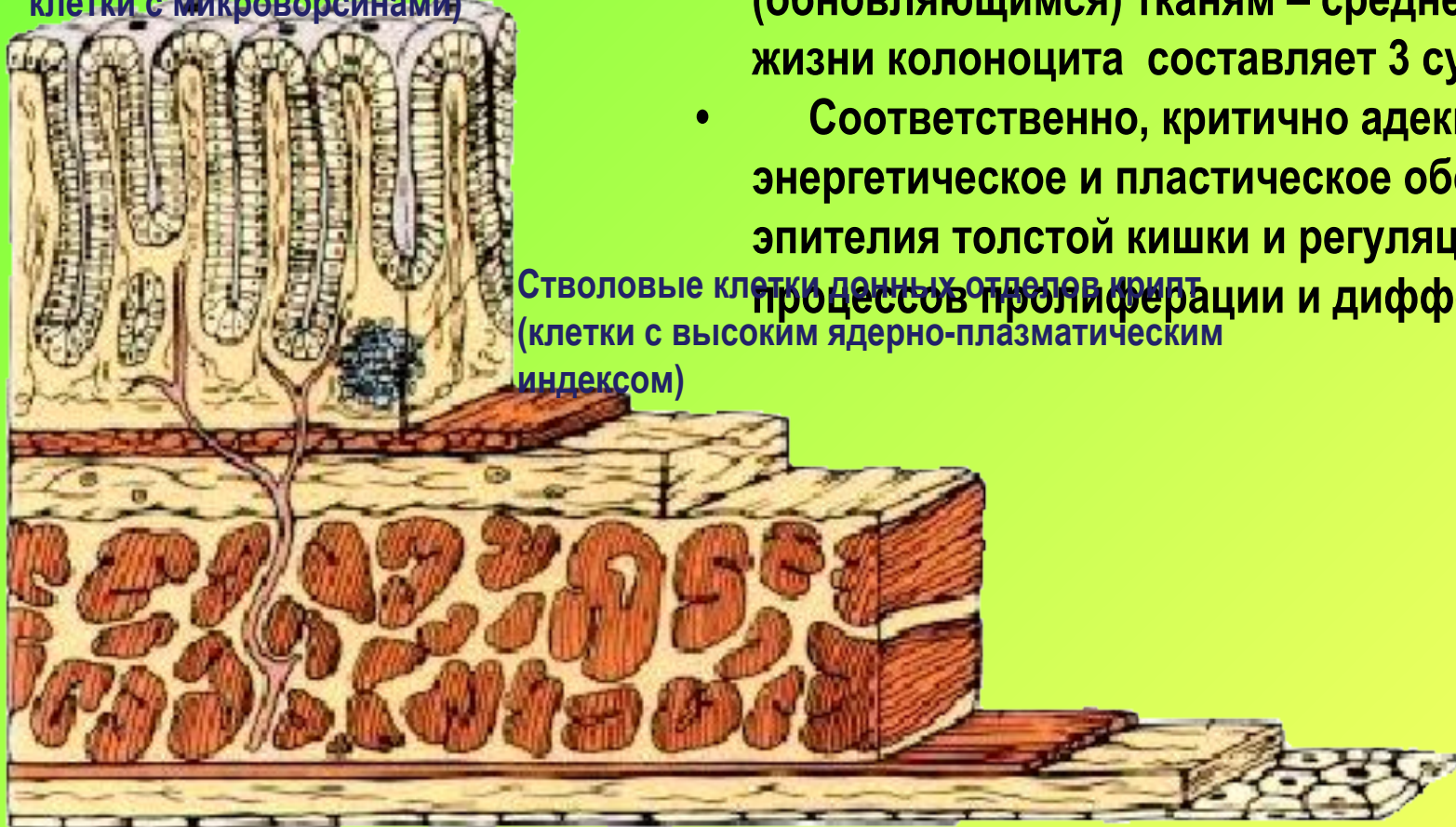
- Основная функция масляной кислоты – это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма, контроля нормального развития клетки и усиления защитной роли в отношении заболеваний толстого кишечника

- В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути.

- Далее часть ацетил-КоА идет на синтез липидов мембран колоноцитов.

Масляная кислота – основной энергетический субстрат и регулятор функций колоноцитов

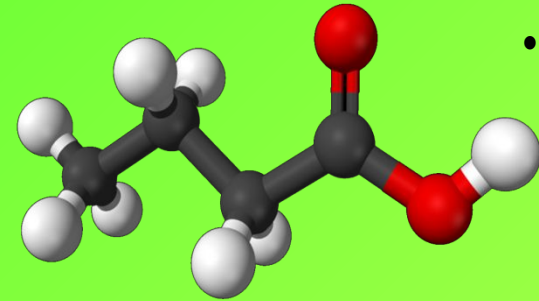
Зрелые колоноциты
(цилиндрические всасывающие
клетки с микроворсинами)



Стволовые клетки данных отделов крипт
(клетки с высоким ядерно-плазматическим
индексом)

- Кишечный эпителий толстой кишки отличается высокой скоростью клеточной регенерации по сравнению с другими тканями организма. Он относится к лабильным (обновляющимся) тканям – среднее время жизни колоноцита составляет 3 суток
- Соответственно, критично адекватное энергетическое и пластическое обеспечение эпителия толстой кишки и регуляция процессов пролиферации и дифференцировки

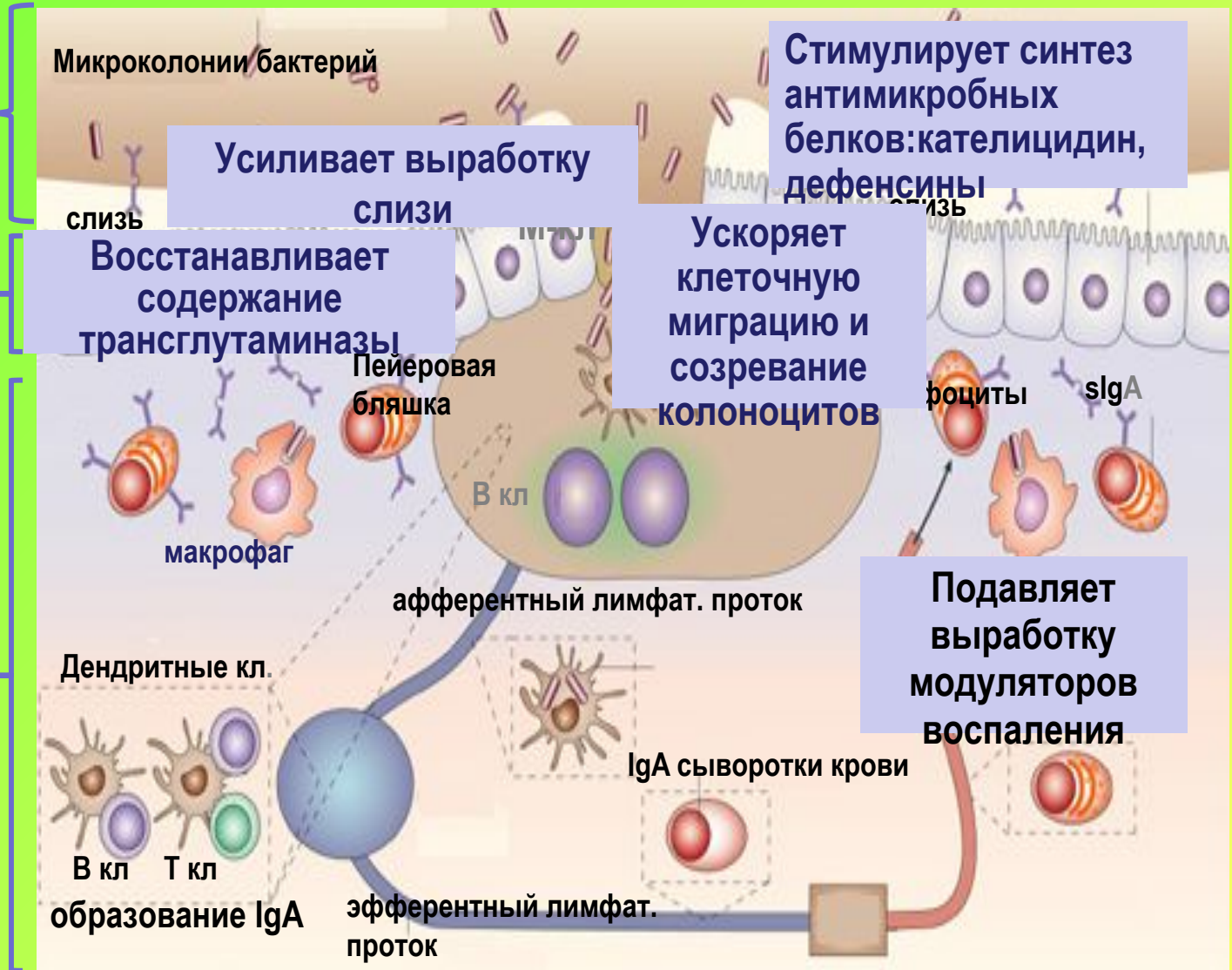
Масляная кислота (бутират)



На сегодняшний день доказано, что роль масляной кислоты не исчерпывается ее ролью как энергетического источника для колоноцитов, а заключается в регуляции многих других метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.

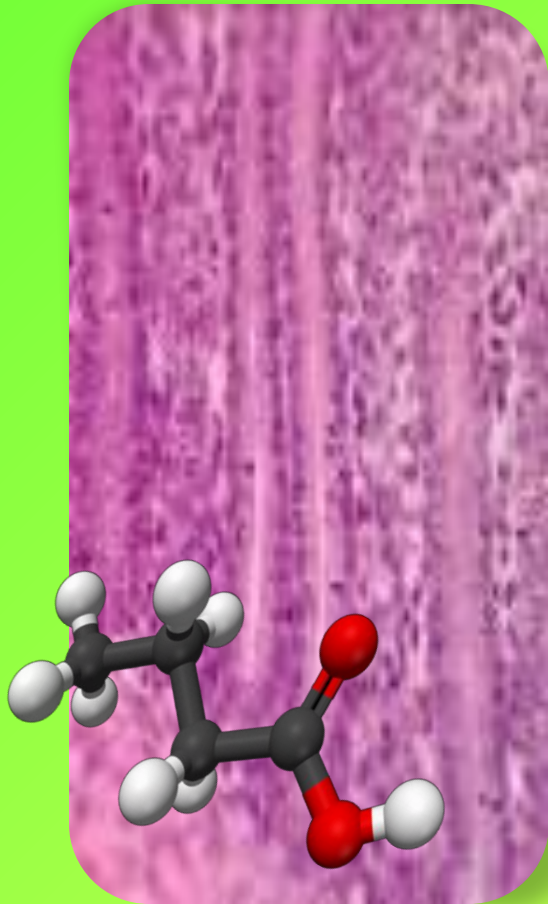
- Масляная кислота является короткоцепочечной жирной кислотой с 4 углеродными атомами, образующейся в толстом кишечнике в результате ферментации пищевых волокон и легкоусвояемых углеводов.
- Установлено, что дефицит масляной кислоты приводит к снижению энергии для синтеза защитной слизи в ободочной кишке.
- Основная функция масляной кислоты заключается в улучшении метаболизма, который играет важную роль в отношении заболеваний кишечника.
- В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути.
- Кроме своей функции исходного поставщика энергии и регулятора метаболизма для нормальных колоноцитов, масляная кислота также оказывает важные благоприятные эффекты в воспалительных процессах толстого кишечника.

Влияние масляной кислоты на барьерную функцию кишечной стенки



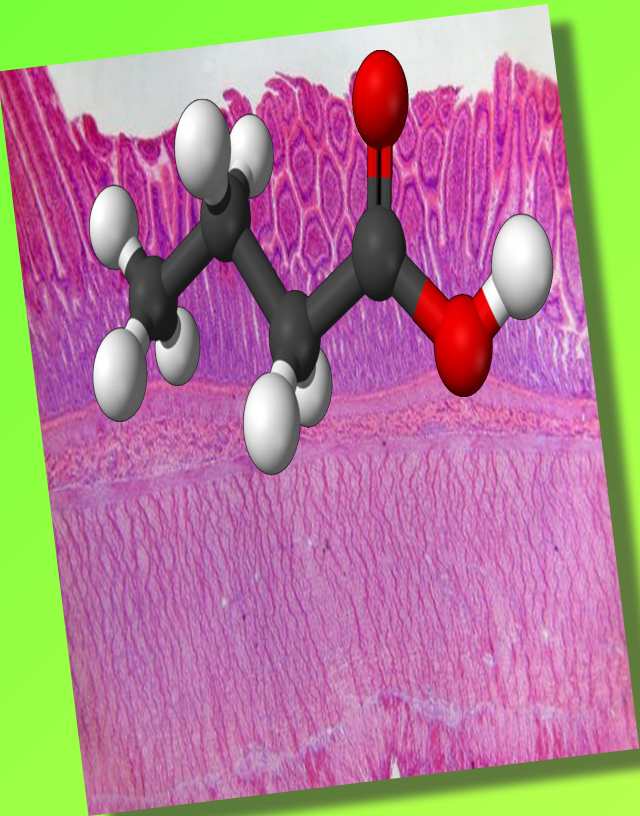
Ингибирующее влияние масляной кислоты на оксидативный стресс

КОЛОНОЦИТОВ



- Восстановление концентрации глутатиона (антиоксидант) в колоноцитах.
- Усиление активности глутатион-S-трансферазы в эпителиальных клетках слизистой оболочки толстой кишки.
- Повышение активности каталазы в гладкомышечных клетках
- Подавляет активность миелопероксидазы
- Принимает участие в репарации ДНК

Механизмы противовоспалительного действия масляной кислоты



- Подавление активности ядерного фактора каппа В (NF- κ B).
- Ядерный фактор NF- κ B является фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хемокины, индуцируемые воспалением ферменты, такие как NO-синтетаза, циклооксигеназа-2, молекулы адгезии, факторы роста, белки острой фазы.
- Ингибирование продукции интерферона- γ и усиление экспрессии γ -рецепторов, активируемым пролифератом пероксисом. Считается, что активация этого рецептора препятствует развитию воспаления.

Антидиарейное действие масляной кислоты



- Большая часть КЦЖК, образовавшихся в толстой кишке, всасывается.
- Всасывание КЦЖК происходит при участии активных транспортных систем колоноцитов и наиболее хорошо изучено в отношении бутирата. Установлено, что масляная кислота поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы.
- Часть всосавшегося бутирата поступает опять в просвет кишки в обмен на ионы хлора, однако значительная часть его остается в колоноците и утилизируется им.
- Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с всасыванием натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует всасывание натрия и наоборот.
- Это взаимодействие имеет особое значение, т.к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды,

Основные эффекты масляной кислоты при воспалительной диарее

Противовоспалительное действие

Стимуляция барьерной функции иммунитета



Регуляция водно-электролитного баланса

Физиологические эффекты масляной кислоты и фармакологическое действие

Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки

Антиатрофическое (анаболическое) действие

Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки

Противовоспалительное действие
Восстановление барьерных функций

Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации

Проапоптическое действие

Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке

Антидиарейное действие

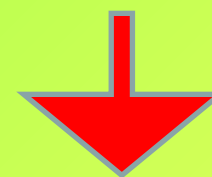
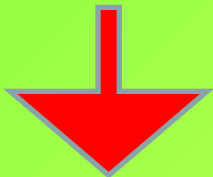
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры

Пребиотическое действие

Ведущие эффекты Закофалька при органических и функциональных заболеваниях толстой кишки

Ведущие эффекты Закофалька при **органических** заболеваниях толстой кишки

Ведущие эффекты Закофалька при **функциональных** заболеваниях толстой кишки



- Противовоспалительное
- Антиатрофическое действие
- Проапоптотическое действие

- Антидиарейное и нормализующее моторику действие
- Пребиотическое действие

ЗАКОФАЛЬК®_{NMX} - применение

Закофальк®_{NMX} применяется **по 3-4 таблетки в день** до еды. Таблетки рекомендуется принимать, не разжевывая. Длительность приема не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты возможно уменьшение количества принимаемых таблеток **до 1-2 в день**



Считается, что Закофальк является эффективным препаратом во всех клинических случаях за исключением:

- А. Синдром раздраженного кишечника (СРК)**
- Б. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)**
- В. Чрезмерное развитие микрофлоры в тонкой кишке**
- Г. Рецидивирующий колит, обусловленный *C. difficile***
- Д. Желчный рефлюксный гастрит**

Рекомендуемый правильный ответ Д

Целесообразным обоснованием назначения Закофалька для лечения СРК является то, что СРК может ассоциироваться со слабыми воспалительными изменениями, которые могут быть нивелированы действием масляной кислоты.

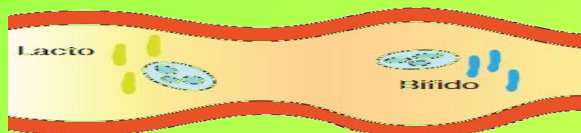
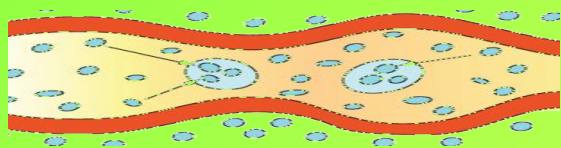
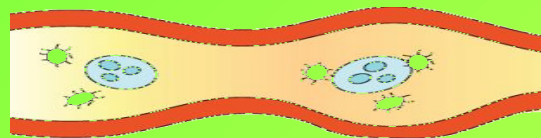
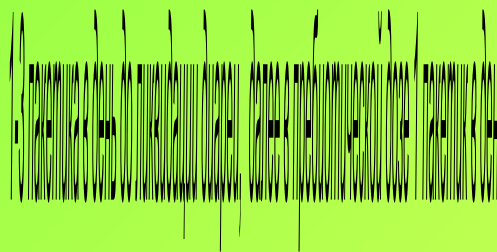
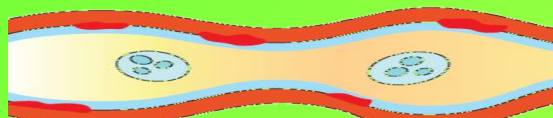
Существует много доказательств эффективности лечения Закофальком язвенного колита.

Рецидивы колита, вызванного *C. Difficile* являются существенной проблемой при лечении данного заболевания. Применение Закофалька снижает риск рецидивов.



Антидиарейное действие Мукофалька

Мукофальк при диарее



- **Натуральная классическая энтеросорбция**
- **Отсутствие побочных эффектов**
- **Хорошая переносимость, приятный вкус**
- **Пребиотический эффект**
- **Уменьшение болевого синдрома**

Сравнение псиллиума и лоперамида при функциональной диарее *

- Изучалась эффективность псиллиума в лечении хронической функциональной диарее
- 25 пациентов с хронической диареей были включены в открытое рандомизированное перекрестное исследование, сравнивающее эффективность лоперамида и псиллиума с препаратом кальция
- Перед началом терапии среднее количество опорожнений кишечника составляло 7 в день (в диапазоне от 4 до 13), стул был разжиженный у всех пациентов, у 16 из 19 пациентов отмечалась ургентная дефекация
- Оба режима терапии уменьшали частоту стула в два раза, но в отношении консистенции стула и безотлагательности дефекации псиллиум с кальцием были значительно эффективнее
- Кроме того, псиллиум обладает высокой безопасностью и не оказывает ингибирующего действия на моторику кишечника
- Комбинация псиллиума с препаратом кальция является эффективной и безопасной альтернативой лоперамиду в лечении функциональной диарее

*Qvitzau S, Matzen P, Madsen P. Treatment of chronic diarrhoea: loperamide versus ispaghula husk and calcium. Scand J Gastroenterol. 1988 Dec;23(10):1237-40.

Применения псиллиума при недержании кала*

- 39 пациентов с недержанием кала и разжиженным или жидким стулом регистрировали данные диета и характеристики стула в дневнике в течение 8 дней до начала терапии и в течение 8 дней в конце 31-дневного периода приема пищевых волокон
- Пациенты были случайным образом рандомизированы для приема псиллиума, гуммиарабик или плацебо
- В контрольном периоде все группы были сравнимы по всем измеряемым параметрам
- В группах пациентов, принимавших пищевые волокна, частота недержания стула снизилась в два раза (на 50%) по сравнению с плацебо
- В группе плацебо пациенты статистически достоверно имели более разжиженный/неоформленный или жидкий стул
- В группе псиллиума была продемонстрирована наилучшая динамика в отношении улучшения консистенции стула
- Таким образом, псиллиум значительно уменьшают частоту недержания кала и улучшают консистенцию стула

Энтеросорбирующее действие препарата Мукофальк



Энтеросорбенты

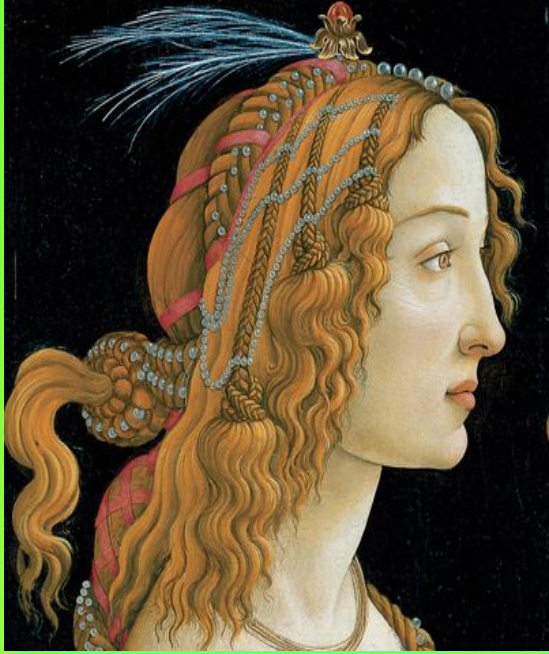


Энтеросорбенты (греч. enter- кишка, лат. sorbens – поглощающий) – это вещества, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в желудочно-кишечном тракте, не только эффективно связывающие и выводящие из организма эндогенные и экзогенные токсические соединения, надмолекулярные структуры и клетки, но и фиксирующие на своей поверхности возбудителей бактериальной и вирусной природы, выключая их, таким образом, из патологических процессов.

Энтеросорбция

- История применения энтеросорбентов уходит в глубокую древность: еще врачеватели Древнего Египта, Индии, Греции использовали древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения отравлений, дизентерии, желтух и других заболеваний. Березовый или костный уголь с этой целью использовали лекари Древней Руси
- Как полагают, Авиценна впервые предложил методы энтеросорбции с профилактической целью: в своем Каноне врачебной науки, говоря об искусстве сохранения здоровья, он из семи постулатов этого искусства на третье место ставил методы очистки организма от излишков. В XVIII веке были описаны сорбционные свойства углей, а в России преемник М.В. Ломоносова Т.Е. Ловиц (1757–1804) в 1785 г., изучая химические свойства древесного угля, обосновал применение метода энтеросорбции

Требования к «идеальному» энтеросорбенту



Portrait of an Ideal
Woman,
Sando Boticelli

- Высокая сорбционная емкость.
- Способность сорбировать разного размера и массы молекулы и бактериальные клетки.
- Отсутствие токсического и травматического воздействия на слизистые оболочки ЖКТ.
- Хорошо эвакуироваться из кишечника и не вызывать потери полезных ингредиентов.
- По мере прохождения по кишечнику связанные компоненты не должны подвергаться десорбции.
- Не оказывать отрицательного воздействия на процессы секреции и кишечную микрофлору.
- Не проникать через слизистую оболочку ЖКТ.
- Иметь удобную лекарственную форму и хорошие органолептические свойства.

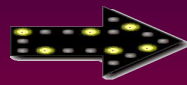
Классификация энтеросорбентов

- 1. углеродные адсорбенты на основе активированного угля**
- 2. ионообменные материалы или смолы**
- 3. кремнийсодержащие минералы**
- 4. на основе пищевых волокон**
- 5. производные поливинилпирролидона**

Основные клинические эффекты энтеросорбентов

Прямое действие

- ✓ Фиксация и элиминация патогенных бактерий и вирусов.
- ✓ Поглощение эндо- и экзотоксинов.
- ✓ Элиминация продуктов воспаления.
- ✓ Связывание газов.
- ✓ Нормализация микробиоценоза.



Опосредованное действие

- ✓ Восстановление целостности и проницаемости слизистых оболочек ЖКТ. Нормализация моторно-эвакуаторной функции кишки.
- ✓ Биотрансформация токсичных продуктов. Профилактика соматогенной стадии экзотоксикоза.
- ✓ Снижение метаболической нагрузки на органы экскреции и детоксикации.
- ✓ Устранение метеоризма, улучшение кровоснабжения кишечника.
- ✓ Повышение метаболической активности энтероцитов.

Пищевые волокна – древнейшие натуральные энтеросорбенты и пребиотики

- Растительные волокна способствуют ускоренному выведению из организма различных чужеродных веществ, содержащихся в пищевых продуктах, включая канцерогены и различные экзо- и эндотоксины, а также продукты неполного переваривания пищевых веществ
- Пищевые волокна являются самыми древними в истории человечества пребиотиками, к которым микрофлора кишечника эволюционно адаптирована
- Выдающийся ученый-физиолог академик А.М. Уголев писал: «Пищевые волокна эволюционно включены в желудочно-кишечную технологию и необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и организма в целом. Эти вещества служат основой для продукции в ЖКТ за счет микрофлоры нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, некоторых физиологически активных гормоноподобных веществ»

Фракции оболочки семян подорожника



Псилиум (*Plantago ovata*) состоит в основном из углеводов (902 мг/г), содержит небольшое количество растительных белков (35 мг/г) and прочие компоненты (34 мг/г)

Фракция А (30 %) - фракция растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем)

Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты

Фракция С (15 %) – вязкая и быстро ферментируемая кишечными бактериями фракция (замедление эвакуации из желудка и пребиотическое действие)



Гель-формирующая фракция: основные эффекты



- Обволакивающее, цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителиальные клетки кишечника
- Связывание бактериальных токсинов и бактерий за счет **адсорбирующего и ионообменного** действий
- Связывание желчных кислот → усиление желчеобразования и желчевыделения → снижение уровня холестерина и липидов
- Усиление бактерицидного действия желчи при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- Матрикс для ферментов поджелудочной железы → улучшение пищеварения

Гель-образующая фракция: формирование гидроколлоидного матрикса



При разведении псиллиума в воде в отличие от грубых пищевых волокон образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника

Снижение pH – один из механизмов противинфекционного действия

- Суспендировании сорбентов в воде происходят значительные изменения pH. Активированный уголь и смектит диоктаэдрический приводили к явно выраженному сдвигу pH в щелочную область, а повидон и оболочка семян подорожника овального (псиллиум) – в кислую.
- Таким образом, закисление среды кишечника при приеме псиллиума само по себе уже имеет терапевтическое значение при кишечных инфекциях, создавая среду неблагоприятную для размножения патогенных бактерий и грибов (в первую очередь рода *Candida*).
- Известно, например, что сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. Согласно многочисленным исследованиям рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при pH <4,5. Важно отметить, что снижение pH вызываемое псиллиумом более значимо (pH=3,6), чем при приеме тех же неперевариваемых дисахаридов (лактuloза pH=4,8-5,5), и, соответственно, ингибирующее действие на рост патогенных организмов будет более выраженным

Адсорбционная активность псиллиума*

Адсорбционная способность по условно-патогенным
микроорганизмам – возбудителям кишечных инфекций

Адсорбционная способность энтеросорбентов
(10^6 кл/г)
по *Salmonella enteritidis* var. *Issatchenko*

Полиметилсилокса на полигидрат	56,1
Смектит диоктаэдрический	115,3
Повидон	54,5
Уголь активированный	81,0
Лигнин гидролизный	17,5
Оболочка семян подорожника овального	113,9

Адсорбционная способность
энтеросорбентов
(10^6 кл/г)
по *Escherichia coli* O75 №5557

Полиметилсилокса на полигидрат	98,333
Смектит диоктаэдрический	124,983
Повидон	103,333
Уголь активированный	108,333
Лигнин гидролизный	101,667
Оболочка семян подорожника овального	124,417

Сродство клеток к сорбенту

- Более показательным является сравнение сорбентов не по количеству сорбированных клеток (это количество в значительной степени зависит от исходной концентрации клеток в суспензии), а по отношению их концентраций в растворе с сорбентом и без него, поскольку именно соотношение концентраций является показателем эффективности взаимодействия клеток с сорбентом (или, что то же самое – сродства клеток к сорбенту)

Адсорбционная активность псиллиума*

Адсорбционная способность по условно-патогенным
микроорганизмам – возбудителям кишечных инфекций

Остаточное содержание клеток в растворе
после удаления сорбентов (% к исходному)
по *Salmonella enteritidis* var. *Issatchenko*

Полиметилсилокса на полигидрат	55,2
Смектит диоктаэдрический	7,7
Повидон	56,4
Уголь активированный	35,2
Лигнин гидролизный	86,0
Оболочка семян подорожника овального	8,9

Остаточное содержание клеток в растворе
после удаления сорбентов (% к исходному)
по *Escherichia coli* O75 №5557

Полиметилсилокса на полигидрат	21,3
Смектит диоктаэдрический	0,013
Повидон	17,3
Уголь активированный	13,3
Лигнин гидролизный	18,7
Оболочка семян подорожника овального	0,5

Выводы

- Таким образом, проведенное исследование позволило выявить механизмы действия псиллиума при кишечных инфекциях
- Одним механизмом является выраженное снижение pH в просвете кишечника до уровня pH=3,6, тормозящего рост патогенных микроорганизмов. Например, согласно многочисленным исследованиям рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при pH <4,5
- Второй механизм действия состоит в непосредственной адсорбции самих патогенных микроорганизмов, и в этом отношении псиллиум продемонстрировал максимальный уровень адсорбции наряду со смектитом в ряду всех изученных энтеросорбентов
- Кроме того, следует отметить наличия у псиллиума также противовоспалительного и пребиотического действий, что имеет важное значение и при кишечных инфекциях

Клинический пример 4

Женщина 50 лет страдает хронической диареей в течение 2-х лет. Она просыпается ранним утром из-за диареи. Как правило, каждое утро у неё происходят 4 дефекации жидким стулом. Крови в кале не отмечает. Симптомы стихают после обеда.

Боль и недержание кала отсутствуют.

Диарея началась вскоре после холецистэктомии по поводу симптомного холецистолитиаза. Гистологические данные согласуются с хроническим холециститом. Колоноскопия, проведенная несколько месяцев назад, показала нормальные результаты. Пациентка прошла лечение лоперамидом (4 мг 4 раза в сутки), спазмолитиками: бускопаном, дюспаталином 200 мг x 2 раза, дицетелом 100 мг x 3 раза, смектой 4 г каждое утро, ферментными препаратами: креон 25000 на основные приемы пищи и креон 10000 ЕД на перекусы, принимала активированный уголь. Проводимое лечение было неэффективным.

Следующим шагом в лечении должно быть:

А. 48-часовое исследование проб стула для определения уровня электролитов и содержания жира.

Б. КТ- брюшной полости

В. Закофальк

Г. Мукофальк

Рекомендуемый правильный ответ Г

Изменение консистенции стула является частым осложнением холецистэктомии. Механизм развития диареи после холецистэктомии еще недостаточно изучен; вероятно он связан с мальабсорбцией желчных кислот. В течение ночного голодания желчные кислоты, которые обычно находятся в просвете желчного пузыря, поступают в просвет тонкого кишечника, где они подвергаются воздействию мигрирующего моторного комплекса и могут быть перемещены в толстую кишку. Ввиду того, что вместе с желчными кислотами в толстый кишечник поступает лишь относительно небольшое количество жидкости, концентрация желчных кислот в толстой кишке может превысить предельно допустимую для развития диареи величину и, таким образом, вызвать слабительное действие. Это приводит к развитию утренней диареи.

С целью снижения концентрации желчных кислот в слепой кишке ниже предельной для развития диареи величины целесообразным является прием перед сном Мукофалька.

Спасибо за внимание

