

Л. И. Буторова, Г. М. Токмулина

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕИ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА:

тактика обследования,
основные принципы лечения



Учебное пособие

Москва
2014

Л. И. Буторова, Г. М. Токмулина

**Синдром хронической диареи
в практике терапевта:
тактика обследования,
основные принципы лечения**

Учебное пособие

Москва
2014

УДК 616.34-008.314.4-08(075.8)

ББК 54.13я73-1

Б93 Буторова, Людмила Ивановна.

Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения : учеб. пособие / Л. И. Буторова, Г. М. Токмулина. – М. : Прима Принт, 2014. – 112 с. : ил. – ISBN 978-5-9905962-0-7.

И. Токмулина, Галия Маликовна.

ISBN 978-5-9905962-0-7

Синдром хронической диареи в практике терапевта: тактика обследования, основные принципы лечения: учебное пособие. /Л. И. Буторова, Г. М. Токмулина

В учебном пособии отражены современные сведения по особенностям клинических проявлений, позволяющие дифференцировать виды хронической диареи, возникающие при различных заболеваниях. Для лучшего понимания и логического обоснования подходов к обследованию пациентов представлены современные данные о патофизиологических аспектах развития различных типов диареи, приведены алгоритмы обследования при секреторном, гиперосмолярном, экссудативном, гипер-(гипо)кинетическом поносе, при хронической стеаторее. На клинических примерах проанализированы оптимальные схемы дифференциальной диагностики и рационального выбора патогенетически обоснованной или симптоматической антидиарейной терапии. Подробно представлены основные направления симптоматического лечения хронической диареи. Особое внимание уделено лечебному эффекту препаратов, способствующих восстановлению микрофлоры кишечника и оказывающих энтеросорбирующее (Мукофальк®) и противовоспалительное действие (Закофальк®). Учебное пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, обучающихся в системе послевузовского и дополнительного профессионального образования.

Авторы:

Буторова Людмила Ивановна – доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, кандидат медицинских наук

Токмулина Галия Маликовна – доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, кандидат медицинских наук.

Адрес: 121151, Москва, Можайский вал, 11. Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Рецензенты:

Эмилия Прохоровна Яковенко, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей (ФУВ) Российского государственного медицинского университета (РГМУ), г. Москва

Андрей Викторович Калинин, доктор медицинских наук, профессор кафедры Факультета усовершенствования врачей (ФУВ) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (МОНКИ).

ISBN 978-5-9905962-0-7

УДК 616.34-008.314.4-08 (075.8)

ББК 54.13я73-1

© Коллектив авторов

Оглавление

Определение диареи	4
Общие патофизиологические механизмы диареи	8
Увеличение секреции жидкости (секреторная диарея)	11
Понижение всасывания жидкости (осмотическая или гиперосмолярная диарея)	15
Нарушение транспорта воды и электролитов при нарушении моторики кишечника (гипер – гипокINETическая диарея)	18
Основные патогенетические типы диареи и некоторые особенности их клинических проявлений	22
Общие принципы диагностик при синдроме хронической диареи	26
Оценка жалоб и истории болезни	26
Значение данных физикального обследования при дифференциальной диагностике хронической диареи	35
Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, выполняющиеся пациентам с хронической диареей на первом этапе обследования.	38
Алгоритмы диагностики при хронической диарее на втором этапе обследования	41
Алгоритм диагностики при хронической секреторной диарее	45
Алгоритм обследования при подозрении на осмолярный генез диареи	51
Алгоритм обследования при хронической стеаторее	53
Роль кишечного дисбиоза в развитии синдрома хронической диареи	58
Основные механизмы развития диареи при синдроме избыточного бактериального роста и дисбактериозе толстой кишки	58
Этиология нарушений микробиоценоза кишечника	64
Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит как клинически манифестные формы кишечного дисбиоза	65
Методы диагностики дисбактериоза кишечника	69
Основные лекарственные средства, применяющиеся для симптоматического лечения хронической диареи	74
Коррекция водно-электролитных нарушений	75
Препараты, снижающие тонус и перистальтику кишечника	76
Препараты антисекреторного действия	81
Препараты вяжущего действия	82
Энтеросорбенты	83
Антибиотики	88
Пребиотики и пробиотики	91
Заключение	105
Список литературы	107
Для заметок	111

Диарея – это когда пациент постоянно думает, как бы чего не вышло...
(из наблюдений практического врача)

Определение диареи

*Диарея или понос (от греч. *diarrhéō* – истекаю) – частое или однократное опорожнение кишечника с выделением патологически обильных жидких или водянистых каловых масс.*

Если в норме содержание воды в кале составляет 60–70%, то при диарее оно достигает 85–95%. Поскольку произвести количественный анализ этого признака довольно трудно, в практической работе часто используют показатели частоты и/или массы стула в качестве суррогатных маркеров диареи.

У здоровых людей частота стула может изменяться от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю, но лишь изменения в объеме и консистенции кала, а также примеси крови, гноя или остатков непереваренной пищи указывают на заболевание.

Водянистый стул трудно удержать, контакт жидкости со слизистой анального канала вызывает императивный характер опорожнений, чем жиже каловые массы, тем чаще дефекации (самый большой риск при поносе – это попытка пукнуть). Однако только **частота стула не является основополагающим признаком диареи**. Частые позывы на дефекацию с недержанием каловых масс могут быть проявлением нарушений нервно-мышечной регуляции функций ануса и прямой кишки.

Общепринятой высшей границей показателя массы стула у жителей экономически развитых стран считается 200 грамм в сутки. В то же время следует отметить, что объем образующегося в кишечнике кала во многом зависит от содержания грубоволокнистой клетчатки в пищевом рационе (как говорится, каков стол, таков и стул). У людей, употребляющих много растительной пищи, масса кала больше средне-статистической, при этом они не обращаются с жалобами на

понос, поскольку консистенция стула у них остается нормальной. Но при некоторых видах диареи (например, синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея) суточная масса фекалий может оставаться нормальной, однако учащение и критическая безотлагательность дефекаций с выделением мягких (кашицеобразных) или водянистых каловых масс существенно снижают работоспособность и качество жизни человека, усложняют межличностные отношения в семье и на работе.

Таким образом, основным признаком диареи – это повышенная жидкость стула (от кашицеобразной до водянистой), и под диареей следует понимать не изменение консистенции или увеличение количества дефекаций за сутки, а именно повышение жидкости фекалий.

Диарея – клинический синдром различной этиологии и патогенеза, характеризующийся учащенным выделением водянистых или кашицеобразных испражнений (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии диареи

Должны включать один или оба из нижеследующих

Обязательные критерии:

- Увеличение объема каловых масс за счет жидкого компонента
- Изменение консистенции фекалий от неоформленной (мягкой, кашицеобразной) до водянистой.

Подтверждающие критерии:

- Увеличение суточного объема каловых масс (масса стула > 200 г)
- Увеличение частоты актов дефекации (>3 раз в сутки)
- Ургентный характер позывов к дефекации
- Наличие патологических примесей в кале (слизь, кровь) или непереваренной пищи

Поскольку скорость кишечного транспортирования химуса увеличивается в зависимости от процентного содержания воды в фекалиях, форма кала хорошо коррелирует со временем транзита. Для оценочной классификации формы и консистенции кала рекомендуется пользоваться Бристольской шкалой стула¹.

Согласно бристольской шкале различают семь типов кала (рис. 1).

¹ Шкала была разработана Хитонем и Льюисом из Бристольского университета (Великобритания) и впервые опубликована в Скандинавском журнале гастроэнтерологии в 1997 году.

Рисунок 1. Бристольская шкала кала

<p>БОЛЬШОЕ ВРЕМЯ ТРАНЗИТА (100 ЧАСОВ)</p> 	ТИП 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
	ТИП 2	В форме колбаски, но комковатой	
	ТИП 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
	ТИП 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
	ТИП 5	Маленькие мягкие шарики с ровными краями	
	ТИП 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
	ТИП 7	Водянистый, без твердых частиц	ПОЛНОСТЬЮ ЖИДКИЙ
<p>КОРОТКОЕ ВРЕМЯ ТРАНЗИТА (10 ЧАСОВ)</p> 			

Тип 1 и 2 применяют для определения запора, типы 3 и 4 считаются «идеальным стулом» (особенно тип 4, так как такой кал легче проходит через прямую кишку в процессе дефекации), типы 6 и 7 используют для идентификации поноса.

Таблица 2. Причины диареи

Частые	Менее частые	Редкие
Гастроэнтериты – Вирусные Rota, ECHO – Бактериальные – Salmonella, различные штаммы Campylobacter E.coli, Shigella. – Паразитарные G. Lambia Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. Прием лекарств Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы Недостаточность желчных кислот Колоректальный рак Воспалительные заболевания кишечника Гиполактазия	Синдром повышенной бактериальной обсемененности Целиакия Резекция желудка / тонкой кишки Микроскопический колит Мальабсорбция желчных кислот Гипогаммаглобулинемия Передозировка слабительных Тиреотоксикоз Псевдомембранозный колит Карциноид Пищевая аллергия	Вегетативная нейропатия Спру Ишемический колит Болезнь Уиппла Амилоидоз Болезнь Аддисона Узелковый периартериит Гастронома Мастоцитоз ВИПома Медуллярный рак щитовидной железы Пеллагра Дефицит цинка

В большинстве случаев диарея разрешается самопроизвольно и проходит, как правило, в течение 7–12 дней (острая диарея). *Рецидивирующая или персистирующая диарея в течение более 3 недель считается хронической.*

Единой общепринятой классификации заболеваний, протекающих с синдромом хронической диареи, нет, так как очень **широкий круг болезней может включать рецидивирующий понос как один из основных симптомов клинической картины.**

Наиболее частые причины диареи приведены в табл. 2.

Общие патофизиологические механизмы диареи

С патофизиологической точки зрения – диарея – это выделение жидких каловых масс через прямую кишку вследствие нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Ежедневно в тонкий кишечник поступает примерно 9 литров жидкости. Из этого количества объем выпитых жидкостей составляет в среднем только 2 л. Оставшиеся 7 л – это общая масса поступающих в просвет желудочно-кишечного тракта секретов слюнных и желудочных желез, системы желчевыделения, поджелудочной железы и тонкой кишки, которые и формируют среду, необходимую для нормальных процессов внутриполостного и пристеночного пищеварения. Всасывание воды происходит преимущественно в тонкой кишке (приблизительно 8 л), оставшаяся часть (от 0,5 до 1,5 л) через илеоцекальную заслонку попадает в ободочную кишку, где продолжает всасываться за исключением примерно 100 г (1%), которые выводятся с калом (табл. 3). **Таким образом, здоровый кишечник можно рассматривать как мощный абсорбер жидкости и электролитов.**

Таблица 3. Баланс жидкости в желудочно-кишечном тракте

Поступления	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	8900 мл

При увеличении потребления жидкости или избыточной секреции, кишечник приспособливается к повышенной нагрузке усилением всасывания.

Складки, ворсинки, микроворсинки увеличивают всасывательную поверхность тонкой кишки в 600 раз, и она составляет приблизительно 200 кв. м. Поэтому **тонкая кишка в принципе хорошо адаптирована к ежедневным колебаниям потребления жидкости или секреции. При энтеропатиях, когда снижается абсорбция воды в тонкой кишке, включаются резервные механизмы увеличения всасывания жидкости в ободочной кишке.** Колоноциты в обычных условиях поглощают в среднем около 1000 мл воды в день, но возможно и значительное увеличение абсорбции. Так, толстая кишка способна всасывать в сутки до 4–7 л плазмозаменителя, вводимого в слепую кишку с постоянной скоростью. Это может быть весьма функционально значимым для компенсации снижения абсорбции воды в тонкой кишке при некоторых заболеваниях. Лишь когда прием или секреция жидкости превышают резервные абсорбирующие возможности кишечника, а также при нарушении всасывания возникает диарея. Снижение всасывания воды на 1–2% достаточно для того, чтобы вызвать понос.

Перемещение воды в просвет и из просвета кишки происходит пассивно, по осмотическому градиенту, который создается активным транспортом электролитов.

Движущей силой всасывания воды является электрохимический градиент ионов натрия (Na^+), создаваемый активным транспортом солей, преимущественно NaCl , при участии натриево-калиевой АТФазы. **Абсорбция Na^+ и воды происходит в специализированных эпителиальных клетках концевой части ворсинок благодаря действию в основном двух молекулярных клеточных механизмов:** – сопряженного транспорта Na^+ и глюкозы в клетку через апикальную мембрану энтероцитов благодаря действию Na^+ - K^+ -насоса, «откачивающего» Na^+ из клетки²

² Этот механизм лежит в основе перорального использования растворов глюкозы для регидратации больных с диареей. Растворы, содержащие только электролиты, менее эффективны, поскольку они не стимулируют глюкозависимый транспорт Na^+ , а следовательно, и воды в клетки.

– транспорта Na^+ внутрь клетки в обмен на H^+ , выходящий в просвет кишечника.

Одновременно с ионом Na^+ в абсорбирующие клетки ворсинок поступает анион хлора (Cl^-), обменивающийся на ион бикарбоната (HCO_3^-).

В толстой кишке в регулировании транспорта ионов натрия и воды принимают участие короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК), производимые индигенной микробиотой. КЦЖК, главным образом, масляная кислота активируют Na^+ - K^+ - насос базолатеральной мембраны колоноцита и повышают ее проницаемость для Na^+ , а следовательно, и воды.

На первый взгляд может показаться, что сочетание процессов абсорбции воды в кишечнике с энергозависимым транспортном электролитов является излишним усложнением всасывательных процессов. Однако благодаря именно сопряжению этих механизмов достигается медленное поступление воды в организм. Если бы вода не превращалась в осмотически активный раствор, она быстро проходила бы через чрезвычайно проницаемую для нее кишечную стенку тонкой кишки и уже через несколько секунд поступала бы в кровь. И при употреблении в большом количестве могла бы создать перегрузку правой половины сердца, приводящую к сердечной недостаточности.

Секреция жидкости в просвет кишечника осуществляется преимущественно эпителиальными клетками крипт и также регулируется секрецией электролитов, в первую очередь ионов хлора (Cl^-). При этом абсорбция Na^+ клетками ворсинок сопровождается соответствующим перемещением Cl^- , а секреция Cl^- клетками крипт – соответствующей секрецией Na^+ . Хотя **секреция является нормальной функцией здоровой тонкой кишки, она с большими резервными возможностями перекрывается обратным всасыванием воды и электролитов.**

Таким образом, в норме именно ионный транспорт контролирует абсорбцию и секрецию воды в кишечнике. Клетки ворсинок являются преимущественно абсорбирующими, а клетки крипт – секреторными, а так как при повреждении или потере ворсинок (большинство заболеваний кишечника) оставшиеся клетки сохраняются лишь в криптах, секреция превалирует над абсорбцией и развивается секреторная диарея.

Увеличение секреции жидкости (секреторная диарея)

Термин «секреция» означает процесс активного транспорта, но в гастроэнтерологии его используют в более широком смысле, подразумевая все виды активного и пассивного перехода жидкости и растворенных веществ из полости кишечника в плазму и из плазмы в просвет кишки.

Абсорбция и секреция воды в кишечнике происходят пассивно и соответствуют транспорту электролитов в эпителиальных клетках слизистой оболочки.

Ионный транспорт контролирует абсорбцию и секрецию воды в кишечнике:

- всасывание воды осуществляется клетками ворсинок, которые активно абсорбируют Na^+ ;
- секреция воды осуществляется клетками крипт, которые активно перемещают Cl^- в просвет кишечника.

Секреторная диарея является результатом нарушения этих механизмов:

- увеличения секреции Cl^- и воды клетками крипт;
- уменьшения всасывания Na^+ и воды клетками ворсинок.

Диарея вследствие чрезмерного потребления жидкости встречается редко, хотя известны случаи ее возникновения у лиц, выпивших сразу большое количество воды, или при умеренном употреблении пива.

Случаи диареи, связанные с избыточной секрецией слюнных желез, поджелудочной железы или системы желчевыделения, не описаны, очевидно, в связи с тем, что тонкий кишечник легко может справиться с избытком жидкости секреторного про-

исхождения. Правда, синдром Золлингер-Эллисона сопровождается патологически высокой секрецией желудочного сока и диареей, однако понос у таких больных можно объяснить скорее нарушением процессов внутриполостного пищеварения в условиях чрезмерной ацидификации двенадцатиперстной кишки, чем избыточной желудочной секрецией.

Источником избыточной секреции, способной вызвать секреторную диарею, почти всегда бывает кишечник: тонкий или толстый. **Секреторная диарея связана с повышением секреции солей, хотя уменьшение абсорбции электролитов также способствует увеличению суммарного объема фекальной воды.**

Секреция и абсорбция солей – процессы, регулируемые в основном на внутриклеточном уровне. Цитоплазматическая циклическая АМФ (цАМФ) является основным фактором в их регуляции. Любой стимул, увеличивающий содержание в клетке цАМФ, может вызывать значительное усиление активной секреции Cl^- клетками крипт и угнетение абсорбции Na^+ и Cl^- на вершине ворсинки (апикальном участке мембраны)³.

Большинство данных о внутриклеточных механизмах абсорбции и секреции получены при изучении эффектов бактериальных энтеротоксинов, вызывающих тяжелую диарею. Холерный экзотоксин – *Vibrio cholera* – полипептид, способный связываться с поверхностью апикальной мембраны энтероцита и активировать регуляторный G-белок. Это приводит к увеличению синтеза аденилатциклазы и цАМФ в секреторных клетках кишечных крипт, удлинению времени открытия Cl^- -селективного канала и усилению секреции Cl^- . Выход Na^+ (а следовательно, и воды), требуемый для компенсации выведения Cl^- , происходит преимущественно интерцеллюлярно под действием отрицательного электрического потенциала в просвете кишки. Понос, развивающийся при холере, является примером «чистой» секреторной диареи.

³ Эффект угнетения абсорбции Na^+ не распространяется на механизм сопряженного транспорта Na^+ и глюкозы, эта особенность используется при применении растворов натрия хлорида и глюкозы с целью регидратации при секреторной диарее.

Естественными стимуляторами секреции, опосредованной цАМФ, являются секреторные нейротрансмиттеры и, прежде всего, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), а также глюкагон, простагландины, гистамин, дигидроксилированные желчные кислоты.

Основные механизмы развития секреторной диареи представлены в табл. 4.

Таблица 4. Основные механизмы секреторной диареи

Механизмы развития секреторной диареи	Примеры
Инфицирование – с активацией системы аденилатциклазы ц-АМФ бактериальными энтеротоксинами – без активации системы аденилатциклазы ц-АМФ	<i>Vibrio cholera</i> энтеротоксигенные штаммы <i>Escherichia coli</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , вирусы (Norwalk, Rotavirus), простейшие (<i>Lambia intestinalis</i> , <i>Isopora belli</i>)
Мальабсорбция желчных кислот	Заболевания или резекция подвздошной кишки Постхолецистэктомический синдром
Уменьшение площади всасывательной поверхности слизистой оболочки	Резекция кишечника Диффузные заболевания слизистой оболочки: целиакия, болезнь Уиппла, язвенный колит, болезнь Крона, микроскопический колит.
Отсутствие механизмов транспорта ионов	Врожденная хлоридорея Врожденная натриевая диарея
Воспаление	Болезнь Крона Микроскопический колит
Дисрегуляция абсорбции	Диабет, постваготомическая диарея
Циркулирующие секреторные нейротрансмиттеры	Нейроэндокринные опухоли: ВИПома поджелудочной железы, ганглионевроны (VIP), гастринома (гастрин), медуллярная карцинома щитовидной железы (кальцитонин и простагландины), мастоцитомы (гистамин), карциноидный синдром (серотонин, простагландины), ворсинчатая аденома
Экзогенные секретогонные агенты	Передозировка слабительных (бисакодил, препараты сены, фенолфталеин, касторовое масло)
Пассивная секреция в просвет кишки	Поражение лимфатических сосудов кишечника

В тонкой кишке чрезмерная секреция может наблюдаться при опухолях, выделяющих секретогонные полипептидные

гормоны (нейротрансмиттеры), подобные ВИП (табл. 5); в результате инфицирования патогенными микроорганизмами типа энтеротоксигенных штаммов кишечной палочки или холерного вибриона; в связи с приемом слабительных препаратов группы антрахинонов; применении некоторых химиотерапевтических препаратов (в частности, 5-фторурацила); реакции «трансплантат против хозяина».

Таблица 5. Гормоны и гормоноподобные вещества, усиливающие секрецию (или подавляющие абсорбцию) жидкости в кишечнике

Гастрин
Секретин
Холецистокинин
Глюкагон
Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)
Желудочный ингибиторный пептид
Бомбезин
Тиреокальцитонин
Серотонин
Субстанция P
Нейротензин
Простагландин

После резекции значительной части кишечника или ускоренном продвижении по нему содержимого возможна такая ситуация, когда снижено обратное всасывание в условиях нормальной секреции.

Секреторная диарея может возникнуть в результате отсутствия механизма транспорта ионов (врожденная хлоридорея – дефицит хлорид-бикарбонатного транспорта, врожденная натриевая диарея – отсутствие Na/H антипортера в щеточной кайме кишечника).

Избыточная секреция в толстой кишке чаще всего связана с нарушением всасывания в тонкой кишке длинноцепочечных жирных кислот либо желчных кислот, так как бактерии толстой кишки делают эти вещества секретогенными. Повышение концентрации желчных кислот (обычно при заболеваниях или

резекции подвздошной кишки) в содержимом толстой кишки более 3–5 ммоль/л угнетает всасывание электролитов слизистой оболочкой, что может привести к секреторной диарее.

Особым вариантом секреторной диареи является экссудативная диарея. **Экссудативная диарея возникает в результате секреции воды и электролитов в просвет кишки через поврежденную слизистую оболочку и сопутствует экссудации белка в просвет кишки.**

Многие поражения слизистой оболочки кишечника (например, местный энтерит, язвенный колит, туберкулез, лимфома, карцинома) являются причиной «экссудативной энтеропатии». Воспаление, изъязвление или опухоль могут привести к пропотеванию в просвет желудочно-кишечного тракта сывороточных белков, крови и «сбросу» воды, что приводит к увеличению объема фекальных масс и содержанию в них жидкости. Вторичные формы экссудативной диареи возникают в результате механической или функциональной блокады лимфатического аппарата кишечника воспалительной или опухолевой природы (табл. 6).

Таблица 6. Механизм развития экссудативной (воспалительной) диарея

Механизм	Примеры
«Сброс» воды и электролитов в просвет кишки	Болезнь Крона, язвенный колит, инвазивные бактериальные инфекции (дизентерия, сальмонеллез), ишемическая болезнь тонкой и толстой кишок, заболевания кишечных сосудов, болезнь Уиппла, экссудативная энтеропатия, опухоли кишки, правожелудочковая недостаточность различной этиологии

Понижение всасывания жидкости (осмотическая или гиперосмолярная диарея)

Диарея может быть связана с понижением всасывания жидкости из просвета кишки. Большая часть жидкости и электролитов в кишечнике всасывается лишь в процессе резорбции растворимых веществ, например, моносахаров, аминокислот. Вследствие этого любые процессы, нарушающие всасывание

растворимых веществ, приводят к перенаполнению кишки неабсорбированными веществами, которые за счет своего осмотического действия задерживают жидкость в просвете кишечника.

Осмотическая (гиперосмолярная) диарея возникает при значительном повышении осмотического давления в полости кишечника, обусловленного скоплением в нем в избыточном количестве неабсорбируемых веществ.

Наиболее типичным примером осмотической диареи является мальабсорбция лактозы. Этот патологический синдром характеризуется дефицитом лактазы – фермента, расщепляющего невсасывающийся дисахарид, – лактозу. В результате в просвете тонкой кишки увеличивается концентрация лактозы и параллельно по осмотическому механизму задерживается вода.

Осмотическая диарея может развиваться при приеме некоторых солевых слабительных средств, не всасывающихся в кишечнике: горькая соль – магния сульфат $[MgSO_4]$, глауберова соль – натрия сульфат $[Na_2SO_4 \times 10H_2O]$, антацидов, содержащих магния гидроксид $[Mg(OH)_2]$, например, маалокс, гастал, и других лекарственных препаратов (лактолоза, холестирамин) и др.

Потребление большого количества ксилита, сорбита, маннитола, используемых в диетических продуктах, кондитерских изделиях и жевательной резинке, вызывает понос из-за сочетания медленного всасывания с усиленной моторной активностью тонкого кишечника.

Гиперосмолярная диарея является характерным симптомом большой группы заболеваний органов пищеварения, сопровождающихся нарушением полостного и мембранного пищеварения, а также расстройством всасывания углеводов и жиров (табл. 7).

Таблица 7. Основные причины развития осмотической диареи

Механизмы	Примеры
Прием плохо всасываемых углеводов и сахарных спиртов	Лактоза (у пациентов с лактазной недостаточностью), фруктоза, маннитол, сорбитол, лактулоза
Прием плохо всасываемых ионов	Магний, фосфат, сульфат
Нарушения процессов полостного и мембранного пищеварения	Болезни поджелудочной железы с недостаточностью внешнесекреторной функции Болезни печени, сопровождающиеся нарушением выделения желчных кислот Постхолецистэктомический синдром Глютеновая энтеропатия (целиакия) Дивертикулез тонкой кишки Синдром избыточного бактериального роста и дисбактериоз толстой кишки Ишемическая энтеропатия Болезнь Уиппла Лимфома тонкой кишки Операции резекции желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы
Недостаточное время контакта химуса с кишечной стенкой	Синдром короткой кишки после резекции тонкой кишки или наложения энтероанастоза

Толстый кишечник в состоянии переработать остатки пищевых веществ, включающие до 40–60 г углеводов; однако более высокая доза углеводов вызывает появление их в стуле и диарею. Анаэробные бактерии превращают углеводы в короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК), главным образом уксусную, пропионовую и масляную. КЦЖК легко всасываются эпителием толстого кишечника и в результате понижения осмолярности кишечного содержимого увеличивается всасывание воды. Этим феноменом объясняется, почему многие больные с недостаточностью лактазы могут пить молоко без развития диареи, а также, почему больные с активной формой целиакии не всегда жалуются на понос.

Логично предположить, что осмотическая диарея развивается лишь в тех случаях, когда толстая кишка не может справиться с количеством жидкости, поступающей из подвздошной кишки. Такая патология наблюдается в двух случаях: 1) когда количество или состав внутрикишечного содержимого превышают нормальную абсорбционную способность толстой кишки, 2) при уменьшении всасывательной возможности толстой кишки.

Среди факторов, нарушающих нормальное всасывание в толстой кишке, главное значение имеют следующие:

- Заболевание или повреждение эпителия толстой кишки, например, при язвенном колите;
- Нарушение моторики толстой кишки, вызывающее слишком быстрое прохождение содержимого, в результате чего сокращается время, необходимое для ферментации и абсорбции, например при синдроме раздраженного кишечника;
- Патологическая секреция в толстом кишечнике;
- Недостаток бактерий, обуславливающий замедленное ферментативное расщепление углеводов в КЦЖК и вызывающий вторичное нарушение всасывания жидкости.

Уменьшением количества кишечной микрофлоры объясняется развитие осмотической диареи после приема внутрь антибиотиков широкого спектра действия. Нарушение всасывания жиров и желчных кислот в тонком кишечнике также могут угнетать абсорбцию жидкости в толстой кишке, так как индигенные бактерии превращают жиры и желчные кислоты в продукты, обладающие слабительным действием, усиливающим секрецию и моторику толстой кишки.

Нарушение транспорта воды и электролитов при нарушении моторики кишечника (гипер – гипокинетическая диарея)

Чтобы каловые массы содержали нормальное количество фекальной воды, химус должен контактировать с всасывающей поверхностью кишечника достаточное время. **Ускорение транзита кишечного содержимого в ряде случаев может приводить уменьшению объема жидкости, абсорбированной в кишечнике, и развитию диареи гиперкинетического типа.** Увеличивают скорость транзита биологически активные вещества, например, мотилин, секретин, холецистокинин – панкреозимин, гастрин, простагландины, серотонин.

Примером диареи с усиленной пропульсивной активностью кишечника может служить понос при тиреотоксикозе. Аналогичные механизмы, связанные с ускоренным транзитом, возможно, лежат в основе диареи при синдроме раздраженного кишечника.

Иногда диарея, ассоциирующаяся с ускорением транзита кишечного химуса, может быть обусловлена нарушением функции антрального отдела желудка и привратника и быстрой эвакуацией содержимого желудка в кишечник. Это приводит к рефлекторной стимуляции моторной функции кишечника и возникновению диареи гиперкинетического типа. Однако естественно, что в этих случаях следует иметь в виду также и гиперосмолярный механизм развития поноса, связанный с поступлением в верхние отделы тонкой кишки большого количества непереваренных пищевых масс, которые отличаются высокой осмолярностью. Такой механизм возникновения диареи встречается после хирургических операций на желудке (пилоропластика, гастрэктомия, ваготомия и др.) и при развитии тяжелого демпинг-синдрома. К факторам, уменьшающим время всасывания, относятся: резекции тонкой или толстой кишок, хирургические анастомозы в обход участка пораженного кишечника.

Понос возникает и в тех случаях, когда продвижение химуса через кишечник замедляется (например, при склеродермии) при наличии слепой петли у больных с энтеро-энтероанастомозами. В этих случаях наблюдается как нарушение скорости транзита, так и избыточное бактериальное обсеменение тонкой кишки.

Основные причины диареи, вызванной нарушением кишечной моторики, представлены в табл. 8.

Несомненно, что **различные механизмы диареи тесно связаны и взаимно дополняют друг друга.** Например,

при целиакии, возможно одновременное нарушение всасывания глютена и углеводов (вызывающее осмотический понос), нарушение всасывания жиров (приводящее к усилению секреции в толстой кишке), увеличенный объем жидкости в просвете кишки имеет следствием ускорение транзита химуса через кишечник. Разными механизмами может быть обусловлена диарея у лиц, страдающих алкоголизмом. Этанол вызывает: 1) повреждение ворсинчатых эпителиальных клеток слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к относительному увеличению активности незрелых клеток крипт (секреторный механизм), 2) повреждение ферментов щеточной каймы и/или самих энтероцитов плюс недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (осмотический механизм), 3) стимуляцию моторики кишечника (гиперкинетический механизм). Кроме того, цитокины, высвобождающиеся при повреждении слизистой оболочки кишечника, также могут активизировать секреторные процессы.

Таблица 8. Основные механизмы развития гиперкинетической (гипокинетической) диареи

Причина диареи	Патогенетические механизмы	Примеры
Нарушение транзита кишечного содержимого	Повышенная скорость транзита химуса: неврогенная, гормональная, фармакологическая стимуляция Замедленная скорость транзита химуса (часто сочетается с синдромом бактериального обсеменения тонкой кишки)	Синдром раздраженной кишки Постваготомическая и пострезекционная диареи Диабетическая энтеропатия Состояние после резекции подвздошной кишки Гипертиреоз Злокачественный карциноид Склеродермия

Тем не менее **выделение патогенетических вариантов диареи, не вполне корректных с точки зрения их патогенетической чистоты, позволяет выделить ведущий**

механизм, что дает возможность рационализировать подходы к расшифровке этого синдрома и выбрать оптимальный вариант лечения.

Основные патогенетические варианты развития хронической диареи

В соответствии с преобладающим механизмом диареи выделяют несколько ее типов:

- секреторная (повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки),
- осмотическая (сниженная абсорбция воды и электролитов),
- гипер (гипо) кинетическая (повышение или замедление скорости кишечного транзита),
- экссудативная (сброс воды и электролитов в просвет кишки).

Основные патогенетические типы диареи и некоторые особенности их клинических проявлений

В практической работе терапевту важно уметь выделить основной патогенетический механизм развития хронической диареи, т. е. определить секреторный или осмотический компонент является ведущим.

При разграничении водянистых диарей наиболее существенные отличия выявляются при определении концентрации электролитов в кале и значений «осмотической разницы». Дело в том, что при диарее осмоляльность кала обычно такая же, как и плазмы крови, т.е. 290 мОсм/кг H₂O. Но **осмотичность кала при секреторной диарее в основном зависит от содержания в нем электролитов, а при осмотической диарее – от содержания осмотически активных частиц неабсорбируемых компонентов пищи или других осмотически активных веществ.** Осмотически активные вещества не нарушают всасывание электролитов, поэтому фекальная вода обычно содержит небольшое количество неабсорбированного натрия и калия.

Следовательно, **измерение содержания электролитов в кале может помочь в определении типа диареи – осмотической или секреторной.** Для этого отделяется жидкая часть каловых масс и направляется в лабораторию для определения осмоляльности и концентрации Na⁺ и K⁺, которые являются основными катионами в кале. Общая осмоляльность всегда рассчитывается по сумме катионов и анионов, поэтому при секреторной диарее осмоляльность кала приблизительно равна $2 \times [Na^+ + K^+]^4$. При осмотической диарее большая часть осмотически активных веществ не идентифи-

⁴ Доля фекальных электролитов вычисляется как удвоенная сумма ионов натрия и калия, чтобы учесть анионы, которые сопровождают данные катионы.

цируется, поэтому осмоляльность, рассчитанная по концентрации электролитов, ниже истинной осмоляльности стула, следовательно, имеется фекальный осмотический промежуток (осмотическая разница). Исследования показывают, что значение фекального осмотического промежутка более 50 Осм/кг H_2O позволяет предположить осмотическую диарею. Когда осмотический промежуток небольшой (менее 50 мОсм/кг H_2O), осмолярность каловой воды обусловлена в основном электролитами (главным образом, Na^+ и K^+ , а также сопровождающими их анионами), что указывает на то, что избыток воды в стуле обусловлен избыточной секрецией и/или неполным всасыванием электролитов.

Независимо от причин, вызвавших **секреторную диарею**, ее наиболее характерными признаками являются:

- Обильные водянистые испражнения, объем которых превышает 800–1000 мл в сутки.
- При значительной потере жидкости и электролитов наблюдаются симптомы дегидратации, гипокалиемии, признаки гиповолемии.
- В большинстве случаев секреторная диарея не купируется после 48–72-часового голодания.*
- Значительно повышена концентрация Na^+ в кале и умеренно повышена концентрация K^+ .
- Осмоляльность кала соответствует ожидаемой, рассчитанной по удвоенной концентрации $[Na^+ + K^+]$.
- «Осмотическая разница» небольшая и не превышает 10–20 мОсм/кг H_2O .
- Осмолярное давление кишечного содержимого значительно ниже осмолярного давления плазмы крови.
- Диарея, вызванная желчными кислотами, является секреторной, так как желчные кислоты увеличивают суммарную секрецию в криптах кишки. Но голодание уменьшает такую диарею, поскольку при этом снижается секреция желчных кислот.

Гиперсекреция – наиболее общий механизм развития диареи при заболеваниях кишечника. Влияние заболеваний на секреторную функцию кишечника имеет два аспекта: физико-химический и клинический. Патологический процесс может нарушать способность кишечника всасывать нормальное количество секрета или приводить к такому сильному увеличению секреции, что она превзойдет резервную возможность обратного всасывания из тонкой и толстой кишки. В том и другом случае диарея обусловлена кишечной гиперсекрецией, но подходы к ее диагностике и лечению разные.

Осмотическая (гиперосмолярная) диарея развивается вследствие повышения осмотического давления химуса. В этом случае вода и растворенные в ней вещества остаются в просвете кишечника. Нередко хроническая осмотическая диарея служит проявлением синдрома мальабсорбции, связанного с нарушением полостного и мембранного пищеварения, а также расстройствами всасывания ингредиентов пищи.

При нарушении всасывания углеводов стул водянистой консистенции обычно 3–4 раза в сутки светло-желтый с неприятным кислым запахом. В прошлом такой вид диареи врачи обозначали термином «бродильная диспепсия». Эпитет «бродильная» довольно точно отражает суть процесса – разложение (брожение) углеводов под действием бактериальной флоры кишечника с образованием углекислого газа и выделением жидких (разбрызгивающихся по стенкам унитаза), пенистых испражнений. Понос сопровождается урчанием в животе, напоминающим звук лопающихся пузырьков, ощущениями вздутия и распираания, усиленным отхождением газов.

Снижение переваривания белков вследствие дефицита дипептидаз или массивной экссудации альбумина в просвет при воспалительных заболеваниях кишечника сопровождается развитием под действием микробной флоры гнилостных процессов. При этом испражнения жидкие, обильные, темно-коричневого цвета, с неприятным запахом щелочной реакции. Такая диарея в прошлом получила название «гнилостная диспепсия», что отражает усиление процессов гниения в кишечнике с образованием водорода, сероводорода, метана, а также индола, скатола и других продуктов распада белков, которые раздражают слизистую оболочку кишечника, вызывая и усиливая диарею.

Характерным признаком нарушения всасывания жиров у больных с гиперосмолярной диареей является *стеаторея* – «жирный кал» («мыльная диспепсия») Испражнения при этом жидкие или кашицеобразные, обильные, имеют характерный

«блестящий» вид, содержат непереваренные кусочки пищи и плохо смываются в унитазе.

Основные причины осмотической диареи приведены в табл. 7. Каждый из этиологических факторов накладывает свой отпечаток на клинические проявления осмотической диареи. Тем не менее принято считать, что :

наиболее характерными особенностями **осмотической диареи** являются:

- Обильный неоформленный кал с большим количеством непереваренных остатков пищи.
- В большинстве случаев диарея прекращается после голодания пациента в течение 48–72 часов. Это объясняется тем, что основными веществами, способствующими развитию осмотической диареи, являются не электролиты Na^+ и K^+ , а не абсорбируемые осмотически активные вещества (негидролизированные в тонкой кишке углеводы, белки, жиры)
- Концентрация Na^+ в кале приближается к норме (меньше 60 ммоль/л)
- Осмоляльность фекалий может быть повышена и несколько превышать осмоляльность плазмы крови
- Фактическая осмоляльность фекалий существенно превышает ожидаемую осмоляльность, рассчитанную по удвоенной концентрации Na^+ и K^+ в испражнения «Осмотическая разница», т. е. разница между фактической и расчетной осмоляльностью, превышает 50 мОсм/кг H_2O .

При гиперкинетическом типе диареи испражнения жидкие или кашицеобразные, необильные. Дефекациям, как правило, предшествует боль в животе. Осмоляльность испражнений и концентрация Na^+ и K^+ в кале остаются нормальными.

При экссудативной диарее стул жидкий, необильный, с примесью слизи и крови. После стула часто появляется боль в животе. Осмоляльность фекалий выше осмотического давления плазмы крови.

Общие принципы диагностики при синдроме хронической диареи

Qui bene interrogat, bene diagnosticit
(Кто хорошо расспрашивает, тот хорошо диагностирует)

(Г. А. Захарьин)

Оценка жалоб и истории болезни

Прежде чем начать обследовать больного с жалобами на понос, следует, во-первых, уточнить, **что сам пациент подразумевает под словом «понос», какова продолжительность послаблений стула.** Так, выявление острой диареи (продолжительностью до 2–3 недель) требует в первую очередь исключения ее инфекционного происхождения, тогда как синдром хронической диареи, отмечаемый у больных на протяжении нескольких месяцев или лет, чаще всего имеет неинфекционную природу.

Также **необходимо получить представление о тяжести симптомов.** Пациентам легче определить частоту актов дефекации, но обычно они имеют смутное представление об объеме выделяемых фекалий. Некоторые больные выделяют небольшое количество каловых масс многократно, тогда как у других акты дефекации происходят реже, но сопровождаются выделением большого количества стула. Наличие таких симптомов обезвоживания и гиповолемии, как жажда, ортостатическая гипотензия и уменьшение мочеиспускания, в сочетании со слабостью, наводят на мысль о больших объемах каловых выделений, и о, наиболее вероятном, секреторном патогенезе диареи. Динамика снижения массы тела также может свидетельствовать о степени тяжести диареи.

Оценка частоты актов дефекации и характера каловых масс в ряде случаев помогает уточнить уровень поражения. Например, обильный стул (полифекалия) с частотой

1–2–3 раза в сутки с выделением кашицеобразных, пенистых испражнений, плохо смывающихся со стенок унитаза, с кислым или гнилостным запахом обычно оказывается проявлением *энтеральных поносов* и свидетельствует о синдроме мальабсорбции, нарушенном пищеварении или гастроколитическом рефлексе. В тяжелых случаях энтеральные поносы сопровождаются снижением массы тела, обезвоживанием и развитием многочисленных признаков синдрома мальабсорбции. Стул 4–6 раз в сутки с небольшим количеством каловых масс (нередко с примесью крови), сопровождающийся схваткообразными болями внизу живота и тенезмами, характерен для поражения толстой кишки. При этом частые позывы на дефекацию могут заканчиваться выделением не каловых масс, а комочков слизи, иногда смешанной с кровью. Колитические поносы редко сопровождаются признаками обезвоживания и снижением массы тела, за исключением опухолевого поражения кишечника (табл. 9). Неудержание больными каловых масс может свидетельствовать о поражении анального сфинктера. Вариантом подобных нарушений служит (симптом «ложного друга»), проявляющийся выделением на белье частиц кала в месте предполагаемого выпуска газов и наблюдающийся при раке прямой кишки.

Ключевым моментом в дифференциальной диагностике диареи является **выяснение особенностей стула**: объем и консистенция фекалий, примеси крови и непереваренных веществ, цвет и запах каловых масс, периодичность дефекаций, связь с болями в животе, снижением массы тела, ухудшением общего самочувствия.

Наличие крови в кале (гематокезия) должно предупредить врача о возможности злокачественной опухоли или воспалительного заболевания кишечника. Однако следует учитывать, что кровь в стуле может появиться в результате геморроидального кровотечения, которое обострилось по причине диареи, а не обязательно опухоли или колита.

Таблица 9. Клинические особенности энтеральной и колитической хронической диареи (по М. И. Секачевой и В. Т. Ивашкину)

Клинические признаки	Энтеральная диарея	Колитическая диарея
Частота стула	1–3 раза в сутки	Более 3 раз в сутки
Объем испражнений	Значительно увеличен	Сравнительно небольшой
Консистенция кала	Водянистый, жидкий, кашицеобразный	Чаще кашицеобразный со слизью
Примесь крови	Нет	Часто (при органических поражениях)
Лейкоциты в кале	Нет	Бывает (при колитах)
Снижение массы тела	Выраженное, часто	Возможно (редко)
Дегидратация	Возможна	Очень редко
Боли в животе	Вокруг пупка	В латеральных фланках живота
Тенезмы	Нет	Часто

Примесь слизи в фекалиях выявляется при колитах, ворсинчатой аденоме, но может отмечаться и при синдроме раздраженного кишечника.

Важное дифференциально-диагностическое значение имеет и **время появления диареи**. Так поносы, обусловленные органическими заболеваниями, могут возникать в любое время суток. Для язвенного колита характерны неотложные позывы на дефекацию, преимущественно в ночные часы. Диарея только в утренние часы (как правило, после завтрака), является отличительным признаком ее функционального происхождения (синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея) (табл. 10).

Большую помощь в правильной интерпретации диареи может оказать **выявление других симптомов, сопутствующих послаблениям кишечника** (табл. 11). Так боли, локализованные в околопупочной области, характерны для патологии тонкой кишки. Схваткообразные боли в левой подвздошной области, усиливающиеся перед дефекацией, свойственны поражению сигмовидной кишки. Боли внизу живота, иррадиирующие в крестец и усиливающиеся после акта дефекации, говорят о преимущественных нарушениях в прямой кишке. В отличие от ночных болей, свойственных язвенной болезни, ночные боли при органических заболеваниях кишечника

чаще возникают во второй половине ночи, что обусловлено суточными ритмами функциональной активности кишечника. Нередко их усиление и рецидивирование поносов провоцирует употребление газообразующих продуктов (капуста, бобовые, ржаной хлеб, молоко, картофель и др.).

Таблица 10. Анамнестические данные, помогающие при дифференциальной диагностике хронической диареи

Сведения об особенностях стула
А) Суточное количество кала: <ul style="list-style-type: none">– < 200 г/сутки (<i>проктит с тенезмами? или недержание кала?</i>)– >250 г/сутки, но < 350 г/сутки (<i>функциональная диарея?</i>)– >500–800 г/сутки (<i>более вероятно заболевание тонкой кишки, нежели толстой</i>)
Б) Характеристика испражнений: <ul style="list-style-type: none">– Обильные и водянистые каловые массы (<i>кишечная гиперсекреция, обусловленная бактериальными токсинами, полипептидсекретирующими опухолями, приемом слабительных?</i>)– Обильные, пенистые или жирные испражнения со зловонным запахом (<i>нарушение полостного пищеварения и всасывания?</i>)– Наличие крови в кале или окрашенной кровью слизи (<i>воспалительное заболевание кишечника?, новообразование толстой кишки?, ишемический колит?, геморроидальное кровотечение?</i>)
В) Время возникновения диареи <ul style="list-style-type: none">– Диарея, возникающая ночью (<i>целиакия? диабетическая нейропатия?</i>)– Диарея, возникающая после завтрака, уменьшающаяся к концу дня (<i>функциональная этиология заболевания?</i>)– Диарея, развившаяся после возвращения из тропических стран (<i>амебиаз?, глистная инвазия?</i>)
Г) Периодичность отхождения стула <ul style="list-style-type: none">– Понос, чередующийся с запорами (<i>синдром раздраженного кишечника?</i>)– Водянистый стул, не прекращающийся при голодании – (<i>эндокринные заболевания?, новообразование?</i>)

Лихорадка – частый признак инфекционной диареи, но нередко появляется и при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), дивертикулите, злокачественных опухолях.

Снижение массы тела обычно сопровождает диарею при синдроме мальабсорбции, хронических воспалительных заболеваниях кишечника и колоректальном раке, но не характерно для СРК и функциональной диареи.

Гиперпигментация кожных покровов и снижение артериального давления дают основание трактовать имеющуюся диарею как проявление хронической надпочечниковой недостаточности.

Признаки системности поражения (артрит, узловатая эритема, иридоциклит, первичный склерозирующий холангит) облегчают выявление болезни Крона и язвенного колита.

Кратковременные эпизоды покраснения лица позволяют заподозрить у больного с диареей карциноидный синдром. Сочетание упорной диареи и с длительно нерубцующимися рецидивирующими гастродуоденальными язвами требует исключения синдрома Золлингер-Эллисона.

Многочисленные функциональные жалобы у пациента (головные боли, потливость, похолодание пальцев рук, дизурические расстройства, ощущение кома в горле, тревожное настроение), сопровождающие понос, больше свидетельствуют о синдроме раздраженного кишечника (СРК). Чем неадекватней тяжесть субъективных ощущений, испытываемых больным имеющимся у него объективным изменением, чем больше ипохондрическая озабоченность больного, тем убедительнее диагноз СРК.

Таблица 11. Клинические симптомы, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике причин хронической диареи

Лихорадка	Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), лимфома, амебиаз, псевдомембранозный колит, болезнь Уиппла
Уменьшение массы тела	Хронический панкреатит, новообразования, заболевания тонкой кишки с нарушением всасывания (целиакия)
Увеличение лимфоузлов	Лимфома, болезнь Уиппла
Анемия	Новообразования, заболевания с нарушением всасывания, ВЗК
Тахикардия, потливость	СРК, тиреотоксикоз, водно-солевые расстройства
Частые бактериальные или вирусные инфекции	Общий переменный иммунодефицит с узелковой лимфоидной гиперплазией слизистой оболочки тонкой кишки
Артралгии, артрит	ВЗК, болезнь Уиппла
Гиперемия лица	Злокачественный карциноид
Нейропатия	Диабетическая диарея, амилоидоз, болезнь Уиппла

При проведении диагностики и дифференциальной диагностики при синдроме хронической диареи большое значение имеют данные анамнеза и прежде всего выявление лекарственных средств, применяемых пациентом.

Очень многие лекарства могут вызвать диарею. Некоторые, наиболее употребительные из них, перечислены в табл. 12. Следует помнить, **прежде чем приступить к лабораторному обследованию больного всегда необходимо взвесить возможность связи диареи с приемом лекарственных препаратов, включающих рецептурные и безрецептурные лекарства, а также средства лечебного питания и растительного происхождения.**

Антибиотики занимают первое место среди лекарств, вызывающих диарею. Причиной антибиотикоассоциированной диареи (ААД) является подавление антибиотиками облигатной (индигенной) микрофлоры с последующим доминированием условно-патогенных и патогенных бактерий, которые оказались резистентными к действию применявшихся лекарств.

Помимо дисбиоза толстой кишки в патогенезе ААД могут иметь значение и другие побочные эффекты, присущие отдельным антибиотикам:

- Мотилиноподобное действие эритромицина;
- Неполная абсорбция цефалоперазона и его накопление в просвете кишки;
- Усиление пропульсивной активности кишечника при приеме амоксициллина;
- Непосредственное энтеротоксигенное действие неомицина, а также нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот с накоплением в кишечнике неконъюгированных желчных кислот, стимулирующих кишечную секрецию.

Чаще всего, ААД вызывают сульфаниламиды, препараты тетрациклинового и пенициллинового ряда. Необходимо дифференцировать понос в этом случае с серьезным и зачастую представляющим опасность для жизни псевдомембранозным колитом, который вызывается размножением патогенной *Clostridium difficile*. Чаще всего это заболевание наблюдается после употребления таких антибиотиков, как

клиндамицин, ампициллин и линкомицин, однако оно может быть связано и с любым другим антибиотиком.

Такие вещества, как сорбитол, маннитол, ксилит, лактулоза непосредственно могут вызывать осмотическую диарею.

Колхицин, хинидин, хинин, парааминосалициловая кислота способны повреждать энтероциты, вследствие чего развивается синдром мальабсорбции в сочетании с секреторной и осмотической диареей. Секреторную диарею вызывают также фуросемид, тиазиды, олсалазин, этанол.

Таблица 12. Лекарственные препараты, способные вызвать хроническую диарею

Препараты, часто вызывающие диарею	Сульфаниламиды Антибиотики Соли магния Хенодезоксихолевая кислота Слабительные из растительного сырья Прозерин Цитостатики
Препараты, иногда вызывающие диарею	Гипотензивные средства (например, блокаторы –адренергических рецепторов) Кислотопонижающие препараты (например, антагонисты H2 рецепторов, ингибиторы протонной помпы) Диуретики Противодиабетические средства (например, метформин, акарбоза) Противоревматические средства (например, НПВС, золото, 5-аминосалицилаты) Оральные контрацептивы Холестирамин

Опыт показывает, что в некоторых случаях расшифровке синдрома диареи помогает подробная **информация о режиме питания больного** (табл. 13). Пристрастие к пиву или кофе, чрезмерное употребление фруктов, острой пищи, пряных соусов, молока, овощей или грубой пищи может само по себе вызывать или усугублять диарею, обусловленную другими причинами. У некоторых лиц наблюдается идиосинкразия даже к незначительным количествам определенных продуктов. Выявление таких продуктов на ранней стадии диагностики и исключение их из

рациона поможет в последующем избежать проведения пациенту дополнительных исследований.

Иногда возникновение поносов является эквивалентом аллергических реакций на употребление пищевых продуктов (например, омаров, раков, земляники) при их индивидуальной непереносимости. При этом поносы нередко сочетаются с другими проявлениями аллергии (вазомоторный ринит, отек Квинке, крапивница).

Таблица 13. Продукты питания, наиболее часто вызывающие послабления стула

Лактоза	Молоко, мороженое, йогурт, плавленый сыр, шоколад.
Фруктоза (в количествах, превышающих всасывательную способность тонкой кишки)	Яблочный и грушевый соки, виноград, финики, орехи, инжир, безалкогольные напитки, особенно ароматизированные фруктовыми добавками
Сахароза (у небольшого количества людей с наследственной недостаточностью сахаразы)	Пищевой сахар
Трегалоза (у небольшого количества людей с наследственной недостаточностью трегалазы)	Грибы
Кофеин	Кофе, чай, напитки с колой, спиртные напитки
Грубая растительная клетчатка	Черный хлеб, отруби, овсяная, гречневая и ячневая крупы, сырые овощи и фрукты.
Соединительная ткань	Грубые сорта мяса, рыбы, птицы.

Следует учитывать, что есть определенные **группы населения, имеющие повышенный риск возникновения заболеваний, проявляющихся поносами**. Например, недавнее путешествие за границу предполагает диагноз диареи путешественника. Сведения о том, где проживает пациент – в сельской местности или городе, об источниках употребляемой воды, роде деятельности, сексуальной ориентации, жизненной ситуации к началу появления поносов, а также употребление алкоголя могут стать решающими для понимания причины заболевания.

Наличие возможной **вторичной выгоды в результате болезни** или предшествующие попытки сбросит вес, а также присутствие комплекса по поводу внешнего вида должны наводить на мысль о возможности злоупотребления слабительными средствами.

Среди родственников больного с хроническим поносом может отмечаться повышенная заболеваемость болезнью Крона, язвенным колитом, целиакией, синдромом раздраженного кишечника, поэтому при сборе анамнеза необходимо интересоваться и **семейной предрасположенностью к хроническим послаблениям стула**. Редкие диарейные заболевания типа семейного панкреатита, медуллярного рака щитовидной железы, или множественный эндокринный аденоматоз носят отчетливый наследственный характер (табл. 14).

Таблица 14. Вероятные причины диареи у пациентов с определенными эпидемиологическими признаками

Путешественники	Бактериальные инфекции (в основном, вызывают острую диарею путешественника) Вирусные инфекции (например, норовирус) Протозойные инфекции (например, амебиаз, лямблиоз)
Эпидемии (вспышки)	Бактериальные инфекции Вирусные инфекции (например, ротавирус) Протозойные инфекции (например, криптоспоридиоз) Эпидемическая идиопатическая диарея («диарея Брейнерда» ⁵)
Больные сахарный диабетом	Изменения кишечной моторики (повышение или понижение) Лекарственные препараты (особенно, акарбоза, метформин)
Пациенты со СПИД	Оппортунистические инфекции (например, криптоспоридиоз, цитомегаловирус, герпес) Побочные эффекты лекарственных препаратов Лимфома
Госпитализированные больные	Побочные эффекты лекарственных препаратов Колит, вызванный <i>Clostridium difficile</i> Зондовое питание Ишемия Каловый завал с ложной диареей
Злоупотребление алкоголем	Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы Прямое стимулирующее действие этанола на кишечную перистальтику

⁵ Болезнь названа в честь города Брейнерд, штат Миннесота, США, где был зафиксирован первый случай заболевания. С 1983 года зарегистрировано восемь вспышек диареи Брейнерда, шесть из них – в США. Причины заболевания неизвестны. Возможно, его вызывает использование некипяченого и непастеризованного молока.

Значение данных физикального обследования при дифференциальной диагностике хронической диареи

«Man sieht nur das, was man wei» – Человек видит только то, что знает.

Гете

Общее состояние пациента с диарей может варьировать от вполне нормального (цветущий вид у пациентов с функциональной диареей) до коллаптоидного с сухостью кожных покровов и снижением ее тургора (при тяжелой дегидратации при эндокринных опухлях). Тщательный осмотр больного нередко облегчает выявление первопричины поноса.

Объективными признаками синдрома тяжелой (длительной) хронической диареи могут быть: похудание; бледность, снижения тургора, сухость и шелушение кожи; наличие своеобразного дерматита лица (крыльев носа, носогубных складок, ушей, губ); изменение формы, поперечная исчерченность и повышенная ломкость ногтей; потускнение и поредение волос; разрыхление и кровоточивость десен; появление отеков на ногах и, реже, в области поясницы. Если пациент худеет, можно предположить синдром мальабсорбции, а также воспалительную или опухолевую этиологию диареи.

С течением времени у больных хронической диареей развивается полигиповитаминоз в связи с нарушением утилизации жирорастворимых (А, К, Е, D) и водорастворимых витаминов (В-комплекса, С, РР). Клинически гиповитаминоз проявляется геморрагическим синдромом (дефицит вит. К), ухудшением остроты зрения, особенно в ночное время, и гиперкератозом (дефицит вит. А), гиперпигментацией кожи, глосситом, жжением кончика языка (дефицит РР), остеопорозом (дефицит вит. D).

У пациентов с хронической диареей следует выяснить степень обезвоживания путем определения ортостатического изменения артериального давления и пульса, осмотра слизистой оболочки полости рта, оценке эластичности кожи. При

дегидратации тургор кожи понижен. Его оценивают, захватив кожу в складку. В норме она быстро расправляется, а при обезвоживании этот процесс замедлен⁶. При наличии признаков дегидратации диарея, скорее всего, носит секреторный характер (например, при эндокринных опухолях или неправильном приеме слабительных и мочегонных препаратов).

Характерные кожные изменения могут наблюдаться при мастоцитозе, глюкагономе, болезни Аддисона, амилоидозе, синдроме Дегоса и глютеновой болезни (табл. 15).

Таблица 15. Характерные изменения кожи при некоторых видах диарейного синдрома

Амилоидоз	Асимптомные, желтоватые узелково-нодулярные элементы преимущественно на лице, шее, груди, а также в полости рта, нередко сопровождающиеся макроглоссией. Склеродермоподобные пятнистые, бляшечные очаги
Болезнь Аддисона (бронзовая болезнь)	Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек золотисто-коричневого или грязно-коричневого, землистого оттенка. Более интенсивная окраска открытых участков кожи, зон естественной гиперпигментации (ареолы сосков, половые органы), естественных складок, кожи в местах давления и трения кожных рубцов и невусов. Кожа ладоней, подошв (за исключением складок), волосистой части головы не пигментируется.
Глюкагонома	Дерматит по типу некролитической миграционной эритемы: пятно → папула → везикула → эрозия → корка или чешуйки, после чего остается участок гиперпигментации. Очаги поражения находятся на разных стадиях развития, что придает коже пестрый вид. Преимущественная локализация дерматита: ноги (нижние конечности), паховая область, промежность, перианальная область, нижняя часть живота. Ангулярный хейлит.
Целиакия	Герпетиформный дерматит, развиваются везикулы в области локтей и ягодиц, сопровождаются выраженным зудом.
Мастоцитоз	Пятна и/или папулы коричневого цвета диаметром 3–8 мм, рассеянные на туловище. Высыпания возникают вспышками, чередующимися с ремиссиями. Отмечается симптом Унны: при механическом раздражении высыпаний они краснеют, превращаются в волдыри, что объясняется высвобождением из лаброцитов биологически активных веществ (гистамина, серотонина, брадикинина). Красный, иногда уртикарный дермографизм. Телеангиоэктазии на коже и слизистой оболочке полости.
Синдром Дегоса	рецидивирующие папулы розоватого цвета с исходом в атрофические белые рубцы (оспенноподобные рубчики)

⁶ Этот признак имеет меньшее значение при низкой эластичности кожи (например, у пожилых лиц).

Неоценимое значение в диагностике имеет **подробное исследование органов брюшной полости**. Терминальный отрезок тонкой кишки пальпируется у 75–80% здоровых людей. При вовлечении в патологический процесс он может быть при пальпации болезненным, спазмированным, реже растянутым, урчащим или уплотненным, бугристым, четко-образным. При поражении тонкой кишки пальпация в мезогастральной области может выявлять болезненность (симптом энтерита по В. П. Образцову), которая нередко более выражена слева и выше пупка на уровне XII грудного и I поясничного позвонков (зона Поргеса). Пальпация позволяет определить форму, величину и подвижность различных отделов толстой кишки. Громкое урчание в слепой кишке при ее ощупывании связано с заполнением кишки газом и жидким не всосавшимся содержимым. Выявление в животе объемного образования указывает на опухоль, болезнь Крона или дивертикулярный абсцесс.

Понос в сочетании с признаками гипотиреоза могут быть единственными симптомами, позволяющими заподозрить медуллярный рак щитовидной железы или тиреоидную аденому.

Правосторонние шумы в сердце, возможно, свидетельствуют о карциноидном синдроме. Признаки артрита часто отмечаются при ВЗК, болезни Уиппла, некоторых инфекционных заболеваниях кишечника (иерсиниоз).

Лимфаденопатия может предполагать наличие СПИДа или лимфомы.

Признаки болезни периферических сосудов с наличием или отсутствием сосудистого шума над брюшной стенкой могут свидетельствовать о заболевании мезентериальных сосудов.

И наконец, тщательное ректальное исследование может обнаружить сниженный тонус анального сфинктера, (что объясняет жалобы больного на частые императивные позывы на низ), перенаполнение прямой кишки калом, закупор-

ку ее опухоли, что вызывает ложный понос. Перианальные свищи или трещины у больного с диареей дают основание заподозрить болезнь Крона.

Следует обратить внимание на психический статус больных с хронической диареей: нередко у них возникает чувство беспокойства, тревоги, депрессия, хронический страх перед недержанием стула, поносами, метеоризмом. Часть больных сосредоточивает все свое внимание на расстройствах акта дефекации в ущерб другим интересам и обязанностям, требуя такого же внимания к своим ощущениям и переживаниям как от врача (что естественно), так и от окружающих.

Обязательные лабораторные и инструментальные исследования, выполняющиеся пациентам с хронической диареей на первом этапе обследования

Учитывая многообразие заболеваний, протекающих с синдромом хронической диареи как основным клиническим симптомом, для их диагностики и дифференциального диагноза применяются множество дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования (табл. 16).

Так, существенные изменения можно выявить при изучении *общеклинического анализа крови*. У данных пациентов необходимо выполнить полный анализ крови для выявления анемии, сгущения крови, а также изменения уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

Гипохромная железodefицитная анемия, обусловленная повторными кишечными кровотечениями, часто встречается при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, колоректальном раке. *Гиперхромная анемия* нередко сочетается с макроцитозом и возникает при нарушении всасывания витамина В-12 при патологии дистального отдела подвздошной кишки.

Лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка свидетельствуют о воспалительном происхождении диареи (например, язвенный колит или болезнь Крона).

Инфекционные поражения вирусной этиологии протекают с *лейкопенией*. *Эозинофилия* подтверждает аллергическое происхождение поноса, но может выявляться при паразитарных инвазиях и гельминтозах.

Для выявления признаков гиповолемии и снижения концентрации минеральных веществ следует определять концентрацию электролитов (кальция, калия, натрия, хлора), азота мочевины и уровня креатинина сыворотки крови.

Снижение количества белка в крови является важным признаком синдрома мальабсорбции, но бывает также следствием усиленной потери белка (при экссудативной энтеропатии). *Повышение уровня острофазовых белков* в крови характерно для болезни Крона и язвенного колита. Снижение уровня отдельных классов иммуноглобулинов наблюдается у больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом.

Большую роль в распознавании причин диареи играет *исследование кала*. Воспалительная природа диареи может быть подтверждена обнаружением при микроскопическом исследовании фекалий *нейтрофильных лейкоцитов* или определением довольно простым иммунологическим методом маркера нейтрофилов – *лактоферрина*. В некоторых исследованиях высказывается предположение, что вероятность роста патогенных микроорганизмов в копрокультуре при отсутствии лейкоцитов в кале невелика, этому этот относительно простой и недорогой тест может использоваться для скрининга образцов фекалий, в которых следует исследовать рост бактериальной культуры.

Кальпротектин – белок, продуцируемый нейтрофилами слизистой оболочки кишечника. Высокий уровень кальпротектина отражает активность и распространенность воспали-

ния в слизистой оболочке кишечника, а также может служить предиктором вероятного обострения заболевания у пациентов с болезнью Крона, язвенным колитом. Кальпротектин высоко стабилен в кале в течение нескольких дней. Чувствительность теста составляет 100%, специфичность – 97%. *Данный параметр можно использовать для различия функциональной и органической причин возникновения диарей.*

Таблица 16. Объем исследований, рекомендуемый для дифференциальной диагностики хронической диареи на первом этапе обследования

Перечень исследований	Лечебные учреждения	
	Поликлиника	Стационар
Анализ крови: Общеклинический, белки и белковые фракции, глюкоза, липиды и липопротеиды, калий, натрий, хлор, С-реактивный белок Иммуноглобулины сыворотки крови	+	+ +
Общеклиническое исследование мочи	+	+
Анализ кала: Общеклинический (+ лактоферрин) На яйца глистов и простейшие Посев на выявление патогенной микробной флоры Кальпротектин	+ + + +	+ + + +
Ректороманоскопия	+	+
Колонофиброскопия С биопсией слизистой оболочки из терминального отдела подвздошной кишки	+ – (+)	+ +
Дуоденоскопия С биопсией слизистой оболочки из дистального отдела двенадцатиперстной кишки	+ – (+)	+ +

Исследование на яйца глист и паразитирующие микроорганизмы имеет различную практическую значимость в зависимости от исходной вероятности данных инфекций. Иммуносорбентный тест ELISA на лямблиоз и серологическое исследование на амебиаз являются более точными исследованиями, позволяющими выявить конкретные болезнетворные возбудители. У пациентов, в предшествующие 3 месяца получавших лечение антибиотиками, и у больных диареей, возникшей в период их пребывания в стационаре, следует исследовать кал на токсин *Clostridium difficile*.

При выполнении микробиологического исследования фекалий необходимо использовать, по возможности, селективные методы бактериологического исследования (определение токсина в испражнениях, иммуноферментный анализ, латексная агглютинация, полимеразная цепная реакция, электронная микроскопия фекалий для выявления вирусов и т.д.).

Обязательным методом обследования больного с хроническим поносом является *сигмоскопия или колонофиброскопия*. Колоноскопия является наилучшим методом обследования в следующих случаях: при длительной водянистой диарее (для исключения микроскопического колита), если в стуле есть примесь крови, у пациентов старше 40 лет с впервые возникшим хроническим поносом. Для пациентов со СПИД также предпочтительным является использование колоноскопии, поскольку значительные изменения и характерные для них лимфомы могут обнаруживаться только в восходящей ободочной кишке.

Слизистая оболочка толстой кишки у больного с хронической диареей должна быть осмотрена на предмет изъязвленности, ранимости, кровоточивости, наличия полипов и опухолей. Язвенный колит проявляется диффузными воспалительными изменениями. При болезни *Крона* часто можно увидеть язвы афтозного типа. Пигментация в виде крокодиловой кожи, вызванная меланозом, указывает на то, что в последнее время пациент принимал слабительные типа антрагликозидов. Для псевдомембранозного колита характерны толстые, прочные, бледно-желтые мембраны. Однако в 70% случаев их можно увидеть только при эндоскопическом исследовании ободочной кишки.

Алгоритмы диагностики при хронической диарее на втором этапе обследования

В большинстве случаев для поиска причин диареи вполне достаточно данных анамнеза, объективного осмотра больно-

го, сигмоскопии и/или колоноскопии. Однако если причину диареи не удастся обнаружить этими методами и не предполагается никакого конкретного диагноза, целесообразным является *исследование электролитов кала и копрограммы, позволяющие отнести диарею к какому-либо патогенетическому варианту и таким образом ограничить число параметров, учитываемых при дифференциальной диагностике.*

Анализ кала можно проводить с использованием случайно выбранного образца или планового суточного сбора фекалий (это дополнительно позволяет определить точное количество выделенного кала). Параметры, подлежащие измерению, включают: определение концентрации Na^+ и K^+ в стуле, осмоляльность стула, показатель рН фекалий (табл. 17), анализ кала на скрытую кровь и измерение лейкоцитов (или фекального лактоферрина), содержание жира в стуле.

Таблица 17. Основные отличия осмотической и секреторной диареи (по Kelly в модификации Г. Е. Ройтберг)

Признак	Секреторная диарея	Осмотическая диарея
Эффективность голодания	Чаще диарея сохраняется	Диарея прекращается
рН фекалий	норма	Часто снижен
Осмоляльность фекалий мОсм/кг H_2O	290	330
Концентрация Na^+ (ммоль/л)	100	30
Концентрация K^+ (ммоль/л)	40	30
Удвоенная сумма концентрации электролитов: $2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+]$	280	120
Осмотическая разница	$290-280=10$	$330-120=210$

Поскольку определение осмоляльности кала, концентрации электролитов и величины осмотической разницы доступно далеко не всем медицинским учреждениям, на практике для разграничения типов диарей приходится ориентироваться на результаты более легко выполнимого *теста с 48–72 часовым голоданием*. По понятным причинам эффективность голодания будет положительной во многих случаях осмотической диареи, связанной с нарушениями полостного и мембранного пищеварения и всасывания. В противоположность

этому чисто «секреторная» диарея после 2–3 дневного голодания обычно сохраняется, хотя и усиливается после приема пищи, поскольку выброс жидкости и электролитов в ответ на пищевой раздражитель суммируется с усиленной эндогенной секрецией.

Уровень рН фекальной воды может предоставить полезные сведения о наличии синдрома мальабсорбции углеводов. Когда углеводы достигают бактерий толстой кишки, они ферментируются с образованием КЦЖК, большая часть которых всасывается. Однако в результате ферментации уровень рН понижается (<6), и, таким образом, выявление кислой реакции стула является косвенным показателем избыточной углеводной ферментации в толстой кишке вследствие недостаточного их гидролиза в тонкой кишке. Усиление процессов бактериального разложения белков при нарушении их всасывания сопровождается образованием аммиака, придающего каловым массам щелочную реакцию. В норме при обычном смешанном питании кал имеет нейтральную или слабощелочную реакцию.

Определение количества выводимого жира с использованием либо количественного измерения (после собирания кала в течение 72 часов на фоне диеты, включающей 100 г жиров ежедневно), либо качественной оценки путем окрашивания судановыми красителями (нейтральный жир при окраске Суданом III имеет оранжево-красный цвет) может дать важную информацию. В норме до 90–98% поступившего с пищей жира полностью усваивается. Поэтому в кале отсутствуют нейтральный жир и жирные кислоты. Наличие стеатореи (выделение с калом более 7 г жира ежедневно) предполагает нарушение абсорбции или гидролиза жиров. Наиболее важными причинами появления в кале большого количества нейтрального жира являются:

- 1) недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы,

- 2) недостаточность поступления в кишечник желчи (нарушение процесса эмульгирования жиров в тонкой кишке),
- 3) нарушение всасывания жирных кислот в кишечнике и ускоренное продвижение пищевого химуса.

По завершении этого этапа исследования обычно несложно определить преобладающий патогенетический подтип хронической диареи: секреторная или осмотическая, воспалительная или стеаторея. В последующем проводится направленное обследование с целью выяснения причины поноса (табл. 18).

Таблица 18. Диагностические методы исследования, используемые для дифференциальной диагностики хронической диареи

Методы исследования	Нозологические формы
Эндоскопические исследования Рентгенологические исследования, КТ, МРТ	Болезнь Крона, язвенный колит, опухоли, пострезекционная энтеропатия, туберкулез, радиационная энтеропатия, идиопатический негранулематозный еюноилеит, болезнь Уиппла, энтеропатия, ассоциированная с артериовенозными мальформациями.
Гистологическое исследование слизистой оболочки	Целиакия, рефрактерная спру, коллагеновая спру, микроскопический колит, болезнь Уиппла, гипогаммаглобулинемическая спру, эозинофильный гастроэнтерит, энтеропатия, ассоциированная с Т-клеточной лимфомой.
Бактериологические исследования	Инфекционный гастроэнтерит Антибиотико-ассоциированная энтеропатия, иерсиниозный илеит
Иммунологические исследования	Гипогаммаглобулинемическая спру, целиакия, аутоиммунная энтеропатия, иерсиниозный илеит, аллергическая энтеропатия
Ультразвуковая доплерография	Ишемический колит

Алгоритм диагностики при хронической секреторной диарее

При секреторной диарее проводится дифференциальная диагностика среди широкого спектра заболеваний, общей чертой которых является нарушение всасывания воды и солей. В основе могут лежать несколько механизмов: воздействие бактериальных токсинов, нарушение невралной регуляции, циркулирующие нейротрансмиттеры, очаговое высвобождение иммунных медиаторов или врожденные нарушения механизма транспорта протеинов (табл. 19).

Таблица 19. Алгоритм обследования при хронической диарее преимущественно секреторного типа

Исключить хроническую инфекцию	Бактериальные патогены: («стандартные»: <i>Aeromonas</i> , <i>Pleisiomonas</i>) Другие патогены: «стандартные» яйца + патогенны кокцидии, микроспоридии, антиген лимблии. Посев из аспирата тонкокишечного содержимого для выявления избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке
Исключить органическое заболевание	Рентгенограммы тонкого кишечника (структурные изменения: фистулы, стриктуры, укорочение кишки) Сигмоскопия или колоноскопия с биопсией (исключение микроскопического колита, ВЗК, опухоли) КТ-сканирование брюшной полости (исключение органических заболеваний кишечника, опухоли поджелудочной железы) Беспроводная капсульная энтероскопия
Исключить нейроэндокринные опухоли	Пептиды плазмы (гастрин, кальцитонин, VIP, соматостатин) Моча (5-ГИУК, метанефрин, гистамин) Другие исследования (ТТГ, стимуляция АКТГ, электрофорез белков сыворотки, иммуноглобулины).

Попытка применения энтеросорбентов (Мукофальк®) для выявления желчной диареи

Роль энтеротоксических бактерий в развитии хронической секреторной диареи многими врачами не принимается в расчет, так как большая часть бактериальных патогенов выводится из организма спонтанно в течение 4 недель. Тем не менее некоторые микроорганизмы, такие как *Aeromonas* и *Pleisiomonas*, могут вызывать хроническую секреторную диарею. Для обнаружения кокцидии и микроспоридии в стуле могут потребоваться специальные

методы, например электронная микроскопия биоптатов тонкого кишечника, окрашенных специальными красителями. Количественное изучение культуры, полученной из аспирата тонкокишечного содержимого, может использоваться для выявления избыточного роста микрофлоры в тонкой кишке.

Органические заболевания, такие как синдром укороченной тонкой кишки или фистула, ВЗК, опухоли, включая лимфомы, должны изучаться с помощью рентгенологических и эндоскопических методов. Рентгенограммы тонкого кишечника остаются значимым методом для определения структурных изменений. Компьютерная томография представляет ценность в выявлении не только заболеваний кишечника, но также, например, для обнаружения опухолей поджелудочной железы. Визуализация слизистой оболочки при сигмоскопии и колоноскопии незаменима при диагностике ВЗК и опухолей и позволяет проводить прицельную биопсию. Важно подчеркнуть, что всем пациентам с хронической секреторной диареей необходимо проводить биопсию слизистой оболочки толстой кишки, даже если слизистая оболочка выглядит неизменной, так как это позволит исключить микроскопический колит – частую причину поноса.

Клинический пример

Женщина 60 лет обратилась с жалобами на частый стул с выделением водянистых испражнений. Последние 3 месяца консистенция кала варьирует от «прозрачной воды» до типа «молочного коктейля». Примесей крови или слизи в кале никогда не отмечала. Испражнения хорошо смываются со стенок унитаза. Позывы на дефекацию (от 3 до 6 раз в сутки) носят urgentный характер и возникают, в основном, в первой половине дня (после завтрака и обеда); в анамнезе несколько эпизодов недержания кала. Болей в животе нет, позывы на стул ночью не возникают. После приема лоперамида отмечает улучшение.

Начало заболевания не было острым, разжижение фекалий и увеличение частоты дефекаций отмечала постепенно. Масса тела за все время болезни оставалась стабильной, пациентка оценивает свое общее состояние как «хорошее». Ранее по поводу хронической диареи не обследовалась. Периодически (последние 2,5–3 года, примерно по 7–15 дней каждые полгода) принимает НПВП по поводу рецидивирующих артралгий.

При физикальном осмотре: нормостенического телосложения, ИМТ 26,7 (рост 165 см, вес 72,6 кг), Кожные поражения не выявлены, слизистые оболочки хорошо увлажнены, признаков гиповитаминоза и желтухи нет. Суставы не деформированы, безболезненные, с сохраненным объемом движений. Температура тела нормальная, пульс 76 в мин., ритмичный, АД 145/85 мм рт. ст. Живот мягкий, печень и селезенка не увеличены, опухолевые образования при пальпации живота не обнаружены. При пальцевом исследовании прямой кишки выявлены понижение тонуса анального сфинктера, адекватное усилие сжатия, отсутствие кала в своде прямой кишки.

При первичном лабораторном исследовании показатели общего анализа крови в норме. При биохимическом исследовании крови азот мочевины – 1,8 ммоль/л (N), креатинин – 80 мкмоль/л (N), Калий – 3,0 ммоль/л (N 3,5–5,0), Натрий – 130 ммоль/л (N 135–145), альбумин – 3,5 г/дл. Пробы печени в норме. Гормоны щитовидной железы в норме.

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

Копрограмма: реакция – слабоосновная; мышечные волокна, соединительная ткань, нейтральный жир, жирные кислоты, крахмал, перевариваемая клетчатка – отсутствуют; мыла – в небольшом количестве; лейкоциты 1–3 в поле зрения.

В описанном случае наиболее вероятной причиной хронической диареи секреторного типа у женщины в возрасте старше 50 лет, при отсутствии потери массы тела является микроскопический колит (лимфоцитарный или коллагено-

зный) по сравнению с другими конкурирующими диагнозами. Следовательно, наиболее целесообразно в плане обследования провести колоноскопию с пошаговой биопсией из внешне неизменной слизистой оболочки ободочной кишки (минимум из 3 отделов: восходящей, поперечно-ободочной и нисходящей), которая, скорее всего, подтвердит диагноз. Исследование стула на наличие яиц и паразитов, токсины *C. difficile*, антигены *Giardia*, биопсия слизистой тонкой кишки и биопсия жировой ткани являются диагностическими тестами для менее вероятных диагнозов, таких как псевдомембранозный колит (диарея экссудативного типа) лямблиоз (продолжительное течение болезни), глютеновая болезнь (маловероятное заболевание в данном возрасте) и амилоидоз (редкое заболевание) соответственно.

В случае подтверждения диагноза микроскопического колита следует назначить будесонид (Буденофальк). Буденофальк® является единственным препаратом, имеющим уровень доказательной базы А1 для лечения микроскопического колита. Клинический эффект от применения будесонида развивается быстро, к 10 дню терапии у большинства больных нормализуется частота стула. Вся доза Буденофалька при микроскопическом колите принимается однократно. Стартовая доза 9 мг утром. Срок лечения – 2 месяца. По достижении клинического эффекта можно снизить дозу до 3–6 мг в сутки. Ряду больных может потребоваться длительная поддерживающая терапия 3–6 мг в сутки для профилактики рецидива.

Хотя при обследовании пациентов с хронической секреторной диареей гастроэнтерологи и терапевты учитывают возможность наличия у пациента нейроэндокринной опухоли, вырабатывающей секретогонные полипептидные гормоны, вероятность наличия такой опухоли крайне мала. Показатели распространенности варьируют от 1 на 1000 до 1 на 10000 пациентов с хронической диареей.

В плазме пациента с подозрением на нейроэндокринный генез диареи определяются содержание ВИП (эндокринная или «панкреатическая» холера), гастрина (синдром Золлингер-Эллисона), кальцитонина (медуллярный рак щитовидной железы), гистамина (мастоцитоз). С целью исключения карциноидного синдрома в моче измеряется уровень 5-гидроксиллиндолуксусной кислоты. Для обнаружения полипептид-секретирующей опухоли целесообразно использовать также и другие методы: ультразвуковое и компьютер-томографическое обследование, ангиографию, лимфографию. При поиске причин обильной водянистой диареи могут оказаться полезными практические наблюдения, например, при синдроме Золлингер-Эллисона диарея прекращается при назначении высоких доз ингибиторов протонной помпы, при карциноидном синдроме объем каловых масс уменьшается на фоне инфузий соматостатина.

Одним из спорных вопросов является значимость мальабсорбции желчной кислоты как одного из механизмов секреторной диареи при отсутствии явного поражения подвздошной кишки или ее резекции. Эффективность энтеросорбентов и секвестрантов желчных кислот у таких пациентов оценивается в разных исследованиях не однозначно. Тем не менее считается целесообразным эмпирическое назначение пациентам с хронической секреторной диареей неясного происхождения смол или энтеросорбентов.

Клинический пример

Женщина 38 лет страдает хронической диареей в течение 1,5 лет. Послабления стула начались вскоре после холецистэктомии по поводу калькулезного холецистита. Понос беспокоит в ранние утренние часы, как правило, 3–4 дефекации каждое утро (до завтрака и после приема пищи), консистенция испражнений от водянистых до полуоформленных, фекальные массы не жирные, без примесей крови и слизи. Послабления стула не сопровождаются болями в животе.

Масса тела стабильная. Пациентке выполнены гастро-скопия с биопсией из нисходящего отдела двенадцатипер-стной кишки, колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки, не выявившие патологических изменений. По данным УЗИ органов брюшной полости также не обнаружено патологии. Общеклинический и биохимиче-ский анализы крови в норме. При исследовании копрограммы обращает внимание повышение уровня билирубина и стер-кобилина. Пациентке проводилось лечение лоперамидом (имодиум – 2 мг 3 раза в сутки), гиосцина бутилбромидом (бускопан – 10 мг 3 раза в сутки), ферментными препара-тами (креон 10 000 ЕД на каждый прием пищи), которое было малоэффективным.

Развитие диареи у данной пациентки связано, по-видимому, с тем, что в течение ночного голодания желчные кислоты, которые обычно находятся в желчном пузыре, поступают в просвет тонкой кишки, откуда они под воздействием мигри-рующего моторного комплекса перемещаются в толстую кишку. Ввиду того, что вместе с желчными кислотами в обо-дочную кишку в ночное время поступает лишь относительно небольшое количество жидкости, концентрация желчных кислот в толстой кишке может превысить предельную для развития диареи величину и, таким образом, вызывать сла-бительный эффект. Утренняя диарея и отсутствие отве-та на медикаменты, принимаемые в течение дня, являются характерными для описанного состояния.

Теоретически для подтверждения мальабсорбции желчных кислот пациентке следует провести тест с мечеными желчными кислотами. В условиях практики наиболее веро-ятым информативным тестом для определения значи-мости мальабсорбции желчных кислот в развитии диареи после холецистэктомии является эмпирическое назначение энтеросорбентов (Мукофальк® 2–3 пакетика перед сном)

Алгоритм обследования при подозрении на осмолярный генез диареи

Осмотическая диарея требует не столь обширного дифференциального диагноза, как секреторная диарея. Если в каловой воде концентрация электролитов низкая (и, следовательно, большой осмотический промежуток), это указывает на то, что какой-то неэлектролит удерживает воду в просвете кишки. Чаще всего такими неэлектролитами являются углеводы или магний (табл. 18).

Избыточное употребление магния может быть преднамеренным (скрытое употребление слабительных) или непреднамеренным (через терапевтическое применение магнийсодержащих антацидов или минеральных добавок).

Мальабсорбция углеводов развивается при различных обстоятельствах. Обычно ее причиной является употребление плохо абсорбируемых углеводов, например, лактозы, пациентами с лактазной недостаточностью. К другим распространенным причинам относится употребление плохо абсорбируемых сахарных спиртов (таких как сорбитол, маннитол, используемых в качестве искусственных подсластителей) или избыточное употребление плохо всасывающихся сахаров, таких как фруктоза. Прием ингибитора абсорбции углеводов – акарбозы является причиной осмотической диареи у больных сахарным диабетом. Поскольку углеводы, поступающие в толстую кишку, активно ферментируются кишечными бактериями с образованием органических кислот, реакция кала становится кислой (обычно менее 6).

Таким образом, измерение pH стула и получение подробных данных о режиме питания и приеме лекарственных препаратов позволяет расшифровать происхождение осмотической диареи (табл. 20).

Таблица 20. Алгоритм обследования при хронической осмотической диарее

Анализ стула	Патогенез диареи	Подтверждающие признаки
Низкий уровень рН	Мальабсорбция углеводов	Прекращение диареи при исключении углеводов из рациона Водородный дыхательный тест до и после соблюдения ограничительной диеты
Высокий уровень рН	Повышение концентрации ионов Mg в просвете кишки	Непреднамеренное употребление Чрезмерное употребление слабительных
Нейтральный жир в кале	Мальабсорбция жиров	Прекращение диареи при исключении животных жиров из рациона Уменьшение диареи после приема ферментных препаратов с высоким содержанием липазы

Алгоритм обследования при хронической стеаторее

Наличие стеатореи подразумевает нарушение эмульгирования, гидролиза и всасывания жиров.

Стеаторея определяется как избыточное выделение жира с фекалиями. Наличие жира в кале оценивается качественно (окраска суданом) или количественно. Количественное определение содержания жира в кале – наиболее адекватный метод диагностики стеатореи. Назначается трехдневная диета, включающая 100 г жиров ежедневно. В течение 72 часов собирается весь кал. Содержание жира оценивается в граммах на 100 г массы кала за 24 часа. В норме это значение не превышает 6 г/сутки.

Основными причинами возникновения стеатореи являются заболевания слизистой оболочки тонкой кишки (например, целиакия), экзокринная недостаточность поджелудочной железы (например, хронический панкреатит) и недостаток желчи (например, первичный билиарный цирроз).

Стеаторея, связанная с поражением слизистой оболочки тонкой кишки, сопровождается одновременно и нарушением всасывания электролитов и жидкости, поэтому жир разбавляется избыточной водой, оставшейся в кишечнике. Кроме того, при заболеваниях кишечника не нарушаются процессы внутриполостного гидролиза жира панкреатической липазой, в результате чего образуются жирные кислоты, которые могут препятствовать всасыванию воды в толстой кишке. Поэтому стеаторея энтерального происхождения обычно невелика (концентрация жира в кале от 6,5 до 8,5 г/100 г).

Напротив, при панкреатической и билиарной диарее абсорбция жидкости и электролитов обычно не нарушается, поэтому невсосавшийся жир распределяется в меньшем объеме

стула. Концентрация жира в кале более 9,5 г/100 г убедительно свидетельствует о панкреатическом или билиарном происхождении диареи.

Диарея со стеатореей, прекращающаяся при голодании, указывает на ее связь с нарушением полостного гидролиза при заболеваниях поджелудочной железы. Для подтверждения связи диареи с хронической недостаточностью поджелудочной железы достаточно обнаружения признаков кальцификации железы по данным УЗИ, КТ или РПХГ. Наилучшим клиническим тестом для определения недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы может быть эмпирическое назначение ферментов поджелудочной железы. При этом следует использовать высокие дозы ферментов, а для оценки лечебного действия определять экскрецию жира с фекалиями (табл. 21).

Таблица 21. Алгоритм обследования при хроническом поносе со стеатореей

Стеаторея < 9 г в сутки	Стеаторея > 9,5 г в сутки
Исключение органического заболевания тонкой кишки: <ul style="list-style-type: none">– Рентгенография тонкого кишечника– ЭГДС с биопсией и аспират из тонкой кишки для количественного посева– Капсульная эндоскопия– КТ – сканирование брюшной полости	Исключение экзокринной недостаточности поджелудочной железы: <ul style="list-style-type: none">– УЗИ и КТ органов брюшной полости– Активность энзимов в кале (химотрипсин, панкреатическая эластаза)– Уменьшение (прекращение) поноса при назначении ферментов с высоким содержанием липазы

Посредством беспроводной капсульной эндоскопии возможна визуализация областей кишечника, недоступных для стандартной фиброэнтроскопии, но невозможность проведения биопсии является ограничением для ее проведения. Компьютерная томография органов брюшной полости может быть использована как завершающий этап изучения структурных изменений в печени, поджелудочной железе, лимфатических сосудах брюшной полости.

Если у пациента с диареей и стеатореей нет явных признаков заболевания поджелудочной железы, можно предположить целиакию. Ведущую роль в дифференциальной диагностике

глютеночувствительной целиакии с энтеропатиями, не связанными с целиакией (вызываемые бактериями, вирусами, грибами и паразитами, лекарствами, например, НПВП или антибиотиками) играет биопсия слизистой оболочки тонкой кишки, выполненная при глубокой энтероскопии. Дело в том, что атрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, сходные и целиакией, могут наблюдаться и при других состояниях. Например, похожая атрофия слизистой оболочки проксимального отдела двенадцатиперстной кишки отмечается у некоторых больных с кислотозависимыми заболеваниями под влиянием пептического фактора. Дифференциальной диагностике в этих случаях помогают отрицательные результаты иммунологических исследований (табл. 22).

Таблица 22. Основные серологические исследования при целиакии

Антитела к деамидированным пептидам глиадина, IgG, IgA
Антитела к ретикулину IgA и IgG
Антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе
Антитела класса IgG к тканевой трансглутаминазе
Антитела к эндомизию, IgA

Атрофию ворсинок, напоминающую таковую при глютенной целиакии, можно также увидеть у больных с общим вариабельным иммунодефицитом. Афты слизистой оболочки тонкой кишки также не являются специфическими для гранулематозного илеита Крона, подобные изменения можно обнаружить и у больных НПВП – ассоциированной энтеропатией.

Одновременно с биопсией тонкой кишки следует взять кишечный сок для культурального исследования и выявления избыточного роста микрофлоры.

Клинический пример

Мужчина 40 лет поступил для обследования и коррекции терапии инсулинозависимого сахарного диабета. Диабет диагностирован в 12-летнем возрасте. Последние 3 года диабет осложнился периферической невропатией, с этого

же времени страдает хронической диареей. Испражнения кашицеобразные в обильном количестве, плохо смывающиеся со стенок унитаза, с частыми эпизодами недержания кала. Количество дефекаций от 4 до 6 раз в сутки после каждого приема пищи. Потеря в весе 18 кг (с 75 кг до 57 кг за 3 года).

Реакция кала – слабоосновная. При микроскопическом исследовании кала – выявлен нейтральный жир. 48 часовой тест экскреции жира с калом: 24 г/24 часа.

Диарея является частым проявлением диабетической невропатии при продолжительном инсулинозависимом диабете. При обследовании таких пациентов ключевым фактором является дифференциация пациентов со стеатореей и без таковой.

Чрезмерное развитие микрофлоры в тонкой кишке, экзокринная недостаточность поджелудочной железы и глютенная болезнь наблюдаются у больных с диабетом намного чаще, чем в общей популяции.

Причинами развития осмотической диареи при диабете без стеатореи может быть чрезмерный прием сорбитола – пищевого подсластителя, используемого во многих диабетических продуктах. Пациенты с диабетом без стеатореи могут иметь и секреторную диарею, которая, по-видимому, обусловлена уменьшением количества поступающего в энтероциты адреналина, вероятно вследствие диабетической невропатии.

У данного пациента стеаторея присутствует, следовательно, наиболее вероятными причинами диареи являются чрезмерное развитие микрофлоры в тонкой кишке, глютенная болезнь и экзокринная недостаточность поджелудочной железы. По-видимому, недержание кала у пациента обусловлено диабетической вегетативной невропатией. Недержание кала является не просто проявлением «тяжелой» диареи, но также свидетельствует о проблеме в нервно-мышечном аппарате, отвечающем за удержание кала.

Пациенту необходимо выполнить эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией (целиакия), дыхательный (СИБР) и эластазный (внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы) тесты. Препаратами выбора являются ферменты с содержанием липазы до 40000 ЕД на основные приемы пищи, Мукофальк – 2–4 пакетика в сутки и Закофальк – 1 капсула 3 раза в сутки.

Роль кишечного дисбиоза в развитии синдрома хронической диареи

Многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое состояние.

И. И. Мечников

В процессе филогенетического развития человека сформировалась сложная микроэкологическая система, поддерживающая динамическое взаимовыгодное равновесие между физиологическим статусом макроорганизма (хозяина) и микробными популяциями его заселяющими. *Качественные и количественные изменения соотношений бактериальных представителей кишечной микрофлоры, возникающие в результате воздействий на макро- и микроорганизмы различных факторов экзогенного и эндогенного характера, могут сопровождаться клиническими проявлениями и обозначаются терминами: дисбактериоз и синдром избыточного бактериального роста.*

Основные механизмы развития диареи при синдроме избыточного бактериального роста и дисбактериозе толстой кишки

Синдром избыточного бактериального роста (в англоязычной литературе- bacterial overgrowth syndrome) – клинико-лабораторный синдром, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной или орофарингиальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей.

Увеличение общего числа микроорганизмов в тонкой кишке, изменение бактериального спектра со сдвигом в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов приводит к преждевременной деконъюгации желчных кислот (секреторный механизм диареи – секреция электролитов и воды

за счет активации аденилатциклазы в клетках крипт) и повреждению щеточной каймы энтероцитов с нарушением всасывания. Дефицит желчных кислот способствует развитию *стеатореи*. Микробы разрушают и инактивируют пищеварительные ферменты (в первую очередь за счет снижения внутрикишечного pH и разведения химуса), приводя к нарушению переваривания химуса (*гиперосмолярный механизм диареи*). В условиях нарушенного полостного пищеварения нутриенты подвергаются гнилостному разложению и брожению, что, наряду с гиперосмолярностью химуса, усугубляет снижение всасывание воды и электролитов. Одновременно наблюдается повышенное газообразование и торможение рассасывания газов, возникающее вследствие воспаления и нарушения микроциркуляции. Это ведет к развитию выраженного метеоризма. *Метеоризм* может быть причиной дистензионных болей (ноющая боль в нижней половине живота, пупочной области, уменьшающаяся после отхождения газов или после дефекации). При длительной персистенции нетипичной флоры в тонкой кишке развиваются *симптомы мальабсорбции* белка и жира, гиповитаминоза А, D, Е, К, В₁₂, нарушение в обмене холестерина, снижение массы тела. В далеко зашедших случаях у пациентов могут появиться периферические отеки (трофологическая недостаточность по типу квашиоркора).

Клинический пример

Женщина 73 лет жалуется на частый жидкий стул, чрезмерное вздутие живота и снижение массы тела на 9 кг в течение последних 6 месяцев. Понос в основном возникает после еды, но и иногда и ночью, частота дефекаций от 3 до 6 раз в сутки. Каловые массы обычно кашицеобразной или жидкой консистенции, крайне неприятного запаха, иногда плохо смываются со стенок унитаза. Длительное время беспокоят отрыжки воздухом и ощущение горечи в ротовой полости преимущественно в утренние часы.

20 лет назад ей выполнена хирургическая операция: антрэктомия с ваготомией по поводу кровоточащей язвы в препилорическом отделе желудка. 8 лет назад – холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни.

Данные физикального осмотра: нормостенического телосложения, пониженного питания, вес 45 кг (ИМТ = 15,1), АД 125/80 мм рт. ст., пульс 72 уд. в мин. Дыхание везикулярное, тоны сердца слегка приглушены, шумов нет. Живот вздут, перкуторный звук-тимпанический, кишечные перистальтические шумы усилены. Печень и селезенка не увеличены. Тонус анального сфинктера снижен, сжимание слабое.

Результаты лабораторных исследований: гемоглобин – 11,5 г/л, гематокрит – 35%, эритроциты – $3,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $5,5 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена СОЭ 15 мм/час, общий белок 5,0 г/дл, альбумин 2,9 г/дл, уровень электролитов сыворотки крови в пределах нормы, АСТ – 40 МЕ/л, АЛТ – 25 МЕ/л, ГГТП – 30 МЕ/л, билирубин – 16,8 мкмоль/л, прямой билирубин – 3,1 мкмоль/л, непрямого билирубин – 13,7 мкмоль/л, амилаза – 56 МЕ/л, железо 16,6 мкмоль/л. Копрограмма: каловые массы коричневого цвета, тест на наличие скрытой крови – отрицательный, рН кала – слабоосновная. В кале определяются в небольшом количестве: мышечные волокна, соединительная ткань, нейтральный жир, жирные кислоты. Панкреатическая эластаза в кале – 250 мкг/г кала.

Результаты УЗИ органов брюшной полости: печень нормальных размеров, эхогенность диффузно повышена, ширина холедоха 7 мм, размеры поджелудочной железы в норме, эхогенность в пределах возрастной нормы.

На основании приведенных данных можно предположить, что наиболее вероятной причиной диареи у данной пациентки является чрезмерное развитие микрофлоры в тонкой кишке (СИБР). Факторами, предрасполагающими к СИБР, в данном случае являются: пожилой возраст, проведенная ранее частичная гастрэктомия, относитель-

ная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

У пожилых пациентов с хронической диареей при наличии факторов риска (операции на органах желудочно-кишечного тракта, дивертикулы тонкого кишечника, применение ингибиторов протонной помпы и др.) следует подозревать СИБР до тех пор, пока данное состояние не исключено. В плане лечения целесообразно назначить кишечные антисептики (например, фуразолидон или метронидазол в течение 5–7 дней), Мукофальк по 1 пакетику 3 раза в течение месяца с последующим длительным приемом по 1 пакетику и ферментные препараты (Креон 25 000 ЕД на основные приемы пищи и Креон 10 000 ЕД на перекусы).

Дисбактериоз кишечника – это клиничко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, и характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры толстой кишки, а также транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, сопровождающиеся у части пациентов клиническими симптомами.

Местные (кишечные) симптомы и синдромы: диарея, метеоризм, боли в животе, наличие воспаления и эрозий в слизистой оболочке. Системные нарушения обусловлены транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма. Микробная транслокация является первичным механизмом возникновения локальных (лимфаденит, мезаденит, пиелонефрит, вагинит) или генерализованных инфекционных осложнений. Микробная контаминация билиарной системы инициирует дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта, холецистит, желчнокаменную болезнь. Органом-мишенью при прорыве кишечного барьера выступает печень (неалкогольный стеатоз, стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутрипеченочный холестаз).

В результате снижения физиологических функций индигенной флоры толстой кишки и селективного размножения клонов условно-патогенных бактерий, синтезирующих факторы патогенности (адгезины, цито – и энтеротоксины и др.), происходит повреждение микробно-тканевого комплекса с одновременным угнетением физиологической регенерации колоноцитов и повреждением межклеточных мембран (*экссудативный механизм диареи*), нарушаются процессы ферментации и усвоения питательных веществ с избыточным накоплением индола, скатола, сероводорода (*гиперосмолярный механизм диареи*), расстраивается энтерогапатическая циркуляция желчных кислот (*стимуляция толстокишечной секреции воды и электролитов и химическое повреждение слизистой оболочки неабсорбированными в тонкой кишке желчными кислотами с длинной углеродной цепью*) (табл. 23).

В развитии диареи важную роль играет нарушение индигенной микрофлорой синтеза КЦЖК и, в первую очередь, продукции масляной кислоты. Кроме своей функции первостепенного поставщика энергии и модулятора метаболизма для нормальных колоноцитов, бутират является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов, снижает секрецию провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , оксид азота, γ -интерферрон, ИЛ-2, ИЛ-12, повышает высвобождение противовоспалительного ИЛ-10 из моноцитов. Масляная кислота также контролирует патологический рост колоноцитов, тормозя их репликации и стимулируя апоптоз. Исследования *in vitro* показали, что масляная кислота усиливает проапоптотическое действие ФНО- α , ингибирует COX-2 активность опухолевых клеток и обладает способностью репрессировать генную экспрессию генов MUC-1 и MUC-2 в раковых клетках.

Бутират играет важную роль в регуляции подвижности кишечника. В терминальном отделе подвздошной кишки и проксимальных отделах толстой кишки *стимулирует выработку регуляторного пептида PYY*, который замедляет

моторику как толстой, так и тонкой кишки, модулируя такие физиологические функции, как илео-толстокишечное торможение, защиту от коло-подвздошного рефлюкса. В толстом кишечнике масляная кислота взаимодействует с рецепторами на мембранах колоноцитов (GPR41, GPR43, 5-HT-4), количество которых возрастает с увеличением в просвете бутирата. Одновременно происходит выброс ацетилхолина и гистамина, которые участвуют в регуляции сокращений гладкой мускулатуры толстой кишки. *Воздействуя на 5-HT-4 рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, гистамин приводит к усилению сокращений стенок толстой кишки и, соответственно, к рефлекторному усилению моторики. Также бутират, но не другие КЖК, усиливает моторику кишки путем увеличения числа ChAT мезентериальных нейронов и повышения ацетилирования H3 гистонов в нейронах кишечника.*

Таблица 23. Основные механизмы развития хронической диареи при дисбиозе кишечника

Синдром избыточного бактериального роста	Дисбактериоз толстой кишки
<ul style="list-style-type: none"> – Преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот – Снижение pH за счет избыточной продукции органических кислот – Повреждение щеточной каймы энтероцитов с нарушением всасывания – Разрушения и инактивация пищеварительных ферментов 	<ul style="list-style-type: none"> – Гиперсекреция ионов Na⁺ и воды избытком желчных кислот – Нарушение метаболической функции микрофлоры, в первую очередь бутират-продуцирующей. – Нарушение переваривания и всасывания клетчатки – Повреждение колоноцитов

Биологическая активность масляной кислоты как основного фактора кишечного гомеостаза демонстрируется тем фактом, что снижение ее концентрации часто наблюдается при лекарственных, воспалительных и опухолевых заболеваниях кишечника, сопровождающихся развитием хронической диареи и дисбактериоза.

Воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника возникают вследствие прямого цитотоксического воздействия деконъюгированных желчных кислот, бактериальных

эндо- и цитотоксинов, ферментов, компонентов бактериальных клеток, что приводит к антигенной стимуляции слизистой оболочки антигенами бактерий и запуску иммунных механизмов.

Этиология нарушений микробиоценоза кишечника

Все этиологические факторы нарушений микробиоценоза кишечника (табл. 24) условно можно разделить на две группы:

- 1) Экзогенные (климатогеографические, санитарно-гигиенические, алиментарные, физические и химические, радиационные, медикаментозные).
- 2) Эндогенные: соматические заболевания (в том числе инфекционные), иммунные нарушения, генетические факторы. Заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно связанные с моторно-секреторными расстройствами (инфекционной и неинфекционной этиологии).

Таблица 24. Основные причины нарушений микробиоценоза кишечника

- Последствия хирургических вмешательств (кишечные анастомозы, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки и др.)
- Нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность)
- Заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные с моторными расстройствами: гастростаз, дуоденостаз, дивертикулы, хронические запоры
- Мальдигестия и мальабсорбция, связанная с заболеваниями органов пищеварения
- Хронические воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит, болезнь Крона.
- Радиационные поражения кишечника (постлучевой синдром)
- Злокачественные заболевания (применение цитостатиков), колоректальный рак.
- Нерациональное питание, в том числе диеты, приводящие к нарушению процессов переваривания и всасывания.
- Антибиотикотерапия
- Продолжительный прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на секрецию пищеварительных желез, моторику и регенерацию эпителия слизистой оболочки кишечника.
- Злоупотребление процедурами гидромеханического очищения толстой кишки («гидроколонотерапия»).

Изменения микробного спектра имеют значение в патогенезе развития различных заболеваний кишечника: болезнь Крона, язвенный колит, дивертикулит, колоректальный рак и

полипоз, синдром раздраженного кишечника. Целиакия, дисахаридазная недостаточность сопровождаются изменением микробного спектра. Дисбактериоз регистрируется у большинства больных рековалесцентом после острых вирусных и бактериальных инфекций кишечной и внекишечной локализации. Влияют на микрофлору антисекреторные, слабительные и психотропные препараты, адсорбенты, холинолитики, цитостатики, салицилаты. Лекарственные, особенно антибиотико-зависимые дисбактериозы, отличаются наибольшей стабильностью и могут иметь серьезные последствия.

Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит как клинически манифестные формы кишечного дисбиоза

Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) и ее наиболее тяжелая клиническая форма – псевдомембранозный колит (ПМК) могут служить ярким клиническим примером проявления дисбактериоза кишечника, связанного с неадекватной антибиотикотерапией.

Важнейшим условием развития ААД и ПМК является подавление антибиотиками облигатной (индигенной) микрофлоры толстой кишки и индуцирование роста, размножения, а затем и доминирования условно-патогенных и патогенных бактерий, которые оказались резистентными к действию применявшихся антибиотиков.

Антибиотико-ассоциированной диареей называют три и более эпизода неоформленного стула в течение двух или более последовательных дней, развившихся на фоне применения антибактериальных средств.

В большинстве случаев симптомы диареи развиваются на 4–10-й день после начала терапии, однако у трети пациентов могут появляться и спустя 4 недели после отмены антибиотиков. Причина этого кроется, по-видимому, в том, что после подавления

антибиотиком эубиотной микрофлоры толстой кишки требуется определенное время для роста и размножения условно-патогенной флоры, ответственной за развитие диареи.

В последнее время различные негативные последствия антибиотикотерапии составляют 1/3 всех случаев осложнений фармакотерапии. По разным данным, ААД развивается у 5–30% больных, принимающих антибиотики.

Несмотря на то, что заболевание может быть спровоцировано практически любыми антибиотиками (АБ) и антимикробными препаратами, включая метронидазол и сульфаниламиды, наиболее опасны антибиотики типа клиндамицина, ампициллина, амоксициллина, цефалоспоринов 3 поколения, фторхинолонов, которые, обладая высокой активностью против анаэробных бактерий, могут длительно (до 5 дней) сохраняться в кишечнике после однократного приема. Отмечена отчетливая зависимость частоты ААД от принятой дозы АБ и продолжительности его приема (меньше 3 дней и больше 7 дней). При более длительном приеме антибиотика (14 и 21 день) разница в частоте развития ААД нивелируется. При приеме антибиотика внутрь риск развития поноса увеличивается.

Факторами риска заболевания являются: возраст старше 65 лет, хронические заболевания ЖКТ, абдоминальные хирургические вмешательства, прием иммуносупрессоров, лучевая и химиотерапия, длительное пребывание в стационаре (табл. 25).

Помимо дисбиоза толстой кишки в патогенезе диареи могут иметь значение и другие побочные эффекты, присущие отдельным АБ: мотилиноподобное действие эритромицина, неполная абсорбция из просвета кишки цефалоперазона и его накопление в просвете кишки с послабляющим эффектом, усиление пропульсивной активности при приеме амоксициклава, непосредственное энтеротоксическое действие неомицина, а также нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот с накоплением в кишечнике деконъюгированных желчных кислот, стимулирующих кишечную

секрецию. Однако эти побочные эффекты присущи только некоторым из АБ и могут иметь лишь вспомогательное значение в развитии ААД. Основной патогенетический механизм диареи – антибиотико-ассоциированный дисбиоз.

Таблица 25. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков

Факторы, относящиеся к антибиотик	Факторы, связанные с пациентом
Антибиотики широкого спектра действия – Амоксициллин – Амоксициллин-клавулановая кислота – Цефалоспорины 2 и 3 поколений – Фторхинолоны – Эритромицин и другие макролиды	Критический возраст: ≤ 5 лет ≥ 65 лет Указание в анамнезе на ААД Хронические заболевания ЖКТ Тяжелые сопутствующие заболевания (онкопатология, ХПН, ХОБЛ и т.д.) Иммунологическая недостаточность Хирургические вмешательства
Терапевтические режимы лечения – длительные курсы – повторные курсы – пероральный прием – комбинированная АБ терапия	Частые и/или длительные госпитализации Инвазивные методы диагностики и лечения Энтеральное питание
Антибиотики, экскретируемые желчью	

Исследования по изучению соотношения родов бактерий – продуцентов различных КЦЖК, определенных в фекальных образцах методом сравнения 16S рибосомальной РНК⁷ у пациентов с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* (ПМК) с ААД, не связанной с *Clostridium difficile*, и у здоровых лиц показали, что **при ААД преобладает снижение бутират-продуцирующей флоры**. Масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов. Предполагается, что ее сниженный синтез играет важную роль в вызванной антибиотиками диарее. Также в патогенезе диареи имеет значение нарушение метаболизма углеводов, приводящее к повышению осмотического давления, и гиперсекреция из-за накопления желчных кислот.

⁷ Метод сравнения 16S рибосомальной РНК (16S-rРНК). Ген рРНК – один из наиболее консервативных генов и сравнение последовательностей различных бактериальных 16S-rРНК (длиной примерно 1500 нуклеотидов) позволяет конструировать филогенетические древа, которые раскрывают эволюционные взаимоотношения между видами. Сейчас уже известно 100 000 последовательностей 16S-rРНК, что позволяет определить род, вид и штамм представителей микробиоценоза. Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH) с помеченными флюоресцентной сывороткой нуклеотидами позволяет с высокой точностью детерминировать количественный и качественный состав кишечной микрофлоры. Подсчет микробов может быть визуальным или автоматизированным

Таблица 26. Патогенетические типы диареи при применении антибиотиков

Антибиотико-ассоциированная диарея	Псевдомембранозный колит
Нарушение нормальной микрофлоры толстой кишки	
↓ КЦЖК (преимущественно масляной кислоты)	↓ защитной функции кишечной нормофлоры
↑ невсасывающихся углеводов в кишке	↑ рост патогенных микроорганизмов
↑ осмотическое давление	↑ продукция токсинов
↓ всасывание воды из кишечника	Повреждение слизистой оболочки
Осмотическая диарея	Экссудативная диарея

В 10–20% случаев ААД приводит к развитию *Clostridium difficile* ассоциированной диареи. При ПМК токсины *C. difficile* обуславливают воспалительные изменения слизистой оболочки толстой кишки через активацию цитокинов, повышение экскреции белка, нейтрофилов, моноцитов и развитие диареи преимущественно экссудативного типа (табл. 26).

Таблица 27. Классификация антибиотико-ассоциированной диареи

Клинические формы	Клинические проявления
Антибиотико-ассоциированная диарея без колита	≥ 3 эпизодов жидкого стула без патологических примесей в кале (диарея чаще осмотического типа), развившихся на фоне применения АБ или в течение 8 недель после окончания
Сегментарный геморрагический колит	Диарея (преимущественно экссудативного типа), кровь и слизь в кале, кишечная колика, лейкоциты и эритроциты в кале, сегментарное воспалительное поражение толстой кишки, обусловленное прямым цитотоксическим воздействием АБ и нарушением микрофлоры
Антибиотико-ассоциированный колит	Диарея (преимущественно экссудативного типа), слизь и кровь в кале, кишечная колика, лихорадка, лейкоциты в кале, воспалительное поражение толстой кишки, связанное с применением АБ и обусловленное прямым цитотоксическим воздействием и нарушением микрофлоры
Псевдомембранозный колит	Частота стула до 10-30 раз в сутки, абдоминальные боли, лихорадка, лейкоцитоз крови, гипоальбуминемия, лейкоциты в кале, тяжелое воспалительное поражение толстой кишки, характеризующееся образованием на слизистой оболочке фибриновых пленок (псевдомембран), возможны осложнения – токсическая мегаколон, электролитный дисбаланс, безбелковые отеки.
Mildillness – умеренное недомогание	Вздутие живота, избыточное газовыделение, абдоминальный дискомфорт – комплекс любых симптомов ослаблений стула, которые не укладываются в классическое определение ААД

Спектр клинических проявлений ААД варьирует в широких пределах: от самокупирующейся диареи (антибиоти-

ко-ассоциированная диарея) до псевдомембранозного колита (табл. 27).

ПМК является тяжелым вариантом дисбактериоза толстой кишки, вызывается токсинами, выделяемыми Clostridium difficile, которая размножается в кишечнике при угнетении нормальной микробной флоры антибиотиками. C. difficile колонизирует у здоровых взрослых людей примерно в 3%, однако у госпитализированных пациентов эта цифра возрастет до 15–35%. Нормальная микрофлора ЖКТ ингибирует рост C. difficile и выработку токсинов. Это свойство нормальной микробиоты снижается у пациентов, получающих АБ.

Полагают, что патологический процесс в толстой кишке при ПМК развивается по типу феномена Швартцмана-Санарели: вначале небольшие, а затем более значительные дозы энтеротоксина, вырабатываемого Clostridium difficile, вызывают сначала местный (фокальный) некроз, а затем генерализованную реакцию с тяжелым течением и внекишечными проявлениями.

Методы диагностики дисбактериоза кишечника

Предположительный диагноз нарушения микробиоценоза кишечника проводят на основании данных анамнеза (основное заболевание, операции на органах брюшной полости, антибиотикотерапия) и клинической картины. Далее подтверждают при помощи инструментальной диагностики (рентгенологическое, эндоскопическое исследования, УЗИ, КТ, МРТ и др.), подтверждающей наличие нарушений, способствующих развитию дисбактериоза толстой кишки или синдрому избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Прямая диагностика нарушений микробного состава кишечника представляет сложную и трудоемкую задачу (табл. 28).

Таблица 28. Сравнительная характеристика методов диагностики нарушений микрофлоры кишечника

Метод	Специфичность %	Чувствительность %
Определение п-крезона и фенола в моче	100?	100?
Определение выдыхаемого водорода:		
Из глюкозы	78–100	75–93
Из лактулозы	70–100	55
Определение выдыхаемого $^{14}\text{CO}_2$:		
При катаболизме ^{14}C – ксилозы	54–99	73–95
При конъюгации ^{14}C – желчных кислот	85–90	31–66
Определение C_2 – C_6 жирных кислот в тощей кишке	85–95	25–90
Микробиологическое исследование тощей кишки	100%	38%
Определение C_2 – C_6 жирных кислот в толстой кишке	85–95%	25–90%
Микробиологическое исследование толстой кишки	100%	38%

Дыхательные тесты применяются для диагностики избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки. Надежность метода зависит от точности соблюдения методики, и если функциональные пробы необходимы, больного лучше направить в центр, где их постоянно выполняют.

Чаще используются водородные дыхательные тесты. Они основаны на том, что ткани человеческого организма не способны продуцировать водород, и в выдыхаемом воздухе оказывается водород, выделенный кишечными бактериями, который всосался из просвета кишки. Концентрация водорода натошак в выдыхаемом воздухе находится в прямой зависимости от выраженности бактериального обсеменения тонкой кишки.

Применяется метод с меченым водородом, проводимый с лактулозой или глюкозой. В норме лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, а метаболизируется микробной флорой толстой кишки. Более раннее появление водорода в выдыхаемом воздухе свидетельствует о наличии бактериального расщепления субстрата в тонкой кишке.

^{14}C -ксилозный дыхательный тест признан лучшим из всех используемых дыхательных тестов, основан на бактериальном метаболизме ксилозы и обнаружении меченого углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Его чувствительность равна примерно 90%. Обычно ксилоза всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки, не достигая толстой с ее микрофлорой. Ксилоза метаболизируется грамотрицательными аэробами, которые всегда широко представлены при избыточном росте микрофлоры кишки.

^{14}C -холиглициновый тест основан на том, что при деконъюгации меченого холиглицина бактериями освобождается меченый углекислый газ, который впоследствии и регистрируется в выдыхаемом воздухе. При нарушении всасывания желчных кислот могут возникать ложноположительные результаты, что отмечается при болезни Крона, резекции подвздошной кишки, лучевом поражении кишки, лимфоме тонкой кишки. Чувствительность этого теста 30%.

Прямой метод верификации избыточного бактериального роста в тонкой кишке – **количественный микробный анализ при посеве аспирата тонкой кишки**. Бактериальное число, превышающее 10^5 микроорганизмов на 1 мл, подтверждает диагноз. Основная сложность метода заключается в том, что редко удается избежать примесей посторонней микрофлоры из полости рта, желудка. В клинической практике практически не применяется.

Исследование ферментов фекалий. В фекалиях при дисбиозе отмечается увеличение ферментативной активности, связанной с изменением обменных процессов в энтероцитах и метаболизмом микрофлоры. Характерно появление в кале ферментов щелочной фосфатазы и энтерокиназы, которые в норме инактивируются в толстой кишке.

Бактериологическое исследование фекалий наиболее часто используется на практике. Классический метод оценки путем посева на различные питательные среды не может считаться точным:

- количество микробов зависит от способности роста на данной среде (культурабельности штамма). Более чем 50% штаммов не могут быть культивированы, что приводит к недооценке видового многообразия микрофлоры;
- среды, используемые для культивирования, не строго специфичны, поэтому одни штаммы растут на них более активно, чем другие. Это может приводить к количественной переоценке одних штаммов и недооценке других.

Бактериологическое исследование фекалий, в первую очередь, имеет целью выявление патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. При оценке нарушений микрофлоры кишечника следует учитывать следующие показатели:

- количественный показатель нарушений анаэробного компонента (отсутствие или снижение бифидумбактерий до 10⁵–10⁷ в 1 грамме фекалий);
- количественный показатель «расторможения» аэробного компонента (увеличение количества условно-патогенных возбудителей – протей, лактозонегативных энтеробактерий, гемолизирующего стафилококка и других или появление и увеличение грибов);
- показатель изменения количества представителей аэробной флоры – появление лактозонегативных и гемолизирующих кишечных палочек, патогенного стафилококка;
- соотношение анаэробного и аэробного компонентов микрофлоры.

Констатация факта наличия существенных недостатков, присущих бактериологическому исследованию фекалий, не означает требования отказа от него. Напротив, возможности этого диагностического метода далеко не исчерпаны. Микробиологическая информативность исследования может быть существенно повышена не только за счет расширения спектра выявляемых микроорганизмов, но и за счет оценки степени патогенности выделенных культур (в первую очередь кишечной палочки).

Газово-жидкостная хроматография фекалий выявляет нарушение в звене анаэробной микрофлоры, регистрирующееся пиками летучих жирных кислот, изменением количества ароматических веществ в фекалиях: индола, скатола, крезола, фенола. Главным преимуществом и принципиальным отличием этого метода от бактериологического является возможность количественного определения мономерных химических компонентов микробной клетки и их метаболитов, позволяющих идентифицировать микроорганизмы. Существует возможность оценки изменений микрофлоры кишечника на основании данных анализа крови методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (М. Д. Ардатская).

Основные лекарственные средства, применяющиеся для симптоматического лечения хронической диареи

При лечении диареи основное внимание следует уделять терапевтическому воздействию на заболевание, послужившее причиной диареи. Отсюда становится понятным, что терапия хронической водянистой диареи при микроскопическом колите, являющейся следствием инфильтрации слизистой толстой кишки интраэпителиальными лимфоцитами при сохраненной архитектонике слизистой, будет отличаться от терапии хронической экссудативной диареи при неспецифическом язвенном колите, при котором она развивается в результате воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки. Вместе с тем существует ряд лекарственных препаратов, оказывающих при хроническом поносе симптоматическое действие на отдельные механизмы формирования диареи (табл. 29).

Таблица 29. Симптоматические противодиарейные средства

Группы препаратов
Регидранты для перорального приема
Препараты, снижающие моторику кишечника
Вяжущие и обволакивающие средства
Энтеросорбенты
Кишечные антисептики и антибиотики
Противовоспалительные препараты
Пребиотики и пробиотики
Ферментные препараты, улучшающие полостное пищеварение

Эмпирическая симптоматическая антидиарейная терапия проводится в 3 ситуациях:

- 1) в качестве временной или начальной терапии до проведения обследования и установления причины диареи;

- 2) после того, как в результате диагностического обследования не удалось верифицировать основное заболевание, ставшее причиной поноса;
- 3) когда диагноз установлен, но либо специализированное лечение недоступно, либо оно не приносит облегчения.

Коррекция водно-электролитных нарушений

Пероральная регидратационная терапия (ПРТ) с применением глюкозо-электролитных растворов – наиболее оптимальный метод коррекции водно-электролитных нарушений при диарее. *При выявлении признаков дегидратации целесообразно назначение внутрь растворов, содержащих электролиты и глюкозу.*

Глюкосолан (Glucosolanum) содержит регидратационную соль. Выпускается в виде таблеток двух видов и порошков разного состава в пакетиках №1 и 2. Таблетки *солан* и пакетики № 1 содержат по 3,5 г натрия хлорида, 1,5 г калия хлорида и 2,5 г натрия бикарбоната. К ним соответственно прилагаются таблетки по 5 г глюкозы и пакетики № 2 по 20 г глюкозы. Глюкосолан назначается внутрь независимо от приема пищи. Таблетки (1 таблетку *солана* и 4 таблетки глюкозы) или содержимое пакетиков №1 и 2 растворяют в 100 мл охлажденной кипяченой воды.

Регидрон (Rehydron) в пакетиках по 18,9 г (2,9 г натрия цитрата, 2,5 г калия хлорида и 10 г глюкозы). Один пакетик растворяют в 1 л воды, приготовленный раствор принимают внутрь. Регидрон можно сочетать и чередовать с бессолевыми растворами – чай, вода, компот без сахара. Осмоляльность раствора Регидрона составляет 260 мосм/л, pH – 8,2. По сравнению со стандартными растворами для пероральной регидратации, рекомендованными ВОЗ, осмоляльность Регидрона несколько ниже (эффективность растворов для регидратации со сниженной осмоляльностью хорошо доказана), концентрация

натрия также ниже (для предотвращения развития гипернатриемии), а содержание калия выше (для более быстрого восстановления уровня калия).

Кроме того, пациентам рекомендуется использовать растворы собственного приготовления: 8 чайных ложек сахара, 1 чайная ложка столовой соли, сок 2 апельсинов или грейпфрутов и воду до 1 л. Раствор принимают по 1 стакану каждый час.

Лишь в 5–15% случаев у больных с диареей приходится применять парентеральное введение жидкости. Чаще используют внутривенные инфузии кристаллоидных растворов – трисоль, квартасоль, хлосоль, ацесоль или физиологический раствор.

Препараты, снижающие тонус и перистальтику кишечника

Препараты опия (в виде настойки, порошка) с давних времен применялись для лечения диареи как симптоматические лекарственные средства. Так, семена опийного мака были найдены при археологических раскопках, в ходе которых обнаруженные предметы датировались годами, относящимися примерно к периоду 5500 лет до н.э. Еще Гиппократ (460–330 гг. до н.э.) применял препараты опия для лечения диареи. Однако, несмотря на высокую антидиарейную активность применение опиатов (опий, морфин, кодеин) сдерживается их центральными побочными эффектами.

С 70-х годов XX века для лечения диареи стали использоваться синтетические агонисты опиатных рецепторов кишечника – *лоперамид*.

Лоперамид избирательно накапливается в гладкомышечных структурах и нервных сплетениях стенки кишечника благодаря высокому сродству к рецепторам стенки кишечника (агонист μ -рецепторов) и в отличие от морфина не попадает в системный кровоток, несмотря на его всасывание в кишеч-

нике. Это связано с тем, что лоперамид по системе воротной вены поступает в печень, где он интенсивно метаболизируется и конъюгируется, после чего экскретируется с желчью. В результате быстрого и почти полного метаболизма при первом прохождении через печень в крови определяются очень низкие уровни препарата (до 0,3% от принятой дозы). Поэтому лоперамид в отличие от других опиатов не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает центральных побочных эффектов. Выводится в основном в виде конъюгатов с желчью и фекалиями, частично с мочой. Действие развивается быстро и продолжается 4–6 часов.

Основной механизм действия лоперамида (табл. 30) связан с замедлением моторики кишечника вследствие ингибирования пресинаптического освобождения ацетилхолина и угнетения II фазы мигрирующего моторного комплекса (ММК). За счет увеличения времени кишечного транзита повышается всасывание воды и электролитов.

Кроме того, он повышает тонус анального сфинктера, уменьшает секрецию слизи в толстой кишке, повышает абсорбцию воды и электролитов в кишечнике. Помимо этого препарат ингибирует кишечную секрецию за счет угнетения кальмодулина и блокады кальциевых каналов, а также подавления эффектов кишечных пептидов и нейромедиаторов, усиливающих проницаемость плазматических мембран.

Таблица 30. Основные механизмы антидиарейного действия лоперамида

Замедление кишечного транзита	Ингибирование секреции	Другие механизмы
<ul style="list-style-type: none"> – Подавление пропульсивной перистальтики – Угнетение II-фазы ММК 	<ul style="list-style-type: none"> – Блокада кальциевых каналов – Подавление секретогонных эффектов нейроэндокринных пептидов – Уменьшение секреции слизи 	<ul style="list-style-type: none"> – Повышение тонуса анального сфинктера

Используемые в России торговые названия Loperamide: Диарол, Диасорб, Имодиум, Лопедиум, Лоперакап, Лоперамид

гидрохлорид, Лоперамид-Акри, Нео-энтеросептол, Суперило, Энтеробене.

При лечении хронической диареи назначают в дозе 4 мг (2 капсулы) одномоментно и далее по 2 мг после каждого акта дефекации (максимальная доза под контролем врача 16 мг в сутки, для самостоятельного применения 8 мг). Если при хронической диарее лечение максимальными дозами, по крайней мере, в течение 10 дней не приводит к прекращению диареи, лечение следует прекратить.

Угнетение перистальтики при лечении лоперамидом вызывает задержку жидкости в кишечнике, что может способствовать и/или усиливать и маскировать потерю воды и солей. При обезвоживании или нарушении баланса солей лечение лоперамидом следует приостановить до тех пор, пока не будет проведена соответствующая корригирующая терапия.

Показания для назначения лоперамида при хронической диарее: функциональная диарея, симптоматическое лечение при воспалительных заболеваниях кишечника, для снижения объема выделений из илеостомы, колостомы и при других видах резекции тонкой кишки.

При хронической диарее не следует (или очень осторожно) применять лоперамид, если заболевание сопровождается повышением температуры тела, наличием примесей крови или слизи в стуле (например, при язвенном колите). У больных с язвенным колитом лечение лоперамидом должно быть прекращено при появлении вздутия живота или других симптомов, указывающих на угрозу развития токсического мегаколона. Диарея, вызванная *Clostridium difficile* и обусловленная лечением антибиотиками широкого спектра действия, является противопоказанием для назначения лоперамида (угнетение перистальтики может замедлять удаление токсинов из толстой кишки и приводить к увеличению продолжительности и /или тяжести диареи).

Лоперамид противопоказан в следующих клинических ситуациях:

- Подозрение на непроходимость кишечника
- Язвенный колит, болезнь Крона (тяжелые, распространенные формы)
- Острый бактериальный понос
- Нарушения функции печени

Учитывая большое количество возможных побочных эффектов при приеме лоперамида, представляют интерес данные рандомизированного исследования, сравнивающие эффективность лоперамида и псиллиума (Мукофальк®) в комбинации с препаратом кальция в купировании симптомов хронической функциональной диареи. Результаты исследования показали, что 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. **Таким образом, комбинация псиллиума с препаратом кальция является эффективной и безопасной альтернативой лоперамиду в лечении функ-**

циональной диареи. Предполагаемый механизм действия псиллиума при СРК с диареей включает связывание воды и желчных кислот. Исследования *in vivo* на мышах и *in vitro* с препаратами тощей и подвздошной кишок кроликов и морских свинок показали, что при диарее тормозящий эффект псиллиума на моторную активность частично реализуется через блокаду $\text{Ca}^{(2+)}$ -каналов и активацию NO-циклической гуанозин монофосфатазы.

Следующая группа антидиарейных препаратов представлена аналогами *соматостатина*. Сандостатин (октреотид), как и природный гормон, угнетает секрецию воды и электролитов в кишечнике вследствие ингибирования освобождения вазоинтестинального пептида (ВИП) и серотонина, а также в результате непосредственного действия на энтероциты. Стимулирует всасывание воды и солей из желудочно-кишечного тракта и увеличивает время прохож-

дения содержимого через кишечник. Кроме того, препарат подавляет секрецию инсулина и глюкагона, соматотропного гормона, снижает висцеральный кровоток, тормозит сокращение желчного пузыря.

Препарат применяется при диарее у больных СПИДом, ВИЧ-инфекцией, гастриномой, карциноидным синдромом, у пациентов, получающих противоопухолевые препараты, и при других формах рефрактерной диареи.

При лечении октреотидом больные нуждаются в следующих исследованиях: раз в 3 дня проводить анализ кала на содержание жира (ухудшает всасывание жиров), в начале лечения и при каждом изменении дозы препарата определять содержание глюкозы в крови, при длительном лечении – исследовать уровень тироксина Т-4. Для оценки реакции больных на лечение целесообразно в процессе лечения определять уровень 5 ГИУК, ВИП. При длительном лечении октреотидом увеличивается риск желчнокаменной болезни.

Дозировки: как противодиарейное средство при опухолях желудочно-кишечного тракта – подкожно, вначале по 50 мкг (0,05 мг) 1–2 раза в сутки с постепенным увеличением дозы в соответствии с переносимостью и реакцией больного до 100–600 мкг (0,1–0,6 мг) в сутки в 2–4 разделенных дозах. Предпочтительными местами для инъекций являются бедро или живот. Многократные инъекции в одно и то же место не рекомендуются, чтобы избежать раздражения в месте введения. Инъекции следует проводить между приемами пищи и перед сном.

Из других групп антидиарейных препаратов заслуживает внимание антагонист 5HT₃-рецепторов – алосетрон. Основным показанием для его назначения являются резистентные формы диарейного варианта синдрома раздраженного кишечника у женщин и лишь при тщательном врачебном контроле (табл. 31).

Таблица 31. Антидиарейные лекарственные средства

Название препаратов	Механизмы действия	Особые указания
Антагонист 5HT ₃ -рецепторов – Алосетрон, – Силансетрона, – Ондансетрона, Гранисетрона	блокирует воздействие серотонина на нервные окончания в кишечнике, вызывая подавление секреции воды и электролитов в кишечнике, торможение моторики толстой кишки и снижение висцеральной гиперчувствительности.	Показания: СРК с диареей Побочные эффекты: увеличение риска ишемического колита
Энкефалиноподобный пептид – Нифалатид	энкефалины (эндогенные опиоиды) активируют d-опиоидные рецепторы и обладающие за счет этого свойством повышать всасывание и уменьшать секрецию электролитов (в частности, натрия, хлоридов) в тонкой кишке	В клинической практике пока не применяется
Ингибитор энкефалиназы – Рацекадотрил (ацеторфан).	Оказывает только антисекреторное действие, на моторику кишки не влияет. Снижает гиперсекрецию воды и электролитов в тонком кишечнике, вызванные холерным токсином или воспалением, не действует на базальную секреторную активность.	Показания: дополнительное средство для терапии острой диареи у детей и младенцев (старше 3 месяцев), когда оральная регидратация не достаточна для контроля клинического состояния.

Препараты антисекреторного действия

Висмут субсалицилат (Каопектат, Пепто-Бисмол, Ятрокс, Пептобисмол, Десмол) оказывает противодиарейный (антисекреторный) и антацидный эффекты.

Точный механизм противодиарейного действия не определен. Полагают, что препарат не только стимулирует всасывание воды и электролитов через кишечную стенку (антисекреторный эффект). Салициловая кислота, образующаяся при гидролизе препарата ингибирует простагландин, ответственный за воспаление и усиление перистальтики кишечника. Кроме того, висмут субсалицилат связывает токсины, продуцируемые энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки. При приеме внутрь висмут субсалицилат в основном гидролизуется в желудке до висмута оксихлорида и салициловой кислоты. В тонкой кишке недиссоциированный висмут взаимодействует с другими анионами (гидрокарбонат и фос-

фат), образуя нерастворимые соли висмута, а салициловая кислота практически полностью всасывается. В толстой кишке недиссоциированный висмут субсалицилат и другие соли висмута вступают в реакцию с водородом сульфидом, образуя висмута сульфид – нерастворимую соль черного цвета, которая придает темную окраску калу.

Назначая висмута субсалицилат, следует помнить, что больные, имеющие повышенную чувствительность к салицилатам, могут иметь повышенную чувствительность и к висмуту субсалицилату. С осторожностью применяют при нарушении функции почек (повышен риск развития токсических эффектов висмута и салицилатов); у пациентов, принимающих антикоагулянты, гипогликемические или противовоспалительные средства.

Выпускается в виде суспензии для приема внутрь, таблеток (524 мг, 600 мг), жевательных таблеток (дополнительно содержат кальция карбонат). Таблетки применяются по 524 мг или 600 мг каждые 0,5–1 час по мере необходимости (для лечения диареи путешественников) или по 1 таблетке 4 раза в сутки, начиная за 1 день до отъезда и продолжая в течение 2 дней после возвращения. Непрерывное применение не должно превышать трех недель. Побочные эффекты возникают редко, могут быть признаками передозировки: энцефалопатия, упорный запор, отравление салицилатами.

Препараты вяжущего действия

Наиболее известным препаратом данной группы является *таннакомп*. В состав таблетки входит этакридина лактат 50 мг и танина альбуминат 500 мг. В кишечнике из танина альбумината освобождается свободный танин (галлодубильная кислота). Танин оказывает вяжущее действие за счет осаждения белка с образованием плотных альбуминатов, что приводит к уплотнению коллоидной структуры воспалительно-изменен-

ной поверхности слизистой оболочки кишечника. В результате задерживается всасывание токсических веществ, уменьшается раздражение слизистой оболочки и гиперсекреция. Кроме того, входящий в препарат этакридина лактат обладает антихолинергическими свойствами, проявляет спазмолитический эффект, что способствует замедлению пассажа кишечного содержимого. Применяется при лечении острой диареи по 1–2 таблетки 4 раза в день до полного прекращения диареи (как правило, в течение 3–5 дней), при хронической диарее – в дозе 1–2 таблетки 2 раза в день.

Танальбин – продукт взаимодействия дубильных веществ из листьев скумпии и сумаха с белком (казеином). Таблетки расщепляются в кишечнике, выделяя свободный танин. Применяется по 1 (0,5) – 2 (1,0) таблетки 3–4 раза в сутки.

Фитопрепараты: кора дуба (вяжущее средство в виде водного отвара 1:10), трава зверобоя (содержит дубильные вещества типа катехинов) назначают в виде отвара, корневище змеевика (содержит 15–25% дубильных веществ) применяют в виде отвара, соплодия ольхи (содержит танин) назначают в виде настоя, плоды черники (содержат дубильные вещества 7%) можно применять в виде черничного киселя (настоя, отвара), плоды черемухи используют в виде настоя или отвара, корневище лапчатки (помимо дубильных веществ содержит смолу, камедь) назначают в виде отвара.

Энтеросорбенты

Слово «энтеросорбция» означает внутреннее очищение или поглощение внутри кишечника.

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.

Энтеросорбенты как лечебные средства известны с глубокой древности. Еще врачеватели Древнего Египта, Индии, Греции использовали внутрь древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения диареи и отравлений. 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: «Характер всех отваров одинаков, отмыть кишки они должны от шлаков». В середине XVI века доктор Мишель Нострадамус спас от эпидемии холеры население Парижа, успешно применив разработанные им «розовые пилюли», включавшие гвоздику, аир, ирис, порошок сушеных лепестков роз, алоэ и опилки молодого кипариса. Лекари Древней Руси использовали березовый или костный уголь: древесным углем и порошком присыпали раны, толченый уголь давали при поносах. Согласно литературно-исторической версии, назначение знахарем березового угля продлило после отравления жизнь Александра Невского. 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 научное применение метода энтеросорбции в медицине. Лечебный эффект сорбента достигается за счет физико-химических свойств сорбирующего вещества, способного связывать и выводить из организма токсические продукты.

Сорбенты обладают высокой сорбирующей активностью по отношению к экзо – и эндотоксинам, метаболитам бактерий, желчным кислотам, а также самим бактериям и вирусам. Сорбенты используются для связывания избытка внутрипросветной жидкости, нейтрализации токсических продуктов, обра-

зующихся вследствие нарушения пищеварения и всасывания, защиты слизистой оболочки кишечника от воздействия агрессивных факторов. *Обычно препараты этой группы включают в комплекс симптоматического лечения хронической диареи (независимо от ее патогенетического типа) при частых дефекациях, симптомах интоксикации, повреждений кишечной стенки, повышенном газообразовании.*

По химической структуре они могут быть активированными углями, силикагелями, алюмосиликатами, пищевыми волокнами, неорганическими веществами, а также композиционными. Основными свойствами энтеросорбентов, определяющими их антидиарейный эффект являются:

- *сорбционная емкость* – количество вещества, которое может поглотить сорбент на единицу своей массы;
- *способность сорбировать и выводить* из организма естественным путем разного размера и массы молекулы и бактериальные клетки (сродство клеток к сорбенту), что для энтеросорбентов (в отличие от сорбентов в целом) даже важнее, чем первое.

При выборе энтеросорбента необходимо исходить из ряда предпосылок: сорбционной способности материала, его фармакологической формы, органолептических свойств, травматичности для слизистых (энтеросорбенты на основе углерода: уголь активированный, карболонг, микросорб, полисорб вызывают повреждение слизистой оболочки ЖКТ в среднем через 5–7 дней приема), способности эвакуироваться из кишечника (табл. 32).

Для сравнения эффективности различных энтеросорбентов проводились исследования по сопоставлению остаточного количества в растворах бактериальных клеток, поскольку именно отношение концентраций бактериальных клеток в растворе с сорбентом и без такового является показателем эффективности взаимодействия клеток с сорбентом, то есть характеризует сродство клеток к сорбенту. Как видно из данных, представленных в

табл. 33, по остаточному содержанию клеток в растворе лидируют два сорбента – диосмектит и псиллиум. Для непатогенного (для человека) штамма *S. enteritidis* остаточная концентрация клеток для этих сорбентов не превышает 10%, а для патогенной *E. Coli* 075 составляет менее 1%.

Таблица 32. Сравнительная характеристика энтеросорбентов

Аттапульгит (Каопектат, Неоин-тестопан, Реабан)	Природный очищенный алюминий/магний силикат в коллоидной форме, относится к группе палигорских минералов, близких по составу к белой глине. Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 800 м ²
Атоксил	Сверхвысокодисперсный диоксид кремния (кремнезем). Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 400 м ²
Белый уголь	Сверхвысокодисперсный диоксид кремния (кремнезем). Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 400 м ²
Диоктаэдрический смектит-диосмектит (Смекта)	Природный силикат алюминия и магния (алюмосиликат), полученный в Сардинии. Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 100 м ²
Полисорб МП	Высокодисперсный кремнезем с размерами частиц до 0,09 мкм, с химической формулой SiO ₂ . Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 300 м ²
Полисорб	Высокодисперсный кремнезем с размерами частиц до 0.09 мкм и с химической формулой SiO ₂ . Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 300 м ²
Полифепан Фильтрум	Продукт гидролиза углеводных компонентов древесины (лигнин гидролизный). Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 40 м ²
Псиллиум (Мукофальк)	Пищевые волокна оболочки семян <i>Plantago ovate</i> (подорожник овальный, подорожник индийский). Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 1500 м ²
Уголь активированный (карболон, карболонг, карбактин, «Микросорб-П»)	Уголь активированный (порошок и таблетки). Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = от 500 до 1500 м ²
Энтеросгель	Полиметилсилоксана полигидрат (гидрогель метилкремниевой кислоты). Площадь активной поверхности на 1 г сорбента = 1500 м ²

Учитывая высокую сорбционную емкость и значительную сорбционную селективность в качестве антидиарейного препарата из энтеросорбентов патогенетически целесообразно применение псиллиума. Псиллиум в силу своего уникального состава и характеристик (табл. 34) отвечает всем требованиям, предъявляемым к идеальному энтеросорбенту (табл. 35). Мукофальк, диспергируясь в воде, образует вязкий гель с высокими

адсорбционными свойствами, надежно связывая и удерживая полярные молекулы (желчные кислоты, холестерин, бактерии, токсины, вирусы, газы, непереваренные нутриенты).

Таблица 33. Сравнительная оценка сорбционных свойств различных энтеросорбентов

Название препарата	Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для <i>Salmonella enteritidis</i> var. <i>Issatschenko</i>	Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для <i>Echerichia coli</i> 075 № 5557
Полиметилсилоксан полигидрат (Энтеросгель)	55%	21%
Смектит диоктаэдрический (Смекта)	8%	0%
Уголь активированный	35%	17%
Лигнин гидролизный (Полифепан)	86%	19%
Псиллиум (Мукофальк®)	9%	0,5%

Таблица 34. Основные эффекты различных фракций псиллиума (Мукофальк®)

Фракции псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
Неферментируемая фракция (30%)	Наполнитель, создающий объем	Повышение вязкости химуса Нормализация кишечного транзита
Гель-формирующая фракция (55%)	Формирует матрикс, связывающий излишки воды и энтеротоксины, и действующий как цитомукопротектор	Связывание излишков воды Адсорбция токсинов и бактерий Связывание желчных кислот Усиление бактерицидного действия желчи (при СИБР) Матрикс для ферментов поджелудочной железы → улучшение пищеварения Защита и восстановление поврежденной слизистой оболочки кишечника
Вязкая быстро ферментируемая кишечными бактериями фракция (15%)	Рост бифидо- и лактобактерий Активное образование короткоцепочечных жирных кислот	Пребиотическое действие Стимуляция всасывания воды из просвета кишки Снижение pH кишечного содержимого

Псиллиум является препаратом первого выбора для лечения острой и хронической диареи инфекционного генеза.

Известно, что кислая среда препятствует размножению патогенных бактерий и грибов (в первую очередь рода *Candida*). Исследования показали, что из всех известных энтеросорбентов только псиллиум вызывает выраженное снижение pH (до 3,6), тогда как другие сорбенты (смектит диоктаэдрический, уголь активированный) способствуют даже повышению pH. Учитывая, что Мукофальк является еще и пребиотиком, при его применении обеспечивается более сильное ингибирующее действие на рост патогенных микроорганизмов по сравнению с другими энтеросорбентами.

Таблица 35. Основные требования, предъявляемые к «идеальному» энтеросорбенту

Иметь высокую сорбционную емкость.
Не оказывать токсического и травматического воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в идеале проявлять цитопротективное и противовоспалительное действия.
Не проникать через слизистую оболочку кишечника, эвакуироваться естественным путем.
Способствовать восстановлению моторно-эвакуаторной функции кишечника.
Не оказывать отрицательного воздействия на нормальную кишечную микрофлору, в идеале должны восстанавливать кишечную микрофлору.
Иметь удобную лекарственную форму и хорошие органолептические свойства.

Для симптоматического лечения диареи рекомендуется трехкратный прием Мукофалька в течение суток до нормализации опорожнения кишечника, далее в пребиотической дозе 1 пакетик в день месяц и более. Возможны два способа применения препарата. Первый способ: один пакетик Мукофалька растворяется в стакане воды, размешивается и выпивается. Второй способ приема: Мукофальк растворяется в стакане воды и выстаивается до образования желе (одна доза Мукофалька полностью адсорбирует 150 мл воды), затем съедается в виде желеобразной массы.

Антибиотики

Антибактериальная терапия при хронической диарее имеет целью подавление патогенной флоры, поддерживающей

сохранение диареи. К числу проблем, связанных с применением антибиотиков при поносе, относятся:

- 1) Отсутствие универсально эффективного антимикробного препарата;
- 2) Рост антибиотикорезистентности, в том числе за счет распространения фторхинолон-резистентных штаммов и повышения устойчивости к β -лактамам препаратов из-за расширенного спектра β -лактамаз у *Enterobacteriaceae*;
- 3) Увеличение частоты обнаружения полирезистентных штаммов.

Таблица 36. Кишечные антисептики для лечения диареи

Препарат	Спектр противомикробной активности	Дозировки
Фторхинолоны (Экоцифол, Норфлоксацин, Ципрофлоксацин)	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> .	0,2–0,4 г 2–3 раза 7–10 дней
Рифаксимин (Альфа Нормикс)	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., энтеропатогенные штаммы <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> ; <i>Bacteroides</i> spp., включая <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> ; <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., включая <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., включая <i>Clostridium difficile</i> и <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,4 г 2 раза 7 дней
Метронидазол	<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia intestinalis</i> , <i>Lambliа</i> spp.; <i>Bacteroides</i> spp. (в т.ч. <i>B. fragilis</i> , <i>B. distasonis</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>B. thetaiotaomicron</i> , <i>B. vulgatus</i>), <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Prevotella</i> (<i>P. bivia</i> , <i>P. buccae</i> , <i>P. disiens</i>); <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp.; <i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,5 г 2 раза 5–7 дней
Нифуроксазид (Эрсефурил)	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.; <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , патогенных <i>Vibrions</i> и <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Staphylococcus</i> spp. Слабо чувствительны к нифуроксазиду: <i>Citrobacter</i> spp, <i>Enterobacter cloacae</i> и <i>Proteus indologenes</i> . Резистентны к нифуроксазиду: <i>Klebsiella</i> spp, <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.	0,4 г 2 раза 5–7 дней
Фуразолидон	<i>Shigella dysenteriae</i> spp., <i>Shigella flexneri</i> spp., <i>Shigella boydii</i> spp., <i>Shigella sonnei</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> .	0,1 г 4 раза 5–10 дней

Но не только ростом микробной резистентности ограничивается применение антибиотиков при хронической диарее. Антибиотики – это отнюдь не снайперские пули против патогенных бактерий и вызывают гибель не только болезнетворных микроорганизмов, но и представителей нормальной микрофлоры человека, порождая дисбиотические нарушения в кишечнике. Нарушение состава кишечной микрофлоры приводит к изменению спектра продуцируемых ею метаболитов, в том числе и КЦЖК. Это оказывает негативное влияние на работу кишечника, особенно на его моторику. При лечении антибиотиками развиваются изменения физико-химических свойств слизистого слоя толстой кишки: уменьшаются внешний и внутренний слой слизи – повышается проницаемость кишечной стенки и абсорбция содержимого просвета кишечника.

В связи с этим при необходимости назначения антибиотиков при диарее предпочтение следует отдавать эоантибиотикам.

Эоантибиотики (примеры: эоцифол = ципрофлоксацин, эолевид = левофлоксацин и др.) содержат стандартную дозировку обычного антибиотика и пребиотик – лактулозу в особой инновационной форме ангидро. По противомикробной активности препараты этого класса биоэквивалентны своим обычным аналогам, а по профилю безопасности значительно превосходят их за счет включения в них пребиотика – лактулозы. Фармакокомпозиция антибиотика с пребиотиком направлена на предупреждение и/или нивелирование дисбиотических расстройств кишечника, мобилизацию метаболического потенциала нормофлоры при проведении антимикробной терапии. Лактулоза в форме – ангидро принципиально отличается от обычной лактулозы, входящей в состав других лекарственных препаратов, высочайшей степенью очистки, ее состав на 97–99% представлен исключительно дисахаридом лактулозой. (Обычная лактулоза применяется в фармацевтике в форме 65% сиропа и содержит значительное (до 35%) количество остаточных сахаров: галактоза, лактоза, тагато-

за, эпилактоза, фруктоза). Кроме того, в эоантибиотиках лактулоза содержится в минимальных дозах, что не вызывает метеоризма и не ускоряет моторику кишечника, но достаточно для пребиотического эффекта.

Обычно для антибактериальной терапии используют фторхинолоны (экоцифол), рифаксимин (альфа нормикс), нитрофурановые производные (фуразолидон) (табл. 36).

Пребиотики и пробиотики

Спектр средств, используемых для восстановления численности и качественного состава микрофлоры кишечника, включает две большие группы препаратов – про- и пребиотики.

Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические функции, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию его микрoэкологического статуса.

Термин «probios» означает симбиоз, сообщество организмов, способствующее жизнедеятельности всех партнеров. Пробиотик – организм, участвующий в симбиозе.

Можно выделить несколько групп микроорганизмов, которые используются в лечебных препаратах – пробиотиках:

- *Бифидобактерии* (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. lactis*, *B. animals*, *B. thermophilum*);
- *Лактобациллы* (*Lactobacillus acidophilus*, *L. planetarium*, *L. casei spp.bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. cellobisus*, *L. curvatus*);
- *Лактококки* (*Lactococcus spp.cremonis*, *L. lactis spp. Lactis*);
- *Кишечная палочка* (*Escherichia coli*);
- *Энтерококки* (*Enterococcus faecium*, *E. faecalis*);

- *Стрептококки* (*Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. dia-acetylactis*, *S. intermedius*);
- Пропионобактерии (*Propionibacterium acnes*);
- Бациллы (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. Licheniformis*);
- Грибы-сахаромицеты (*Saccharomyces boulardii*, *S. cervistae*).

Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов, как в «чистом виде», так и иммобилизованных на сорбентах, повышающих их выживаемость и проходимость по ЖКТ. В любом случае к штаммам бактерий, на основе которых создаются пробиотики, предъявляются следующие основные требования: они не должны угнетать активность нормальной микрофлоры, обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, быть безопасными при длительном применении. Пример классификации пробиотиков представлен в табл. 37.

Таблица 37. Классификация пробиотиков

	Группы пробиотиков	Примеры препаратов
1	Монокомпонентные препараты, содержащие 1 штамм бактерий, специфических для человека	Колибактеринш, Бифидумбактерин, Лактобактерин
2	Препараты, содержащие неспецифические для человека штаммы микроорганизмов (самоэлиминирующиеся антагонисты)	Споробактерин, Бактисубтил, Энтерол.
3	Поликомпонентные препараты, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида или разных видов с взаимосоиливающим действием	Ацилак, Аципол, Линекс, Бифиформ
4	Препараты, содержащие иммобилизованные на сорбенте бифидосодержащие препараты	Бифидумбактерин форте Пробифор
5	Препараты, содержащие продукты жизнедеятельности микробов (метаболические пробиотики)	Хилак форте

Так как основным действующим началом пробиотических препаратов являются живые микробные клетки, все биотехнические приемы по разработке и производству пробиотиков направлены на получение высококонцентрированных суспензий пробиотических микроорганизмов со стабильными свойствами и обеспечение доставки лиофилизированных бактерий в максимально возможном жизнеспособном состо-

янии, в том числе и в инкапсулированной форме, в толстую кишку. Но теоретически прогнозируемый положительный эффект от применения пробиотиков часто не подтверждается практическими результатами.

Одной из главных причин неудач пробиотической терапии многие исследователи считают чужеродность для человека микроорганизмов, входящих в их состав. **Коллективный иммунитет микробно-тканевого комплекса кишечника воспринимает микробы, выращенные искусственно, как инородные, и стремится отторгнуть их вследствие биологической несовместимости.** При анализе экспериментальных данных по изучению взаимодействия между микроорганизмами, входящими в состав коммерческих пробиотических препаратов, с микроорганизмами, выделенными из кишечного содержимого людей и животных, при их совместном культивировании на плотных питательных средах, доказано, что эти взаимоотношения часто носят антагонистический характер (в >50% случаях).

Кроме того, **крайне низка выживаемость пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте** (в эксперименте составляет 0,0001% от исходной численности при пероральном поступлении). На численность пробиотических микроорганизмов отрицательное влияние оказывают кислая и сменяющая ее щелочная среда ЖКТ, пищеварительные ферменты поджелудочной железы и кишечного сока, бактерицидное действие желчи, бионесовместимость с индигенной микрофлорой. Но даже при специально созданных условиях в организме экспериментальных животных (устранение кислотного барьера в желудке с помощью ингибиторов протонной помпы, использование спорообразующих бацилл, а также значительное уменьшение конкуренции – подавление естественной кишечной микрофлоры в процессе иницированного дисбиоза), которые, казалось, должны были бы обеспечить сохранение численности жизнеспособных пробиотических микроорганизмов и их внедрение в микроб-

но-тканевой комплекс, при пероральном введении пробиотиков не происходит заселения слизистой оболочки толстой кишки новыми штаммами.

Кроме того, с расширением спектра используемых в клинической практике пробиотических микроорганизмов и удлинением сроков их применения для заместительной терапии практические врачи все чаще стали сталкиваться с *побочными эффектами пробиотической терапии*. Любой пробиотический микроорганизм является антигеном и его попадание в ЖКТ провоцирует развитие выраженной макрофагальной реакции, что характерно для начала процесса иммунизации. В условиях дисбиоза длительное использование высоких доз пробиотических микроорганизмов (и, соответственно, их антигенов) может привести к истощению резервных адаптационных возможностей организма.

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о том, что для коррекции микробиологических нарушений в кишечнике следует стимулировать восстановление собственной микрофлоры кишечника, а не полагаться на заместительное действие «хороших», но чужеродных пробиотических микроорганизмов. Тем более, что получены убедительные доказательства, что основной вклад в эффективность пробиотических препаратов вносят продукты жизнедеятельности пробиотических микроорганизмов – экзацетамболиты (главным образом, короткоцепочные жирные кислоты), а сами живые клетки, их продуцирующие (которым ранее отводилась ведущая роль в коррекции дисбиотических нарушений), наоборот, тормозят процесс восстановления нормофлоры. Фактически, бактерия в пробиотическом препарате выступает в виде капсулы, содержащей синтезированные ею биологически активные вещества: ферменты, витамины (группы В, витамин К, С), антибиотикоподобные субстанции (бактерицины) и некоторые аминокислоты, жирные кислоты. В лучшем случае, живая бактерия, введенная извне, при наличии под-

ходящих условий (питательной среды, например, в составе препарата) продолжает синтезировать и выделять активные вещества пока проходит транзитом через кишечник.

Таким образом, применение пробиотиков для коррекции микробиоценоза у больных с хронической диареей нецелесообразно, так как:

- Кишечная нормофлора в составе пробиотиков обладает плохой проходимостью через верхние отделы желудочно-кишечного тракта и не достигает толстого кишечника в количестве, достаточном для достижения терапевтического эффекта.
- Даже то незначительное количество нормофлоры, которое достигло толстого кишечника, плохо приживается в конкурентной среде патогенных микроорганизмов и не достигает своей экологической ниши на эпителиальном слое.
- Видовой состав внедряемой с помощью пробиотиков микрофлоры не воспроизводит все видовое многообразие нормофлоры, подавленной при дисбактериозе.

В последние годы для профилактики и коррекции микробиологических нарушений в пищеварительном тракте все шире стали использоваться пребиотики (табл. 38).

Согласно определению, данному G. Gibson и M. Roberfroid и ставшему уже классическим, к пребиотикам относятся углеводы, которые обладают одновременно двумя важными свойствами:

- не перевариваются и не всасываются в верхних отделах пищеварительного тракта;
- селективно ферментируются микрофлорой толстой кишки, вызывая активный рост полезных микроорганизмов.

Пребиотики – это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника (табл. 39).

Основанием для применения пребиотиков у пациентов с хронической диареей является их избирательное стимулирование полезных для человеческого организма представителей индигенной кишечной микрофлоры, что предотвращает адгезию, инвазию и колонизацию слизистой оболочки толстой кишки условно-патогенными и патогенными бактериями, усиливает барьерные функции стенки кишки в отно-

шении просветных антигенов и обеспечивает восстановление водно-электролитного баланса в толстой кишке.

Таблица 38. Пробиотики и пребиотики для коррекции микробиологических нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с поносом

Свойства	Пробиотики	Пребиотики
Состав	содержат живые клетки нормофлоры кишечника: бифидобактерии, лактобациллы и проч.	содержат вещества, являющиеся нутрицевтиками (пищей) для полезной микрофлоры кишечника
Стратегия лечения	восполнение дефицита нормофлоры через их пероральное употребление	стимуляция роста и активация метаболической активности индигенной микрофлоры
Прочистимость по ЖКТ	5–10% бактерий в жизнеспособном виде доходят до толстой кишки	в неизменном виде достигают толстую кишку
Селективность	содержат несколько штаммов бактерий – представителей нормофлоры	стимулируют всю популяцию полезных бактерий
Влияние на индигенную флору	опосредованно через синтез КЦЖК	прямое стимулирующее воздействие
Антибиотико-чувствительность	антибактериальные препараты вызывают гибель 95% пробиотических микроорганизмов	Устойчивы ко всем антибактериальным препаратам
Антидиарейное действие	Опосредованно через синтез КЦЖК выжившими микроорганизмами	Выражено за счет регуляции кишечной абсорбции Na ⁺ и воды (бутират)
Энтеросорбирующий эффект	Не обладают	Особенно выражен у препарата Мукофальк®

Таблица 39. Основные представители группы пребиотиков

Основные группы пребиотиков

Олиго- и полисахариды натурального происхождения: пищевые волокна (Мукофальк®), полисахариды (инулин, пектины, декстрин)

Закофальк® – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина

Дисахариды искусственного происхождения (лактозула, лактитол)

Главными представителями пребиотиков, используемых в коррекции кишечного дисбиоза, являются олиго- и полисахариды (относящиеся к классу b-гликанов, т.е. полисахариды, не гидролизуются собственными пищеварительными ферментами организма и являющиеся пищевым субстратом анаэробной микрофлоры кишечника) и синтетические дисахариды.

Механизм их действия хорошо понятен: будучи неферментируемыми углеводами они в неизменном виде легко достигают толстой кишки, где избирательно становятся промоторами (стимуляторами роста и жизнедеятельности) сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В толстой кишке пребиотики служат дополнительным «топливом» для форсирования естественных процессов ферментации, которые были нарушены в результате заболевания. Образовавшиеся в результате этого короткоцепочные жирные кислоты обеспечивают восстановление и поддержание оптимального состояния кишечного микробиоценоза.

Состав короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых бактериями, детерминирован генетически. Например, лакто- и бифидобактерии образуют только лактат (молочную кислоту) и ацетат. Поэтому для восполнения дефицита пропионата и бутирата необходимо использовать пребиотики, которые доходят в неизменном виде до толстой кишки и избирательно стимулируют рост определенных полезных видов бактерий, либо сами препараты короткоцепочечных жирных кислот. Промоторами синтеза бутирата являются инулин, псиллиум, лактитол (но не лактулозы). Что касается пропионата, то его синтез микрофлорой происходит под воздействием таких пребиотиков, как гуммиарабик или фруктоолигосахариды.

Степень полимеризации, характер связей и структура полисахарида являются основными факторами, определяющими эффекты пребиотика на микрофлору кишечника. Соответственно, **каждый тип пребиотиков характеризуется своим собственным профилем воздействия на определенные штаммы кишечной микрофлоры, спектром синтезируемых короткоцепочных жирных кислот и топичностью действия.** В качестве примера в табл. 40 представлены основные различия двух наиболее часто используемых пребиотика: псиллиума и инулина.

Таблица 40. Различия псиллиума и инулина

	Псиллиум	Инулин
Растворимость в воде	Диспергируется в воде, образуя гель	Полностью растворяется в воде
Вязкость	Образует вязкий раствор (слизь)	Раствор не вязкий
Адсорбционные свойства	Высокие	отсутствует
Топичность действия	На всем протяжении ЖКТ	Преимущественно проксимальные и средние отделы ободочной кишки
Ферментируемость кишечными бактериями	Только фракция С (на 15%)	На 100%
Преимущественный синтез КЦЖК	Пропионат, бутират, ацетат	бутират

Мукофальк[®] – натуральный пребиотик № 1, поскольку относится к группе пищевых волокон, которые являются первыми и самыми древнейшими пребиотиками в человеческой истории. За счет быстроферментируемой *фракции* псиллиум обеспечивает быстрое наступление бифидогенного эффекта. *Гель-формирующая фракция псиллиума*, которая представляет собой высоко разветвленный арабиноксилановый олигосахарид и поэтому является медленно ферментируемым пребиотиком, оказывает бифидогенное воздействие на более дистальные части толстой кишки, таким образом, расширяя зону действия псиллиума. В качестве пребиотического препарата *Мукофальк* можно использовать и при СИБР, и при дисбиозе толстой кишки (табл. 40а). Пребиотическая доза – один пакетик ежедневно, одновременно с пищей один месяц и более.

Таблица 40а. Механизмы эффективности пищевых волокон *Мукофалька* при СИБР и при толстокишечном дисбактериозе

Тонкая кишка (СИБР)	Толстая кишка (дисбактериоз)
Цитопротективное и противовоспалительное действие	Цитопротективное и противовоспалительное действие
Адсорбция токсинов и канцерогенов	Адсорбция токсинов и канцерогенов
Пребиотическое действие (восстановление количества лактобактерий)	Пребиотическое действие (увеличение биомассы бифидо- и лактобактерий)
Усиление бактерицидного действия желчи	Образование КЦЖК

Из дисахаридов искусственного происхождения (лактоулоза, лактитол) наиболее оптимальным препаратом является Дюфалак®, который содержит оптимальное количество (в сравнении с другими препаратами лактулозы) активного вещества. Дюфалак содержит 67 г лактулозы в 100 граммах препарата, он выпускается во флаконах по 200 и 500 мл. Дюфалак реализует свое действие в проксимальных отделах толстой кишки, где он служит питательным субстратом для бифидо- и лактобактерий, создавая оптимальный рН в толстой кишке для их развития, что приводит к нарастанию их биомассы. Продукты метаболизма Дюфалака закисляют внутрикишечное содержимое, задерживают в просвете кишки жидкость, стимулируют тонические и пропульсивные сокращения кишечника, что затрудняет условия жизнедеятельности патогенной и условно-патогенной флоры. Пребиотическая доза Дюфалака 2,5–3–5 мл.

В отличие от других пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию короткоцепочных жирных кислот (КЦЖК), *Закофальк* напрямую доставляет масляную кислоту (250 мг; в виде бутирата кальция) и инулин (250 мг) в толстую кишку в эффективно заданном количестве. Препарат имеет полимерную мультиматриксную структуру (NMX), обеспечивающую постепенное высвобождение активного вещества (масляной кислоты) на всем протяжении кишечника, начиная с терминального отдела подвздошной и начальных отделов толстой кишки. Микрогранулы *Закофалька* формируются с помощью липофильных и гидрофильных вспомогательных веществ, заключенных в оболочку с рН-зависимым освобождением. После распада этой оболочки в терминальном отделе подвздошной кишки жидкость, содержащаяся в просвете кишки, взаимодействует с микрогранулой, приводя к набуханию ядра и образованию вязкой внешней гелеобразной массы. По мере продвижения микрогранул по толстой кишке эта вязкая масса постепенно отделяется от ядра микрогранулы, доставляя масляную кислоту к слизистой оболочке. Липофильные

компоненты замедляют проникновение воды к ядру, тем самым пролонгируя действие препарата.

Главной причиной, побудившей к разработке препарата *Закофальк*[®] с таргетированной доставкой масляной кислоты, явился тот факт, что количество *бутирата*, эндогенно образующегося в толстой кишке, прогрессивно уменьшается по направлению к сигмовидной кишке. Это связано с небольшим количеством пищевых волокон в диете современного человека, ферментируемых в дистальных отделах ободочной кишки. (Участками интенсивного бактериального метаболизма с максимальной концентрацией всех КЦЖК, в том числе и масляной кислоты, являются слепая и восходящая ободочная кишка.) В дистальных отделах кишечника не только уменьшается концентрация КЦЖК, но и около 40% КЦЖК образуются в результате белкового метаболизма, что сопровождается также увеличением концентрации разветвленных КЦЖК (изоКЖК) и других токсичных продуктов белкового метаболизма. Считается, что *снижение бутирата связано с повышенным риском развития воспалительных и неопластических процессов в левых отделах ободочной кишки и в прямой кишке.*

У здоровых людей кишечная продукция масляной кислоты достигает 5 г/день. Основными продуцентами *бутирата* являются не бифидо- и лактобактерии, а анаэробные бактерии видов *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus*, *Eubacterium hallii*, *Roseburia cecicola*, *Roseburia faecis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Coprococcus*, а также фузобактерии, непатогенные виды клостридий. Поэтому *назначение современных про- и пребиотических препаратов мало влияет на повышение уровня масляной кислоты в просвете толстой кишки.* Более того, последние исследования показали, что, например, у пациентов с ВЗК, особенно в период обострения, отмечается значительное снижение *бутират-продуцирующих бактерий*, а количество бифидо- и актобактерий, напротив, повышено. Поэтому у пациентов с обострением ВЗК применять пробиотики, содержащие эти пробиотические штаммы, не рекомендуется.

Учитывая снижение содержания масляной кислоты при большинстве заболеваний толстой кишки, применение Закофалька® оправдано, фактически, при любой «колопатии с диареей». Антидиарейный эффект препарата связан с существенным влиянием бутирата на всасывание NaCl и на баланс электролитов в толстой кишке. Бутират является мощным ингибитором транспорта NaCl через эпителиальный барьер и, кроме того, оказывает антисекреторное действие за счет подавления секреции ионов хлора в просвете кишки (табл. 41).

Таблица 41. Влияние масляной кислоты на всасывание и секрецию воды и электролитов

Эффекты бутирата на водно-электролитный обмен	Механизмы влияния бутирата на трансэпителиальный перенос ионов
Стимуляция абсорбции NaCl и воды	За счет активизации транспортных систем на апикальной мембране (в зоне щеточной каймы) колоноцитов: Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻ ; Na ⁺ /H ⁺ ; Cl ⁻ /бутират; Na ⁺ /H ⁺
Подавление секреции Cl ⁻	За счет угнетения активности транспортных систем на базолатеральной мембране колоноцитов: Na-K-2Cl

Как показали исследования *in vitro*, бутират успешно подавляет секрецию Cl⁻, вызываемую токсином холеры, фосфохолином и простагландином E-2. Кроме того, масляная кислота способна увеличивать активность бутират/Cl⁻ обменника, а также регулировать правильный фолдинг (сворачивание в третичную структуру) Cl⁻/HCO₃⁻ белка-переносчика, мутация которого является причиной редкого генетического заболевания – врожденной хлоридной диареи.

Принципиально для Закофалька то, что его колонопротективное (противовоспалительное, антиатрофическое, проапоптическое) действие не опосредовано микрофлорой, а является прямым за счет масляной кислоты и направлено на нивелирование всех патогенетических механизмов развития хронического поноса.

Закофальк® оказывает не только прямое антидиарейное действие, но и *эффективно влияет на весь спектр патологических процессов, возникающих вследствие повреждения слизистой толстой кишки*, поэтому может применяться не

только для купирования, но и для профилактики рецидивов хронической диареи, а также с целью предупреждения развития поноса (диарея путешественников, антибиотико-ассоциированная) (табл. 42).

Принципиально важными свойствами масляной кислоты, обуславливающими применение Закофалька у больных с ПИ-СРК и СРК с диареей, помимо ее антидиарейного эффекта, являются способность бутирата снижать висцеральную чувствительность и регулировать моторику кишечника (табл. 43). Как было показано в ходе проведенного у здоровых добровольцев исследования висцеральной чувствительности методом баллонографии, ректальное введение 50–100 ммоль/л бутирата повышает порог переносимости давления и уменьшает боль, дискомфорт и интенсивность позыва на дефекацию. Имеется патент от 23.12.2009 года «Бутират – лекарственное средство для снижения висцеральной чувствительности». В качестве механизмов, объясняющих снижение висцеральной чувствительности на фоне терапии масляной кислотой, рассматриваются увеличение высвобождения серотонина, ингибирование гистоновой деацетилазы, приводящее к апоптозу клеток микроглии, снижение воспалительной инфильтрации и уменьшение проницаемости слизистой оболочки толстой кишки. Активность масляной кислоты в отношении гладкомышечных клеток была продемонстрирована на примере кишечника крыс, где введение бутирата вызывало фазные и тонические сокращения. Этот эффект проявлялся только при нанесении препарата со стороны слизистой оболочки и исчезал при механическом удалении с эпителия.

Активность масляной кислоты в препарате Закофальк® усиливается присутствием инулина. Инулин – полисахарид, содержащийся в клубнях и корнях георгинов, артишоков и одуванчиков. Он представляет собой фруктозан, так как при его гидролизе образуется фруктоза. Было показано,

что инулин, помимо стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерии, повышает всасывание кальция в толстом кишечнике, т. е. снижает риск остеопороза, влияет на метаболизм липидов, уменьшая риск атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе и, возможно, предотвращает развитие сахарного диабета II типа. Имеются предварительные данные о его антиканцерогенном эффекте.

Таблица 42. Эффекты масляной кислоты и потенциальные возможности применения препарата Закофальк® у пациентов с синдромом хронической диареи

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Воздействие на патогенетические звенья хронической диареи
Повышение скорости физиологической регенерации в базальных отделах крипт	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Экссудативный тип диареи (при ишемических и дисциркуляторных нарушениях слизистой оболочки толстой кишки)
Усиление синтеза муцина и секреции слизи бокаловидными клетками толстой кишки	Повышение барьерной функции кишечной стенки	Экссудативный тип диареи (при воспалительных заболеваниях толстой кишки, ишемическом и лучевом колитах)
Подавление оксидативного стресса и повышение уровня эндогенных антиоксидантов	Противовоспалительное действие	Экссудативный тип диареи (при воспалительных и токсических заболеваниях толстой кишки, ишемическом и лучевом колитах)
Регуляция водно-электролитного транспорта в колонocyтах	Антидиарейное действие	Секреторный тип диареи при ААД и бактериальном колите
Стимуляция выработки регуляторного пептида PYY и активация 5-HT-4 рецепторов	Модуляция кишечной моторики	Дискинетический компонент диареи (ингибирование толсто-тонко-кишечного рефлюкса, рефлекторное усиление сокращений миоцитов)
Снижение висцеральной чувствительности слизистой оболочки	Регуляция кишечной моторики	Дискинетический вариант диареи при СРК
Создание благоприятной среды для роста собственной флоры	Пребиотическое действие	Осмотический компонент диареи (ускорение ферментации углеводов нормофлорой)

При различных вариантах СРК возможно сочетанное применение Закофалька и Мукофалька. Мукофальк обеспе-

чивает эффективную энтеросорбцию на уровне тонкой и толстой кишки, а в комбинации с Закофальком усиливает противовоспалительный и цитопротективный эффект в толстой кишке, что чрезвычайно важно учитывать при лечении больных ПИ-СРК.

Таблица 43. Обоснование применения препарат Закофальк при ПИ-СРК и СРК с диареей

Основные патогенетические механизмы СРК с диареей	Фармакологические эффекты масляной кислоты
Субклиническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки	Снижает воспалительную инфильтрацию и проницаемость слизистой оболочки кишки
Повышение синтеза провоспалительных цитокинов	Ингибирует активацию ядерного фактора NF-kB в клетках слизистой оболочки Снижает секрецию провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12 Подавляет продукции интерферона-γ Повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10
Висцеральная гиперчувствительность слизистой оболочки кишки к нейромедиаторам, гастроинтестинальным гормонам, метаболитам	Снижает висцеральную чувствительность
Изменение моторной функции кишечника (спастическая, гипермоторная дискинезия, или их чередование)	Ингибирует масс-сокращения и нормализует время транзита химуса
Нарушение трансэпителиального транспорта ионов	Нормализует всасывание и секрецию воды и электролитов в толстой кишке
Дисрегуляторные нарушения иммунной системы кишечника	Улучшает метаболизм колоноцитов
Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты	Восстановление метаболического потенциала индигенной флоры

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.

Заключение

Хроническая диарея может быть проявлением многих заболеваний как кишечника, так и других органов. При этом патофизиологические механизмы диареи могут быть различными. В одних случаях (тиреотоксикоз, функциональная диарея) ведущим патогенетическим механизмом оказывается усиление перистальтики кишечника, в других (дисахаридазная недостаточность) – нарушение переваривания и всасывания с повышением осмолярности кишечного содержимого, в третьих (випома) – повышение секреции воды и электролитов в кишечнике.

Задача терапевта, к которому обратился больной с диареей, заключается в том, чтобы с помощью цепочки последовательных действий попытаться выявить заболевание, послужившее причиной возникновения кишечных расстройств, и назначить больному соответствующее лечение. Проще это осуществить при острой диарее, которая часто имеет инфекционное происхождение и нередко заканчивается самоизлечением через несколько дней.

Значительно труднее распознать причины хронической диареи. На первом этапе диагностики важно установить уровень поражения. Так, при обнаружении полифекалии, анемии, гипопротенемии можно думать о синдроме мальабсорбции. Наличие у больного учащенной дефекации с выделением небольшого объема каловых масс с примесью крови или слизи свидетельствует о возможном поражении толстой кишки. Водная диарея, не прекращающаяся после голодания, дает основание заподозрить гормонально-активную опухоль.

На следующем этапе проводится диагностический поиск уже в рамках того или иного синдрома. Так, при синдроме мальабсорбции применяется комплекс лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих диагностировать такие

заболевания, как панкреатит, целиакия, болезнь Уиппла. При наличии поносов, предположительно связанных с поражением толстой кишки, с помощью рентгенологических, эндоскопических исследований исключают хронические воспалительные заболевания толстой кишки, микроскопический колит, ишемический колит, злокачественные опухоли.

Терапевтические мероприятия, проводимые у больных, страдающих диареей, должны предусматривать в первую очередь лечение основного заболевания, послужившего причиной ее развития. Симптоматические антидиарейные средства следует назначать дифференцированно, по строгим показаниям с учетом их основного механизма действия.

Такой подход к обследованию и лечению больных, страдающих хронической диареей, позволит снизить частоту диагностических ошибок и улучшить результаты лечения.

Список литературы

Агафонова Н. А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: пособие для врачей/ М.: Форте принт, 2013-52 с.

Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста: учебное пособие /М.: Форте принт, 2011, 56 с.

Бондаренко В. М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей.-М.ГЭОТАР-Медиа-2007.

Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001, № 3, с. 20–29.

Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Добрынин В. М., Захарченко М. М., Богданов И. В. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике // СПб, 2003. С. 36.3.

Ерофеев Н. П., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб, 2012.

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Синдром диареи. Москва: Гэотар Медицина; 2000: 135 с.

Корвякова Е. Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб, 2000. С. 44.

Маев И. В., Черемушкин С. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III// Consilium Medicum. Гастроэнтерология 2007.1.С. 29-34

Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме

Савельева: современный взгляд на проблему // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6, № 6, с. 406–409.

Радченко В. Г., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб, 2010. 36 с.

Симаненков В. И., Лутаенко Е. А. Лечение СРК с позиций доказательной медицины. СПб. 2008.108.

Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // *Рус. мед. журн.* – 2006. – № 2. – С. 3–6.

Парфенов А. И. *Энтерология*. Москва:ТриадаХ; 2002: 724 с

Шептулин А. А. Современные возможности применения различных форм имодиума в лечении больных с острой диареей и синдромом раздраженного кишечника (функциональной диареей). *Ж.Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001; 3 : 26-30.

Binder Y.J. Speculations on the pathophysiology of functional diarrhoea. In: Goebell H., Holtmann G., Talley N. (eds); *Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Concepts and controversies*. Dodrecht: Kluwer Academic Publishers; 1997: 233-235.

Blackstone M.O., Kirsner J.B. Clinical application of diagnostic tests in selected colonic disorders. In: Phillips S.F., Pemberton J.H., Shoster R.G. (eds); *The large intestine: physiology, pathophysiology and disease*; New York : Raven Press; 1991: 253-302.

Chang E.B., Rao M.C. *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Leonard R. Johnson; 1994: 2027-2082.

Madara J.L., Stafford J. Interferongamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 1989; 83 (2): 724-727.

Barrett K.E. Bowditch lecture. Integrated regulation of intestinal epithelial transport: intercellular and intracellular pathways. *Am J Physiol* 1997; 272 (4 Pt 1): 1069-1076.

Krejs G.J. Secretory diarrhea. In: Bayless T.M. (ed.); *Current therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. Philadelphia/Toronto: Decker Inc.; 1984: 255-259.

Ericsson C.D. Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of travelers diarrhea // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41 (suppl. 8). – P. 557–563.3.

Farthing M.J.G. Antisecretory drugs for diarrheal disease // *Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario.* – Basel, 2006. – P. 74–93.4.

Fine K.D., Lee E.L. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114. – P. 29–36.5.

Hammer H.F. Intractable diarrhea // *Syllabus of the postgraduate teaching program.* – 15 United European Gastroenterology Week. – Paris, 2007. – P. 161–163.6.

Lembo A. Peripheral opioids for functional GI disease: a reappraisal // *Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario.* – Basel, 2006. – P. 151–164.

Для заметок

Для заметок

Учебное пособие

под редакцией Л. И. Буторовой, Г. М. Токмулиной

Синдром хронической диареи
в практике терапевта:
тактика обследования,
основные принципы лечения

Сдано в набор 03.10.2014
Подписано в печать 29.10.2014
Формат 60х90 1/16. Бумага мелованная 115 г/м²
Гарнитура Mugiad Pro. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

