


Синдром диареи в терапевтической практике.

Проф. Ардатская М.Д.
Кафедра гастроэнтерологии ФГБУ
«УНМЦ» УД Президента РФ.



ПРИЗНАКИ ДИАРЕИ

- **Учащенное (более 2-3 раз в сутки) опорожнение кишечника**
- **Увеличение общей массы кала более 200 г в сутки**
- **Увеличение содержания воды в кале (с 60-75% до 85-95%)**
- **Может сопровождаться рвотой, лихорадкой, анорексией, гипервентиляцией.**

ДИАРЕЯ

Острая

Менее 2-3 недель

Anamnesis morbi
начинается с текущего
заболевания

Причины:
- инфекции
- воспаление
- лекарства

Хроническая

Более 2-3 недель

Связана с
хроническими
заболеваниями.

Причины:
разнообразные
см. следующий
слайд

ПРИЧИНЫ ДИАРЕИ

Гастрогенные

Атрофические гастриты со снижением кислотности
Резекция желудка
Демпинг-синдром

Панкреатогенные

Хронический панкреатит
Муковисцидоз

Гепатобилиарные

Хронические гепатиты
Обструкция желчных путей
Патология фатерова соска

Тонкокишечные неинфекционные

Ферментопатии (лактазная, дисахаридазная недостаточность)
Целиакия, Болезнь тяжелых цепей, Лимфомы
Болезнь Крона
Болезнь Уиппла

Интестинальная ишемия
Синдром переменного иммунодефицита
Лимфофолликулярная гиперплазия
Избыточный бактериальный рост
Синдром короткой кишки

Толстокишечные неинфекционные

Язвенный колит и Болезнь Крона
Ишемический колит
Псевдомембранозный (антибиотикоассоциированный) колит
Коллагеновый колит
Лимфоцитарный и Эозинофильный колит
Полипоз
Опухоли

ПРИЧИНЫ ДИАРЕИ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Энтерогенные инфекционные

Бактериальные (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз и др.)

Вирусные (СПИД, герпес, цитомегаловирус, ротавирусы и др.)

Энтеротоксигенные (стафилококковая инфекция)

Паразитарные

Грибковые

Нейрофункциональные

Синдром раздраженного кишечника (СРК)

Функциональная диарея

Эндокринные

Сахарный диабет

Тиреотоксикоз

Болезнь Аддисона

Сосудистые

Интестинальная ишемия

Васкулиты

Гормональноактивные опухоли

ВИПома

Гастронома

Карциноид

Медуллярная карцинома щитовидной железы

Токсические

Алкоголь

Уремия

Лекарственные

Радиационные

Другие

Системная склеродермия с висцеральными проявлениями

Амилоидоз

Лимфопролиферативные заболевания

Механизмы диареи

- **Секреторная**
- **Экссудативная**
- **Осмотическая**
- **Моторная**

Секреторная

обусловлена прямой стимуляцией секреции (цАМФ-зависимой) воды и электролитов в просвет тонкой и/или толстой кишки при действии секреторных агентов. К числу последних могут быть отнесены бактериальные токсины (холерный, сальмонелезный, термостабильный токсин кишечной палочки, шигелл, стафилококка и др.), вирусы, простагландины, некоторые интестинальные пептиды и биоамины (вазоактивный интестинальный пептид - VIP, гастрин, серотонин). При секреторной диарее не только увеличивается кишечная секреция, но и уменьшается всасывание жидкости и электролитов. Характер стула - водянистый, многократный, большого объема (800-1000 мл и более).

Осмотическая

- связана с нарушением полостного или мембранного пищеварения и накоплением в просвете кишки осмотически активных нутриентов (атрофический гастрит со снижением секреции, резекция желудка, демпинг-синдром, панкреатит, ферментопатии, целиакия, билиарная недостаточность и др.) или приемом осмотических слабительных. Это вызывает выход воды в полость кишки по осмотическому градиенту и увеличение массы жидкого химуса. Характер стула - жидкий или кашицеобразный, объемом 300-600 мл, частотой 2-4 раза в сутки, возможна связь с едой.

Экссудативная

обычно обусловлена воспалением и изъязвлением слизистой оболочки толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона, ишемический колит, радиационные поражения, дивертикулярная болезнь (дивертикулит), инвазивные инфекции, туберкулез, опухоли) с выделением в просвет крови, слизи, гноя, белкового экссудата.

Если к доминирующему экссудативному компоненту диареи не присоединяется секреторный, то стул жидкий, скудный (в пределах суточной нормы) с небольшим количеством каловых масс или без них.

Моторная

- может быть двух видов.
- Чаще всего она связана с возрастанием двигательной пропульсивной активности вследствие усиления стимулирующих моторику регуляторных влияний (серотонин, мотилин, холецистокинин). Возможна связь со стрессом (СРК, функциональной диареи). Характер стула - полуоформленный, небольшими порциями, объем не более 300 мл
- Как дополнительный компонент моторная диарея может присутствовать после резекции желудка, при демпинг-синдроме, синдроме короткой кишки, вследствие стимуляции рецепторов кишечной стенки большим объемом непереваренных каловых масс
- Другой вариант моторной диареи гипотонический со снижением тонуса кишечной стенки, что характерно для диабетической энтеропатии, склеродермии (сочет с осмот. компонентом).

Диагностический поиск

I этап

Оценка клинических данных. Исключение острой инфекционной диареи (бактериологическое исследование) и проведение первичных скрининговых тестов (ОАК, БиоХИ, исследования метаболитов микрофлоры (КЖК) и/или копрологическое исследование и др.)

II этап

УЗИ, пассаж бария по ЖКТ, колоноскопия, гистологическое и гистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишки.

Диагностический поиск

III этап

Специальные методы исследования в частности для оценки функции других органов пищеварения (или специальные тесты, уточняющие патологию – напр. фекальная эластаза, антитела различных классов и т. д.)), эндокринной системы, вегетативной нервной системы и т.д.

Основные группы антидиарейных средств

1. Антибактериальные препараты (разные группы)

2. [Saccharomyces boulardii](#) ([Энтерол](#))

3. Препараты *B. subtilis* и *B. Cereus* Бактисубтил Споробактерин

4. Ферментные препараты

[Креон](#)

5. Ингибиторы кишечной моторики

Опиаты ([лоперамид](#)) , Аналоги [соматостатина](#) ([октреотид](#)) , Холинолитики

Антагонисты 5-HT₃ серотониновых рецепторов (ондансетрон, алосетрон, цилансетрон)

6. Ингибиторы кишечной секреции

Опиаты (лоперамид) , Аналоги соматостатина (октреотид) , Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)

7. Вяжущие средства, адсорбенты

[Смектит](#) , [Мукофальк](#) , Препараты белой глины (каолин, аттапульгит)

Препараты висмута

Лигнин , Поливидон, Отруби

8. Стимуляторы абсорбции

Аналоги соматостатина (октреотид) , Кортикостероиды

9. [Оральные регидратанты](#) ([регидрон](#))

10. Альфа-адренергические агонисты ([клонидин](#))

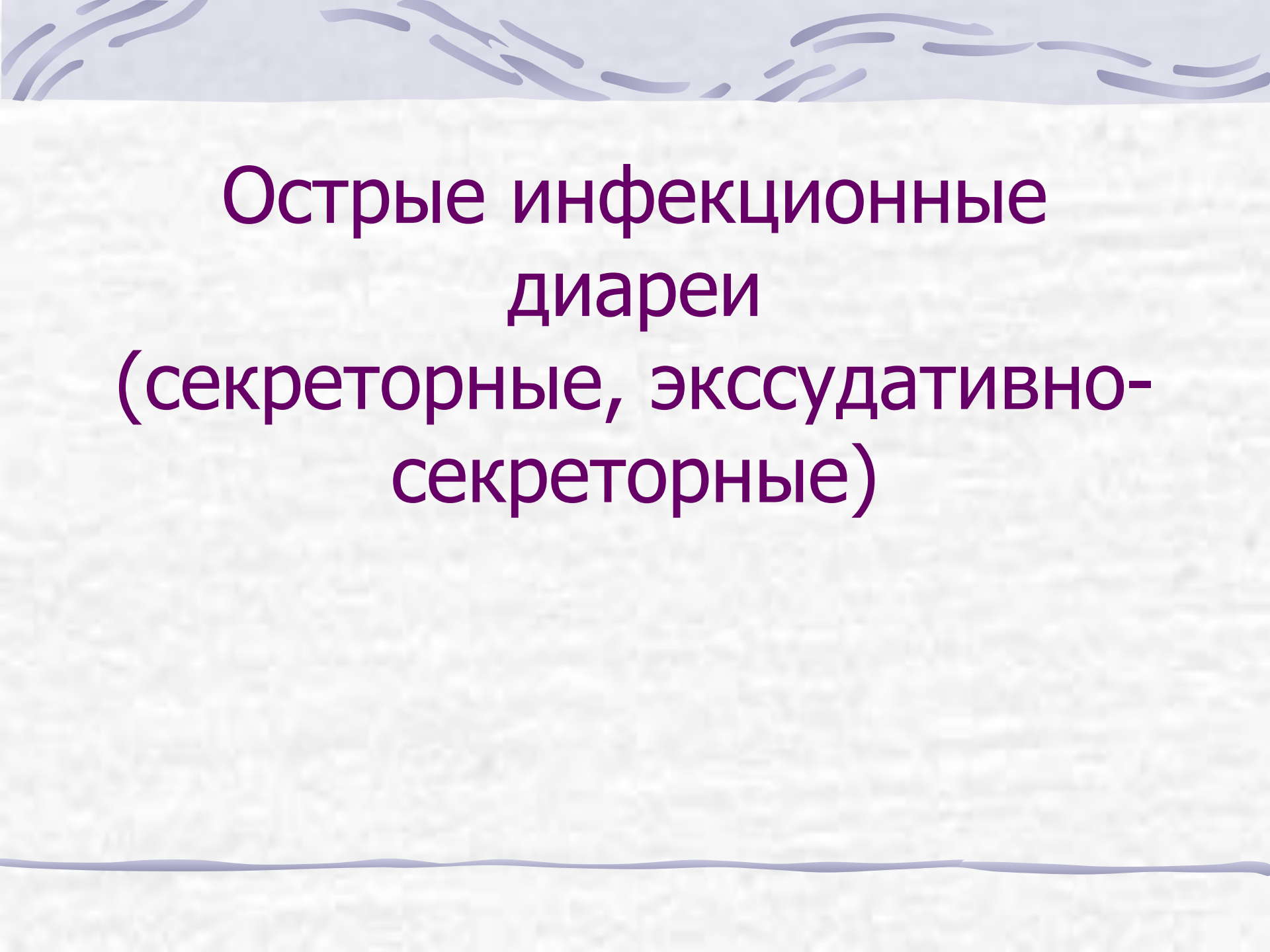
11. Пробиотики

Бифидосодержащие (Бифидум Баг, [бифиформ](#), бифилонг, пробифор) , Лактосодержащие (Трилакт,

[лактобактерин](#), [аципол](#), [ацилакт](#)) , Микробные метаболиты ([хилак форте](#))

12. Препараты других групп

Ингибиторы энкефалиназ Блокаторы хлоридных каналов , Берберин



Острые инфекционные
диареи
(секреторные, экссудативно-
секреторные)

ОСНОВНЫЕ АГЕНТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОСТРУЮ ИНФЕКЦИОННУЮ ДИАРЕЮ

| Агрессоры | Возействие на слизистую оболочку | Специфическое воздействие на пристеночную слизь | Клиника |
|---|--|---|---|
|  <p>Инвазивные бактерии</p> | <p>Серьезные повреждения энтероцитарного слоя: изъязвление и абсцесс слизистой оболочки кишечника.</p> | <p>Поражение, прилегающего к слизи слоя IgA , дисбаланс нормальной микрофлоры кишечника</p> | <p>Слизисто - кровянистые диареи</p> |
|  <p>E.coli</p> | <p>Проникновение в слизистый слой и размножение</p> | | <p>Дизентерийный синдром</p> |
| <p>Сampylobacter jejuni</p> | <p>Фиксация на щеточной кайме и выделение энтеротоксинов</p> | | <p>Тяжелое общее состояние с системными осложнениями</p> |

ОСНОВНЫЕ АГЕНТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОСТРУЮ ИНФЕКЦИОННУЮ ДИАРЕЮ



| Агрессоры | Воздействие на слизистую оболочку | Воздействие на пристеночную слизь | Клиника |
|---|--|-----------------------------------|---|
| <p><i>Shigella boydii</i></p> <p><i>dysenteriae</i></p> <p><i>flexneri</i></p> <p><i>sonnei</i></p> | <p>Проникновение и размножение в энтероцитах</p> | <p>Разрушение</p> | <p>Дизентерийный синдром</p> |
| <p><i>Salmonella</i></p> <p>(>2000 серотипов)</p> | <p>Проникает через слизистый барьер, оставаясь неповрежденной, размножается в ретикулоцитах</p> | <p>Разрушение</p> | <p>Короткий инкубационный период, Тяжелое общее состояние, диссеминация</p> |
| <p><i>Yersinia enterocolitica</i></p> | <p>Размножение в лимфоидных фолликулах. Проникает через слизистый барьер, оставаясь неповрежденной</p> | <p>Разрушение</p> | <p>Боли в правой подвздошной ямке</p> |

ОСНОВНЫЕ АГЕНТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОСТРУЮ ИНФЕКЦИОННУЮ ДИАРЕЮ

| Агрессоры | Воздействие на слизистую оболочку | Воздействие на пристеночную слизь | Клиника |
|---|---|---|---|
|  <p>Токсикогенные Бактерии</p> | <p>Фиксация на щеточной кайме энтероцитов (тонкая кишка). Пенетрация энтеротоксинов, стимулирующих аденилатциклазу. Водно-электролитную гиперсекрецию</p> | <p>Реактивная гиперсекреция и десквамация слизи в просвет кишечника</p> | <p>Обильные водянистые диареи</p> |
|  <p>E.coli энтеротоксигенные</p> | <p>Адгезия</p> | | <p>Туристы (50% случаев)</p> |
|  <p>Staphylococcus aureus</p> | <p>Энтеротоксины</p> | | <p>Инкубационный период 1-6 часов, рвота, температуры нет</p> |

ОСНОВНЫЕ АГЕНТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОСТРУЮ ИНФЕКЦИОННУЮ ДИАРЕЮ



| Агрессоры | Воздействие на слизистую оболочку | Воздействие на пристеночную слизь | Клиника |
|--------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Vibrio cholerae | Адгезируются к ворсинкам, Продуцируют токсины | | Холерный синдром |
| Bacillus cereus | Цитотоксические энтеротоксины | | Без температуры или > 24 часа |
| Clostridium perfringens | Цитотоксические энтеротоксины | | Инкубационный период до 6 часов |
| Aeromonas hydrophila | Энтеротоксины | | Инкубационный период от 1 до 3 дней |

ОСНОВНЫЕ АГЕНТЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОСТРУЮ ИНФЕКЦИОННУЮ ДИАРЕЮ



| Агрессоры | Возействие на слизистую оболочку | Воздействие на пристеночную слизь | Клиника |
|-------------------|---|--|--|
| Вирусы | | | |
| Ротавирус | Проникает в энтероциты. Разрушает эпителий поверхности с развитием некроза. Нарушение абсорбции | Реактивная гиперсекреция и усиленная десквамация слизи в просвет | Водянистая диарея, сильная рвота в начале. Температура. |
| Аденовирус | Проникает в энтероциты. Разрушает эпителий поверхности с развитием некроза. Нарушение абсорбции | | Диарея, рвота, температура, респираторные симптомы, конъюнктивит |
| Норвалк | Разрушение эпителия и гипертрофия крипт. | | Диарея, невысокая температура, абдоминальные судороги, мышечные боли |

Актуальность проблемы в мире



- Ежегодно в мире 1,7 миллиардов человек переносят острую кишечную инфекцию (ОКИ)

- По данным ВОЗ, ОКИ занимают третье место среди причин детской смертности
- Около 4 миллионов человек умирают от кишечных инфекций и их осложнений



- ✓ Кишечные инфекции, особенно у детей до года, отрицательно сказываются на росте и развитии ребенка



21 ВЕК – ВЕК ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вирусные диареи – группа инфекционных заболеваний кишечника с фекально-оральным путем передачи, характеризующихся развитием острого гастроэнтерита осмотического типа на фоне интоксикации и обезвоживания.

- Каждый год в мире отмечается более миллиарда случаев диареи, из которых **60-70%** вирусного происхождения.
- Заболеваемость ротавирусной инфекцией в РФ - **876** на **100 000** населения в **2011** г.
- В развивающихся странах гастроэнтериты являются причиной **3** миллионов смертей в год.

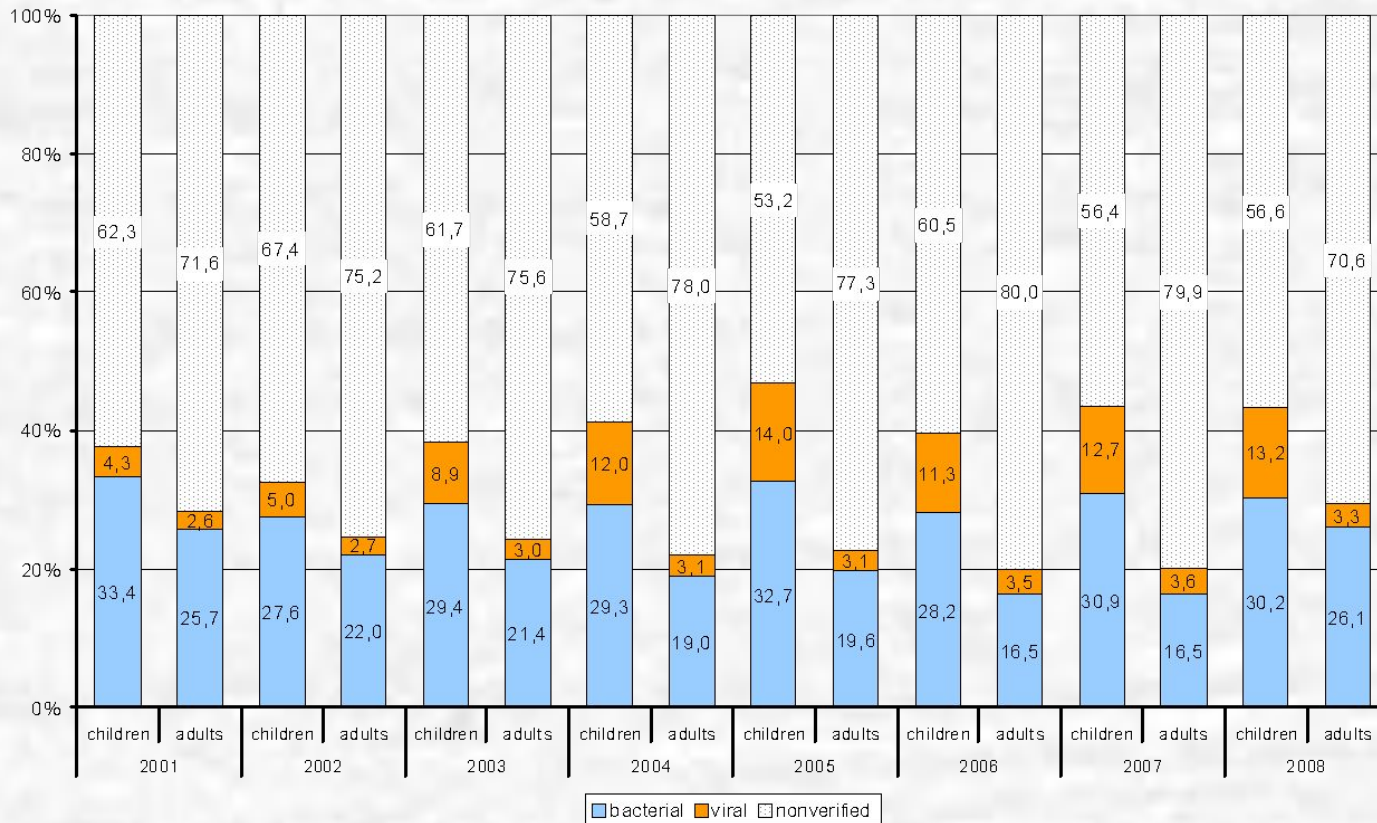
Возбудители вирусных диарей

- Ротавирусы
- Калицивирусы (норовирусы и саповирусы)
- Аденовирусы группы F (40 и 41 серотип)
- Астровирусы
- Коронавирусы, включая торовирусы
- Энтеровирусы (Коксаки А 2, 4, 7, 9, 1, 6; Коксаки В 1-5; ЕСНО 11-14, 16-22)
- Цитомегаловирусы
- Реовирусы
- Бокавирусы
- Пестивирусы
- Пикобирнавирусы
- Агент Айчи (айхи - вирусы)
- Пареховирусы

Неуправляемый эпидпроцесс!

- **Повсеместность территориального распространения;**
- **Выраженная зимняя или зимне-весенняя сезонность;**
- **Поражение лиц всех возрастных групп;**
- **Высокий удельный вес среди заболевших детей в возрасте от 1 года до 3 лет;**
- **Высокая контагиозность и преобладание водного и контактно-бытового путей передачи инфекции;**
- **Локальность домашних очагов, ограниченных одной семьей;**
- **Возможность бессимптомного вирусоносительства среди детей и взрослых;**
- **Возможность внутрибольничного распространения инфекции.**

Верификация ОКИ в Санкт-Петербурге



Терапия кишечных инфекций – какой столп главный?

Полное выздоровление

Этиотропная
терапия

Регидратационная
терапия

Патогенетическая
терапия

Симптоматическая
терапия

Режим
Диета

Нюансы терапии ОКИ

В остром периоде эффект лечения наиболее заметен, а с 4-5 дня динамика «скромная»

В первые 2 суток максимальный эффект от регидратационной терапии

К 3-4 суткам становится «понятен» результат применения антибиотиков

Период реабилитации, приходящийся на «жизнь дома», мало интересен врачу стационара

Реабилитация кишечника после ОКИ – «заброшенная территория», не включенная ни в один стандарт

ОКИ и состояние кишечной микрофлоры

- Одним из факторов, определяющих тяжесть заболевания, продолжительность и сроки санации от возбудителя при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста, является **состояние микробиоценоза кишечника.**

(Мазанкова Л.Н. Оценка состояния кишечной микрофлоры при ОКИ у детей младшего возраста, Детские инфекции, 2005, Т. 4, № 3)

КИПФЕРОН®

КИП

+

ИНТЕРФЕРОН

60 мг

Иммуноглобулин

M

G

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ИНТЕРФЕРОН
АЛЬФА-2

СОЧЕТАНИЕ АНТИТЕЛ:

- АНТИВИРУСНЫЕ
- АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ
- АНТИХЛАМИДИЙНЫЕ
- АНТИТОКСИЧЕСКИЕ

ДЕЙСТВИЕ:

- ПРОТИВОВИРУСНОЕ
- АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ
- ПРОТИВОГРИБКОВОЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ

**Сочетание КИПа и ИНТЕРФЕРОНА оказывает положительное
действие
на иммунную систему**

ЭФФЕКТ КИП

- **Нейтрализует вирусы, бактерии, простейшие** (опсонизирующее действие)
- **Защищает слизистую оболочку ЖКТ** (выполняет роль сорбента- протективное действие иммуноглобулинов)
- **Уменьшает адсорбцию микробов на клетках эпителия ЖКТ**
- **Уменьшает размножение прикрепившихся к слизистой оболочке клеток**
- **Регулирует собственный иммунный ответ**

Уникальные свойства ИНТЕРФЕРОНОВ

- Способствует выработке собственных АТ (sIgA и sIgM)
- Противовирусный
- Противомикробный
- Радиопротекторный
- Способствует нормализации интерфероногенеза
- Способствует нормализации Т- и В-лимфоцитов
- Способствует нормализации синтеза SIgA и sIgM
- Улучшает состав микрофлоры кишечника
- Эффективность в малых дозах
- Высокая иммуностропность в небольших дозах
- Модулирующее влияние на иммунитет

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ СОСТАВ ИНТЕРФЕРОН-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

| Название препарата | Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b | Другие компоненты | | Форма выпуска | Фарм. группа |
|--------------------|---|---|---------------------|---------------|---|
| ВИФЕРОН | 500 тыс.МЕ | ТОКОФЕРОЛА АЦЕТАТ-0,06 | ВИТАМИН С - 0,015 г | Свечи | Медицинские иммунобиологические препараты, цитокины |
| ГЕНФЕРОН | 500 тыс МЕ | ТАУРИН 0,01г | АНЕСТЕЗИН 0,055г | Свечи | Медицинские иммунобиологические препараты, цитокины |
| ГИАФЕРОН | 500 тыс.МЕ | ГИАЛУРОНАТ натрия 0,012 г | | Свечи | Медицинские иммунобиологические препараты, цитокины |
| КИПФЕРОН | 500 тыс.МЕ | КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат)60 мг | | Свечи | Медицинские иммунобиологические препараты, цитокины |

ДРУГИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА КИПФЕРОН®

| КИПФЕРОН® | ВИФЕРОН |
|---|--|
| Действующие вещества (2)- иммуностропные | Действующие вещества (1)- иммуностропное |
| Жир.основа –кондитерский жир | Жир.основа – масло какао |
| Оказывает влияние на все звенья иммунитета с момента введения (местно) | Воздействует на иммунитет после поступлен в кровь (не ранее, чем через час) |
| Выполняет роль сорбента при введении в прямую кишку | Не обладает подобными свойствами |
| Оказывает пролонгированное положительное влияние на микрофлору | Не обладает подобными свойствами |
| Разрешен для вагинального введения | Не разрешен для вагинального введения |
| Эффективен в лечении некротического энтероколита у недоношенных новорожденных | Подобных свойств не отмечено |
| Эффективен для профилактики нозокомиальных инфекций | Подобных свойств не отмечено |

ПРЕИМУЩЕСТВА СВЕЧНЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА:

- **Удобная форма введения**
- **Облегчает введение больших доз**
- **Уровень в крови как при внутривенном введении**
- **Достигает максимальной концентрации в крови через 1 час и сохраняется 12 часов**
- **Может сочетаться с антибиотиками и химиопрепаратами**
- **Ведет к нормализации интерферона в крови**
- **Положительно влияет на иммунитет**

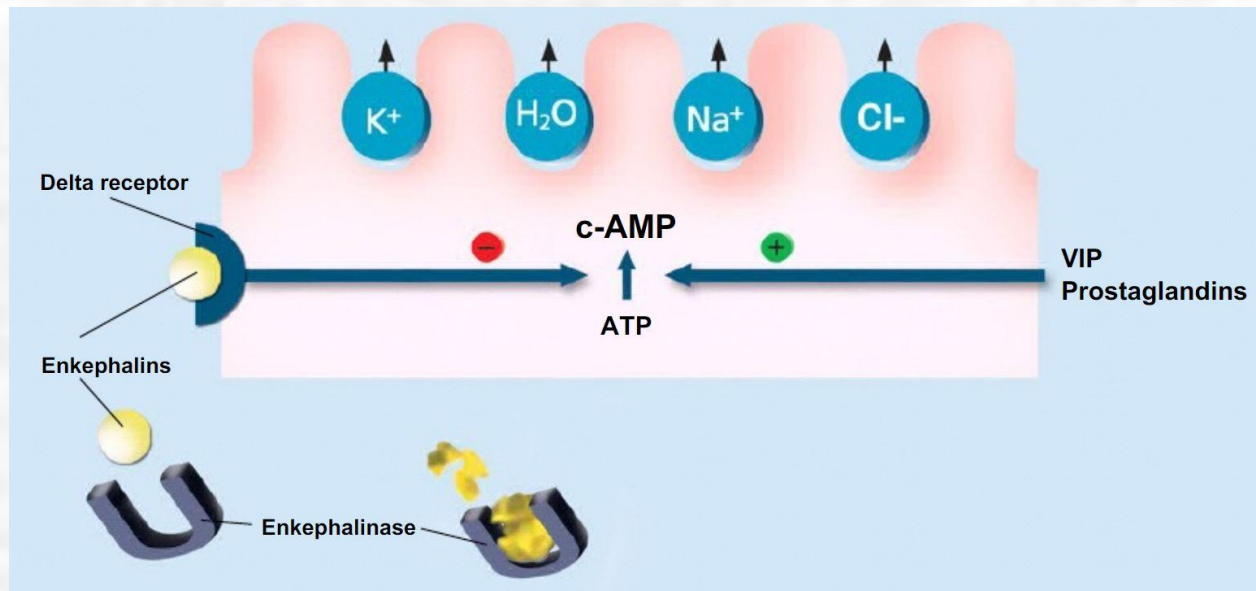
КИПФЕРОН



- ЯВЛЯЕТСЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ, ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ НА ВСЕ ЗВЕНЬЯ ИММУНИТЕТА
- БЕЗОПАСЕН
- ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Регуляция водной секреции ЖКТ

В норме водная регуляция кишечника определяется соотношением активности энкефалиназы и уровнем энкефалинов. Именно это позволяет контролировать потерю жидкости.



Патогенетическая обоснованность

Нормальный процесс секреции регулируется нейротрансмиттерами, энкефалинами и ферментом энкефалиназой

Базовое состояние

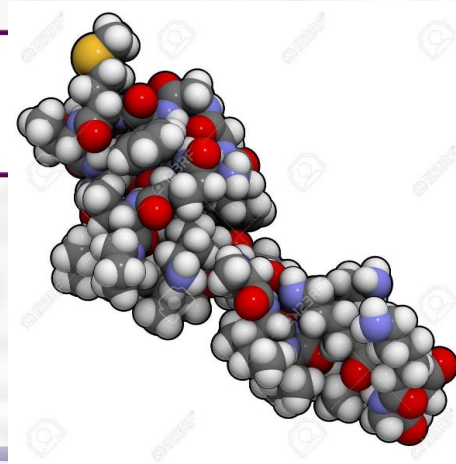
- Энкефалины приводят к снижению уровня цАМФ
- Вследствие этого уменьшается секреция воды и электролитов в просвет тонкого кишечника
- Энкефалиназа вызывает повышение уровня цАМФ, и следовательно, секреции воды и электролитов путем инактивации энкефалинов

Гиперсекреция

- При диарее вирусные и бактериальные токсины приводят к значительному повышению уровня цАМФ
- Секреция воды и электролитов в просвет тонкого кишечника.

Нормализация

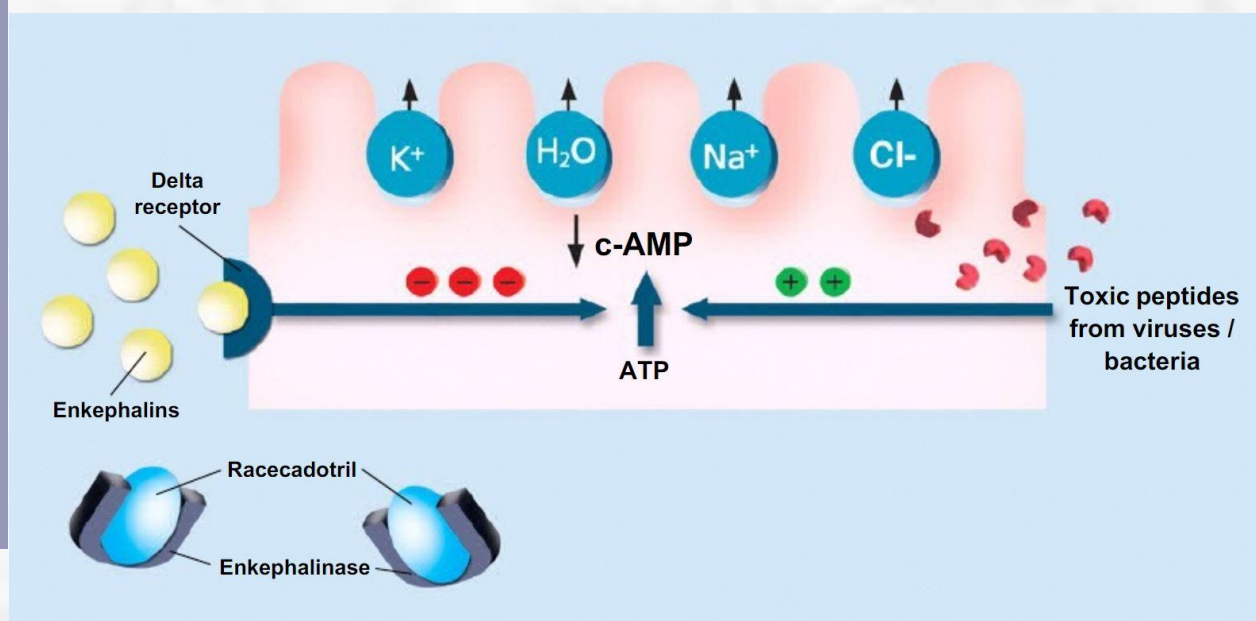
- **Рацекадотрил**
- Мощный и селективный ингибитор энкефалиназы
- Пролонгирует антисекреторное действие энкефалинов
- Препятствует гиперсекреции воды и электролитов кишечника



РАЦЕКАДОТРИЛ – МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Диасек®
(рацекадотрил)

обратимо ингибирует энкефалиназу, что позволяет внутренним энкефалинам нормализовать секрецию, т.е. остановить диарею и нормализовать стул, и организм не теряет электролиты!



ДИАСЕК (Рацекадотрил)

Клинические состояния в патогенезе которых усиление секреции в тонкой кишке **играет ведущую роль:**

- Большинство ОКИ с секреторным механизмом диареи
- Химиотерапия 5-фторурацилом и Иринотеканом
- Острая диарея любого генеза

Патогенетическая терапия

ДИАСЕК (Рацекадотрил)

Клинические состояния в патогенезе которых усиление секреции в тонкой кишке **играет ведущую роль:**

- ОКИ Со смешанным механизмом действия
- Билиарно-панкреатогенные диареи, особенно в начальном периоде (как вариант осмотической диареи)
- Колостомы

Компонент комплексной терапия

Клинические состояния в патогенезе которых усиление секреции в тонкой кишке может быть,
но не играет ведущей роли

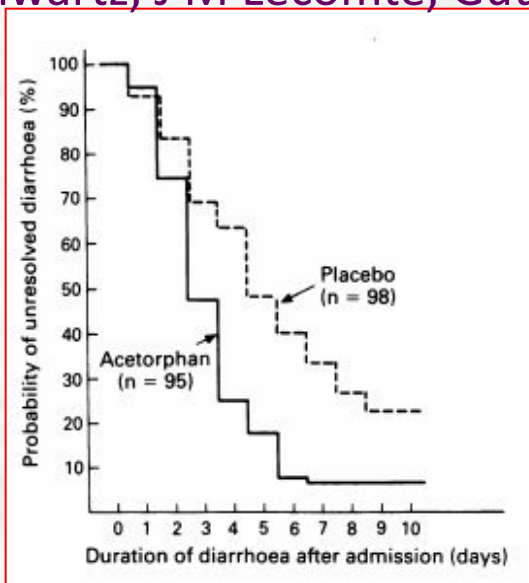
- ОКИ с преобладанием колита
- СРК
- ВЗК
- Короткая тонкая кишка, энтеростомы
- Резекция желудка
- Ваготомия

Симптоматическая терапия

Эффекты Рацекадотрила, как ингибитора энкефалиназы, на экспериментальную

и острую диарею Ph Baumer, E Danquechin Dorval, J Bertrand, J M Vetel, J C Schwartz, J M Lecomte, Gut, 1992, 33, 753-758

Исследование 193 пациентов с острой диареей, получающих ацеторфан (рацекадотрил) и плацебо.



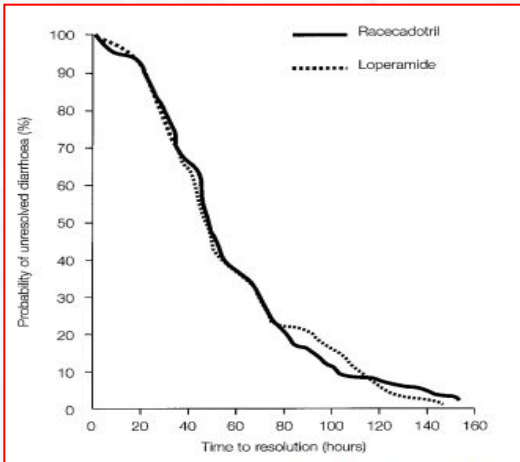
| | <i>Acetorphan</i> | <i>Placebo</i> |
|---|-------------------|----------------|
| Voluntary interruption of treatment | 0/96 | 5/103 |
| Duration of treatment (days) | 3.0 (0.2) | 4.4 (0.3)† |
| Total number of capsules | 11.6 (0.9) | 15.5 (1.2)* |
| Probability of recovery on day 4 | 75 (5)% | 37 (5)%† |
| Global evaluation of efficacy (analogue scale from 0 to 100): | | |
| Rating by physicians | 83 (2) | 61 (3)† |
| Rating by patients | 82 (2) | 62 (3)† |

Восстановление состояния происходило быстрее в группе ацеторфана (рацекадотрил), чем в группе плацебо.

На 4-й день восстановления составило 75 (5)% в группе ацеторфан (рацекадотрил), и 37 (5)% в группе плацебо.

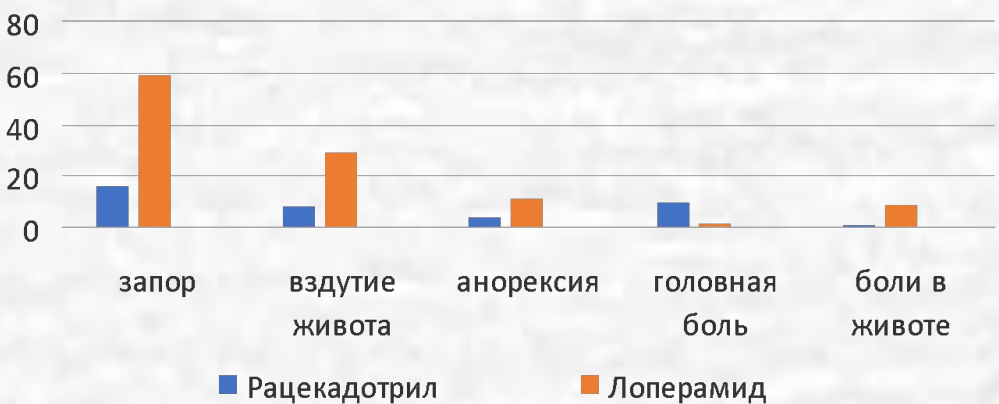
Многоцентровое сравнительное исследование рацекадотрила и лоперамида в лечении острой диареи у взрослых. D. Prado (for the Global Adult Racecadotril Study Group)

Возможность неразрешенной диареи



Время до разрешения диареи в часах

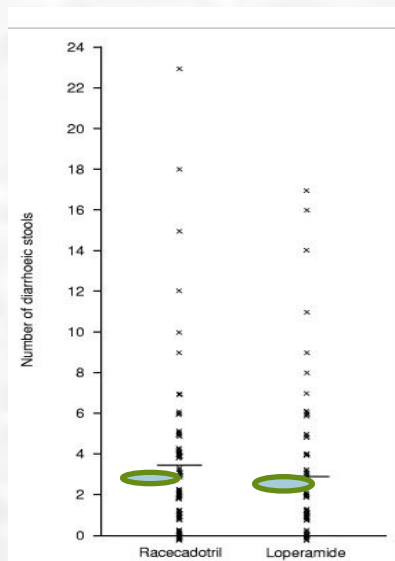
Побочные явления, выявленные во время приёма лоперамида и рацекадотрила



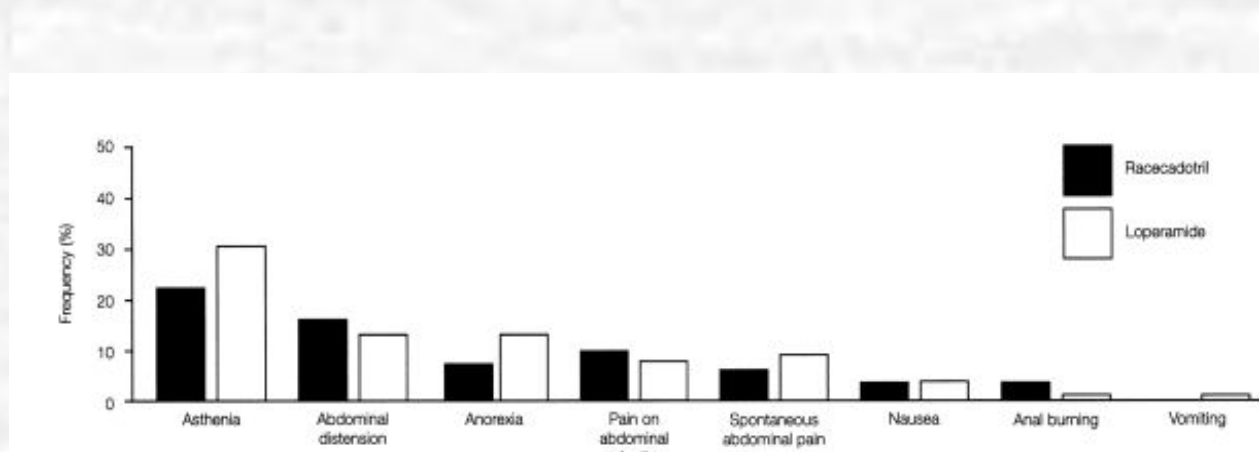
Исследование 945 пациентов (рацекадотрил 473; лоперамид 472), проводили с января 1998 по апрель 1999, 21 центр из 14 стран.
 Оба препарата продемонстрировали быстрое разрешение диареи, (в среднем два дня.)
 Оценивая спектр побочных явлений, рацекадотрил демонстрировал в три с половиной раза меньшее количество вторичных запоров по сравнению с лоперамидом.

Сравнение эффективности рацекадотрила и лоперамида у взрослых с острой диареей.

Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhea



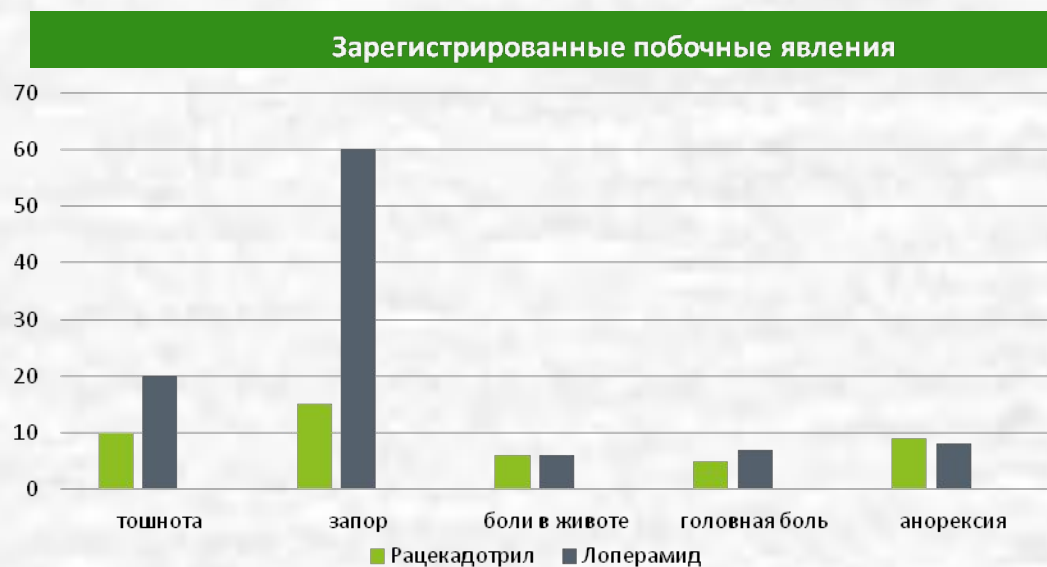
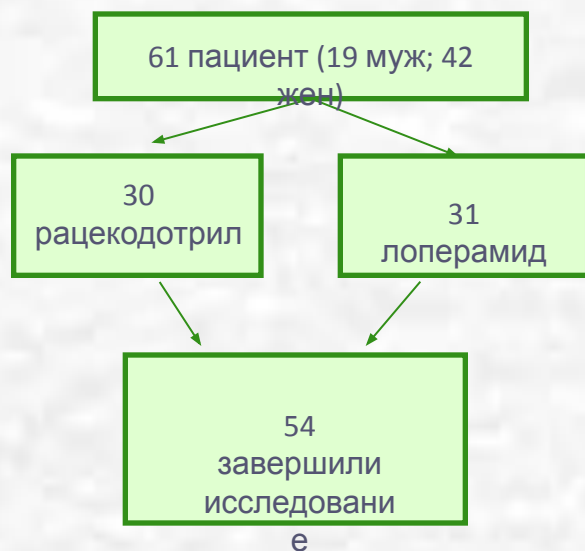
Среднее количество дефекаций за 12 часов было сравнимо между двумя препаратами 3,5 (рацекадотрил) 2,9 (лоперамид)



Спектр побочных явлений, связанных с приёмом препаратов был сравним.

Ингибитор энкефалиназы рацекадотрил и ингибитор кишечного транзита лоперамид были равно эффективны в разрешении острой диареи, однако рацекадотрил демонстрировал более высокий профиль безопасности.

Перспективное рандомизированное двойное слепое исследование рацекадотрила в сравнении с лоперамидом у пожилых пациентов, живущих в домах престарелых



Рацекадотрил продемонстрировал в 4 раза меньшее количество запоров у пожилых пациентов, чем препарат сравнения лоперамид

Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes
Luca Gallelli & Manuela Colosimo & Grazia A. Tolotta & Daniella Falcone

РАЦЕКАДОТРИЛ vs ЛОПЕРАМИД

| Свойства препарата | Лоперамид | Рацекадотрил |
|---|-----------|--------------|
| Влияние на кинетику ЖКТ | +++ | - |
| Снижение секреции | + | +++ |
| Бактериальная контаминация ¹ | + | - |
| Запоры ² | ++ | - |
| Негативное влияние на ЦНС ¹ | + | - |

Рацекадотрил, по сравнению с лоперамидом, показал сопоставимую эффективность, при этом высокий профиль безопасности

1. Duval-Iflah Y. Et al., Alimentary Pharmacology, 1999; (suppl. 6); 9-14
2. D.Turck et al. Aliment Pharmacol Ther 1999; (Suppl. 6), 27-32.

Основные преимущества

«Диасек»

Физиологический механизм действия

Повышает эффект пероральной регидратации

Профиль побочных действий сходный с плацебо

Нет лекарственных взаимодействий

Меньше побочных эффектов, чем у лоперамда

Риск дегидратации ниже за счет ограничения избыточной секреции

Безопасность длительного приема

Отсутствует риск СИБР

Высокий профиль безопасности у пожилых пациентов

ДИАСЕК Применение

ДИАСЕК (Рацекадотрил)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Симптоматическое лечение острой диареи

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Взрослым: 1 капсула 100 мг 3 раза в день перед едой

Лечение проводится до нормализации стула, но не более 7 дней
Диасек® можно применять совместно с другими препаратами от диареи (нифуроксазид)

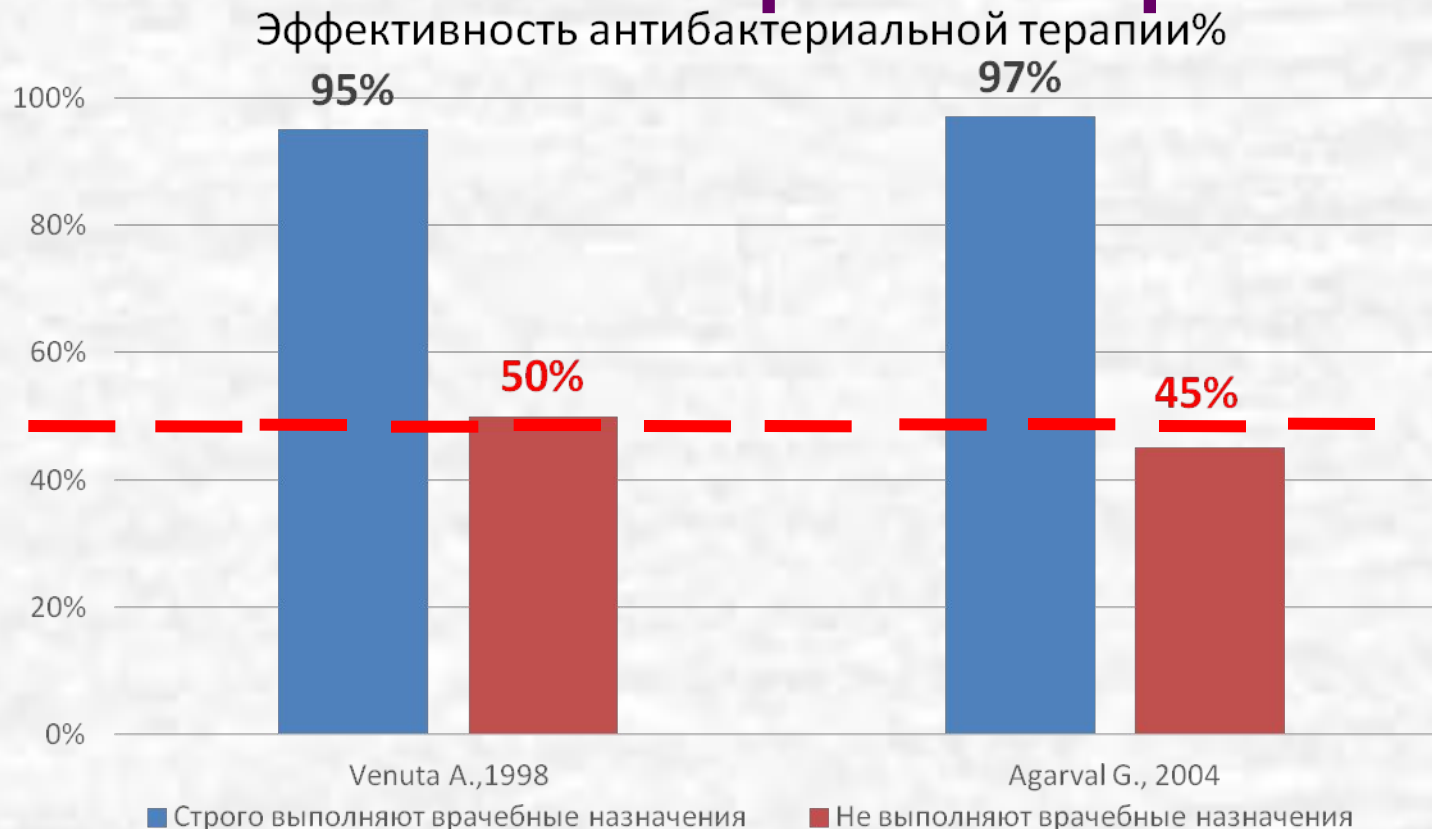
- Антибиотикоассоциированная диарея и антибиотикоассоциированный колит (псевдомембранозный), вызванные размножением [Clostridium difficile](#) является смешанной - экссудативной и секреторной.

Комплаентность

- **Степень приверженности пациента к проводимому лечению**
- Принимает ли больной назначенное лекарственное средство в соответствии с предписанием врача?
- **Некомплаентность (низкий комплаенс)** – любое отклонение больного от врачебных назначений

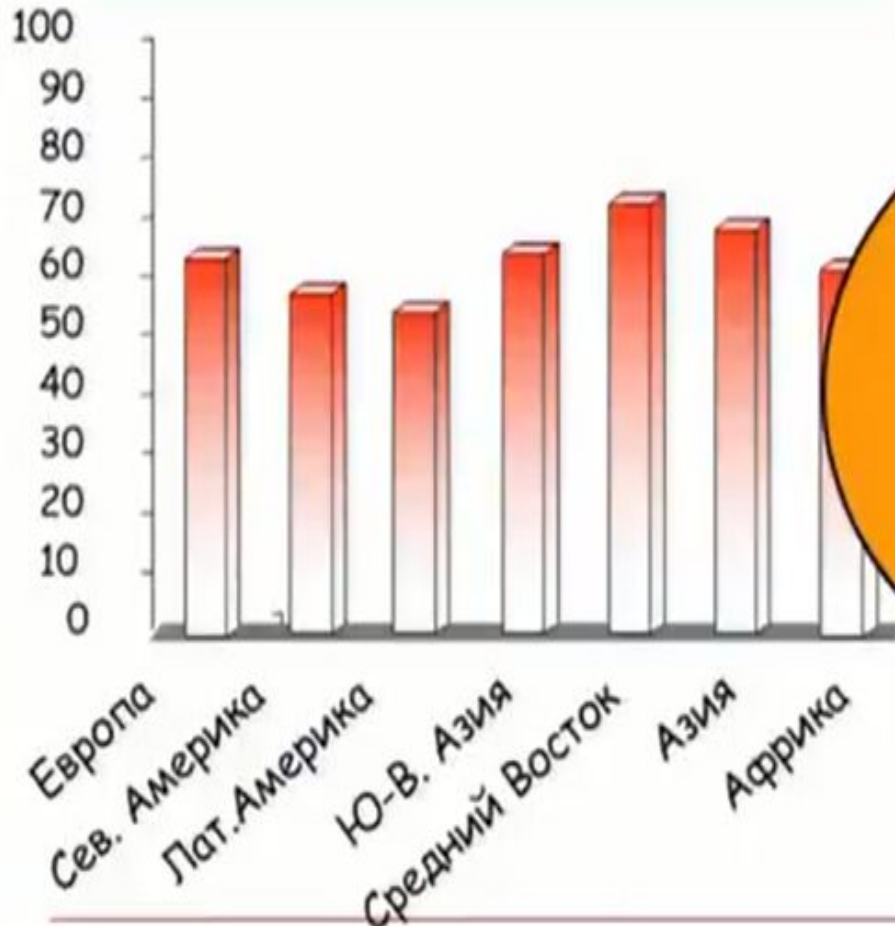
Недостаточная приверженность пациентов к приему антибиотиков

снижает эффективность антибиотикотерапии в 2 раза!



«Пропуск приема очередной дозы препарата или преждевременное окончание курса антибактериальной терапии могут сопровождаться снижением эффективности лечения и повышением вероятности развития лекарственной устойчивости бактерий» - **обязательная фраза в инструкции ко всем антибиотикам в США!**

Приверженность пациентов антимикробной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике*



Примерно в трети случаев АМТ прекращается пациентами досрочно

Низкая приверженность в лечении инфекций: последствия*

- Персистенция или рецидив инфекции
- Более тяжелое течение заболевания
- Возникновение осложнений
- Провоцирование появления резистентных штаммов микроорганизмов
- Увеличение стоимости лечения, дополнительные затраты на госпитализацию
- Потеря доверия к врачу

В России низкая приверженность пациентов к

Анкетировано 1575 пациентов, получавших
антибиотики

приему антибиотиков

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

ПОДАВЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ

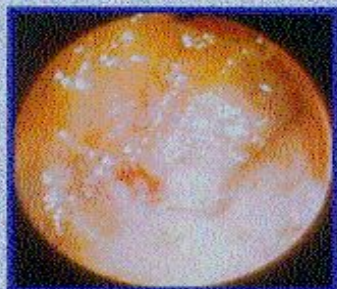


НАРУШЕНИЕ РАВНОВЕСИЯ КИШЕЧНОЙ ЭКОСИСТЕМЫ



ДИАРЕЯ

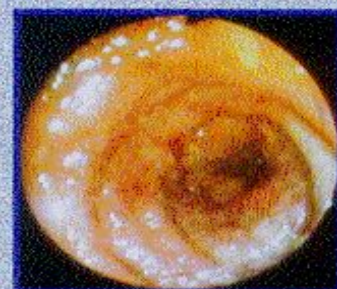
РАЗВИВАЕТСЯ
В 20-30%
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ



ЭРОЗИВНЫЙ КОЛИТ



ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ КОЛИТ



ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ
КОЛИТ

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ – 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-й и 10-й день после начала терапии, однако у трети пациентов могут появляться и спустя 4 недели после отмены антибиотиков

Проявление симптомов дискомфорта и диареи



Стандартный курс
антибиотикотерапии – 7-14 дней



Факторы риска развития диареи, ассоциированной с приемом

ФАКТОРЫ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К АНТИБИОТИКУ

Антибиотики широкого спектра действия:

- Амоксициллин
- Амоксициллин-клавулановая кислота
- Цефалоспорины 2-го и 3-го поколений
- Фторхинолоны
- Эритромицин и другие макролиды

Терапевтические режимы лечения:

- длительные курсы
- повторные курсы
- пероральный прием
- комбинированная АБ-терапия

Антибиотики, экскретируемые желчью

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАЦИЕНТОМ

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

Частые и/или длительные госпитализации

Инвазивные методы диагностики и лечения

Энтеральное питание

Антибиотики

- Прямое нарушение кишечного микробиоценоза с его последствиями: изменение продукции КЖК, нарушение микробного метаболизма углеводов и желчных кислот
 - Чаще всего развитие ААД связано с приемом амоксициллина/клавуланата, эритромицина и др. макролидов, цефалоспоринов и пенициллинов

- «старые пенициллины»: ампициллин подавляет а- и анаэробной микрофлоры, амоксициллин способствует увеличению популяции *Enterobacteriaceae* spp.)
- Пероральные цефалоспорины (цефподоксин, цефпрозил, цетибутен) также способствуют росту *Enterobacteriaceae* spp.. Цефиксим вызывает снижение численности анаэробных микроорганизмов. Большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. Difficile*.
- Фторхинолоны угнетают рост микробов рода *Enterobacteriaceae* и, в меньшей степени – энтерококков и анаэробных микроорганизмов

Варианты ААД

- Наиболее частые бактериальные агенты, вызывающие ААД:
 - *Klebsiella oxytoca*
 - продуцирующие энтеротоксин *Clostridium Perfringens* типа А,
- *Clostridium difficile* (ПМК)
- В остальных случаях – возрастание содержания 7-30 различных видов МО, общая колонизация СО тонкой кишки увеличивается в 2-5 раз (идиопатическая ААД)

Антибиотик-ассоциированная диарея

K. oxytoca

Enterotoxin-producing
Clostridium perfringens
type A

Clostridium difficile

Идиопатическая

- Антибиотикоассоциированная диарея и антибиотикоассоциированный колит (псевдомембранозный), вызванные размножением Clostridium difficile является смешанной - экссудативной и секреторной.
- В формировании идиопатической диареи вносят вклад осмотический, секреторный, воспалительный и гиперкинетический компоненты

Роль антибиотиков в патогенезе ААД

Опосредованное действие

Прямое действие

Повреждение нормофлоры

Снижение колонизационной резистентности

Нарушение метаболизма углеводов

Нарушение рециркуляции ЖК

Рост УПФ

Активация продукции ФП

Снижение продукции ЮКК

Увеличение объема неферментированных углеводов

Провоспалительное действие

Энергодефицит эпителия

Повышение онкотического давления в кишечнике

Нарушение всасывания и стимуляция секреции воды

Повышение проницаемости СО

Снижение всасывания воды

Неполное всасывание

Прокинетическое действие

Мотилиновые рецепторы

Цефоперазон
Цефиксим

Эритромицин
Клавулановая кислота

Секреторный механизм

Осмотический механизм

Гиперкинетический механизм

Диарея

Я

Влияние антибиотиков на кишечный барьер

Антибиотики вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизистого слоя толстой кишки:

- уменьшение мукозного слоя
- подавление синтеза антимикробных белков
- снижение плотности контактов колоноцитов

и тем самым,

снижают защитную функцию кишечной стенки и повышают ее проницаемость!!!



Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* 2000; 7: 548–50

Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике. Москва, 2014.

Protim Sarker et al. Ciprofloxacin Affects Host Cells by Suppressing Expression of the Endogenous Antimicrobial Peptides Cathelicidins and Beta-Defensin-3 in Colon Epithelia. *Antibiotics* 2014, 3, 353-374;

Антибиотики

- Прокинетические механизмы (эритромицин, клавулановая кислота)
- Прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника (тетрациклин, неомицин), приводящее к развитию суперинфекций

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 послаблений стула, которые не укладываются в классическое определение ААД |

*Буторова Л.И., Г.М.Токмулина. Синдром хронической диареи в практике терапевта. Учебное пособие.

Профилактика

- Рациональный выбор антибиотика
(NB! Потенциальный риск развития ААД имеется при назначении любого АБ и любой продолжительности курса терапии.)
- Тщательное наблюдение пациента
(время транзита)
- Усиление резистентности кишечного барьера.

Патогенетические типы ААД

| Критерии | Идиопатическая | Инфекционная |
|----------------------------------|---|---|
| Частота в клинической практике | 80-90% | 10-20% |
| Этиологический фактор | Нет (неинфекционная) | Условно-патогенная, патогенная микрофлора, <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Clostridium difficile</i> |
| Механизм диареи | Снижение синтеза масляной кислоты нормальной микрофлорой и снижение абсорбции воды и электролитов, нарушение энергообеспечения эпителия толстой кишки | Рост патогенной флоры, продукция токсинов, повреждение слизистой толстой кишки |
| Стратегия терапии и профилактики | Восполнение дефицита масляной кислоты | Подавление роста патогенных микробов (антибиотики, <i>Saccharomyces boulardii</i>), сорбенты |

Антибиотико ассоциированные колиты

Факторы риска

Антибиотики:



- ⊗ пероральный прием - желчный клиренс
- ⊗ широкий спектр
- ⊗ длительные и повторяющиеся курсы лечения
- ⊗ прием одновременно нескольких антибиотиков

Пациенты:

- ⊗ пожилые
- ⊗ длительно госпитализированные
- ⊗ с иммунодефицитом
- ⊗ на энтеральном питании

Антибиотико ассоциированные колиты

Антибиотики могут провоцировать:

- ☒  Снижение ферментативной функции микрофлоры кишечника
- ☒  Усиление перистальтики
- ☒ Разрушение слизистой кишечника, приводящее к созданию условий для суперинфекции.

Антибиотико ассоциированные колиты

Лечение

- ⊗ Прекращение приема или замена антибиотика
- ⊗ Исключение препаратов, влияющих на моторику кишки
- ⊗ Регидратация и восстановление электролитного баланса
- ⊗ При необходимости - специфическое лечение, направленное на *C. Difficile*

КЛОСТРИДИУМ ДИФИЦИЛЕ

Симптомы

- ☒ Диарея
- ☒ Спастические боли
- ☒ Обезвоживание
- ☒ Температура
- ☒ Спазм прямой кишки
- ☒ Снижение веса

Клинические формы СДГ

МКБ-10: A04.7 Энтероколит, вызванный Clostridium difficile

| Форма | Критерии | Примечания |
|--|---|---|
| Легкая и среднетяжелая | Лейкоцитоз $< 15 \times 10^9/\text{л}$ или креатинин $\leq 1,5$ нормы | У больных с «необъяснимым» лейкоцитозом и диарей в $\sim 58\%$ недиагностируется CDI |
| Тяжелая | Лейкоцитоз до $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ или креатинин $> 1,5$ нормы | Часто альбумин < 25 г/л |
| Тяжелая, осложненная или Фульминантная | Шок, гипотензия, кишечная непроходимость, токсический мегаколон ($\varnothing > 6$ см) Лейкоцитоз $< 4 \times 10^9/\text{л}$ или $\geq 35-50 \times 10^9/\text{л}$ Лактат до 5 ммоль/л | $\sim 5\%$ случаев CDI $\sim 13,5-50\%$ летальность <ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 70 лет • Лейкоцитоз $\geq 35 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ • Сдвиг формы до бластных форм $\sim 10\%$ • Лактат > 5 ммоль/л Длительность болезни 7 дней – несколько часов $\sim 33\%$ перфорация кишки (газ в брюшной полости) $\sim 100\%$ диффузное поражение толстой кишки |
| Первый рецидив | | $\sim 20\%$ всех случаев CDI Ранние - до 8 недель от ПЭ (85%) Поздние - после 8 недель (65%) |
| Последующие рецидивы | | <ul style="list-style-type: none"> • Частота 2-го рецидива 24-40% от числа пациентов с первым рецидивом (или 5,4-9% от всех случаев КДИ) • Частота последующих рецидивов 60-65% от числа пациентов со вторым рецидивом (или 3,2-5,4% от всех случаев КДИ) |
| Внекишечные проявления | Бактериемия, раневая инфекция, артриты, внутрибрюшные абсцессы | Крайне редки |
| Реактивный и постинфекционный синдромы | Реактивный артрит СРК | ??? |

Терапия CDI

| Форма | Критерии | |
|------------------------|--|--------------|
| Легкая и среднетяжелая | Метронидазол внутрь 500 мг × 3 р/сут, 10-14 дней (если нет эффекта в течение 3 дней или сохраняется лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ должно быть начато лечение ванкомицином) | A-I |
| Тяжелая | Ванкомицин внутрь 125 мг × 4 р/сут, 10-14 дней | B-I |
| Тяжелая, осложненная | Ванкомицин внутрь (или через назогастральный зонд) 500 мг × 4 р/сут + Метронидазол внутривенно 500 мг × 3 р/сут При кишечной непроходимости ванкомицин можно вводить в клизмах | C-III |
| Первый рецидив | Как первый эпизод | A-II |
| Второй рецидив | Ванкомицин внутрь 125 мг × 4 р/сут, 10-14 дней, затем внутри 125 мг × 2 р/сут, 7 дней, затем внутри 125 мг × 1 р/сут, 7 дней, затем внутри 125 мг каждые 2-3 дня в течение 2-8 недель | B-III |



Идиопатическая ААД

Антибиотико-ассоциированная диарея в практике врач поликлиники или стационара протекает чаще без колита со следующей клиникой:

- вздутие живота с избыточным газовыделением,
- абдоминальный дискомфорт,
- послабления стула без патологических примесей в кале (без крови и слизи).

Основной патогенетический механизм «*простой*» (без инфекционного агента) ААД (протекающей без признаков системного воспаления) - гибель представителей нормальной микрофлоры и нарушение целостности слизистой оболочки толстой кишки, вызванные действием антибиотиков.

Антибиотики (клавулановая кислота, кларитромицин, ципрофлоксацин) вызывают значительные изменения физико-химических свойств слизистого слоя толстой кишки

КИШКИ

Подавление синтеза антимикробных белков



Снижение плотности контактов колоноцитов

Beyer G., Heimer-Bau M. et al. Impact of Moxifloxacin versus Claritromycin on normal oropharyngeal microflora. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis.* 2000; 7: 548-50
Ардатская М.И. Масляная кислота и инулин в клинической практике. - М., 2014.
Protim Sarker et al. Ciprofloxacin Affects Host Cells by Suppressing Expression of the Endogenous Antimicrobial Peptides Cathelicidins and Beta-Defensin-3 in Colon Epithelia. *Antibiotics* 2014, 3, 353-374;

Что выбирать для профилактики?

Антибиотик?

- Трудно «угадать» целевую микрофлору
- Дополнительное подавление нормофлоры

Пробиотик?

- Восстановление нормофлоры
- Ферментативная активность
- Противовоспалительный эффект
- Профилактическая активность
- И многое другое...

Пребиотик?

- Скорость наступления эффекта
- Какое вещество
- Какой препарат

Метабиотик?

Бактерии толстого кишечника, их субстраты и основные продукты метаболизма*

| Bacteria | Gram reaction | Mean concentration (log ₁₀ per (g dry weight faeces)) | Mode of action on substrate(s) | Fermentation product(s) |
|--------------------|---------------|---|--|----------------------------|
| Bacteroides | – | 11.3 | Saccharolytic | Ac, Pr, Su |
| Eubacteria | + | 10.7 | Saccharolytic, some aa-fermenting species | Ac, Bu, La |
| Bifidobacteria | + | 10.2 | Saccharolytic | Ac, La, f, e |
| Clostridia | + | 9.8 | Saccharolytic, some aa-fermenting species | Ac, Pr, Bu, La, e |
| Lactobacilli | + | 9.6 | Saccharolytic | La |
| Ruminococci | + | 10.2 | Saccharolytic | Ac |
| Peptostreptococci | + | 10.1 | Saccharolytic, some aa-fermenting species | Ac, La |
| Peptococci | + | 10.0 | aa-fermentation | Ac, Bu, La |
| Methanobrevibacter | + | 8.8 | Chemolithotrophic | CH ₄ |
| Desulfovibrio | – | 8.4 | Various | Ac |
| Propionibacteria | + | 9.4 | Saccharolytic, lactate fermentation | Ac, Pr |
| Actinomyces | + | 9.2 | Saccharolytic | Ac, Pr |
| Streptococci | + | 8.9 | Carbohydrate and aa-fermentation | La, Ac |
| Fusobacteria | – | 8.4 | aa-fermentation, assimilation of carbohydrates | Bu, Ac, La |
| Escherichia | – | 8.6 | Carbohydrate and aa-fermentation | Mixed acids |

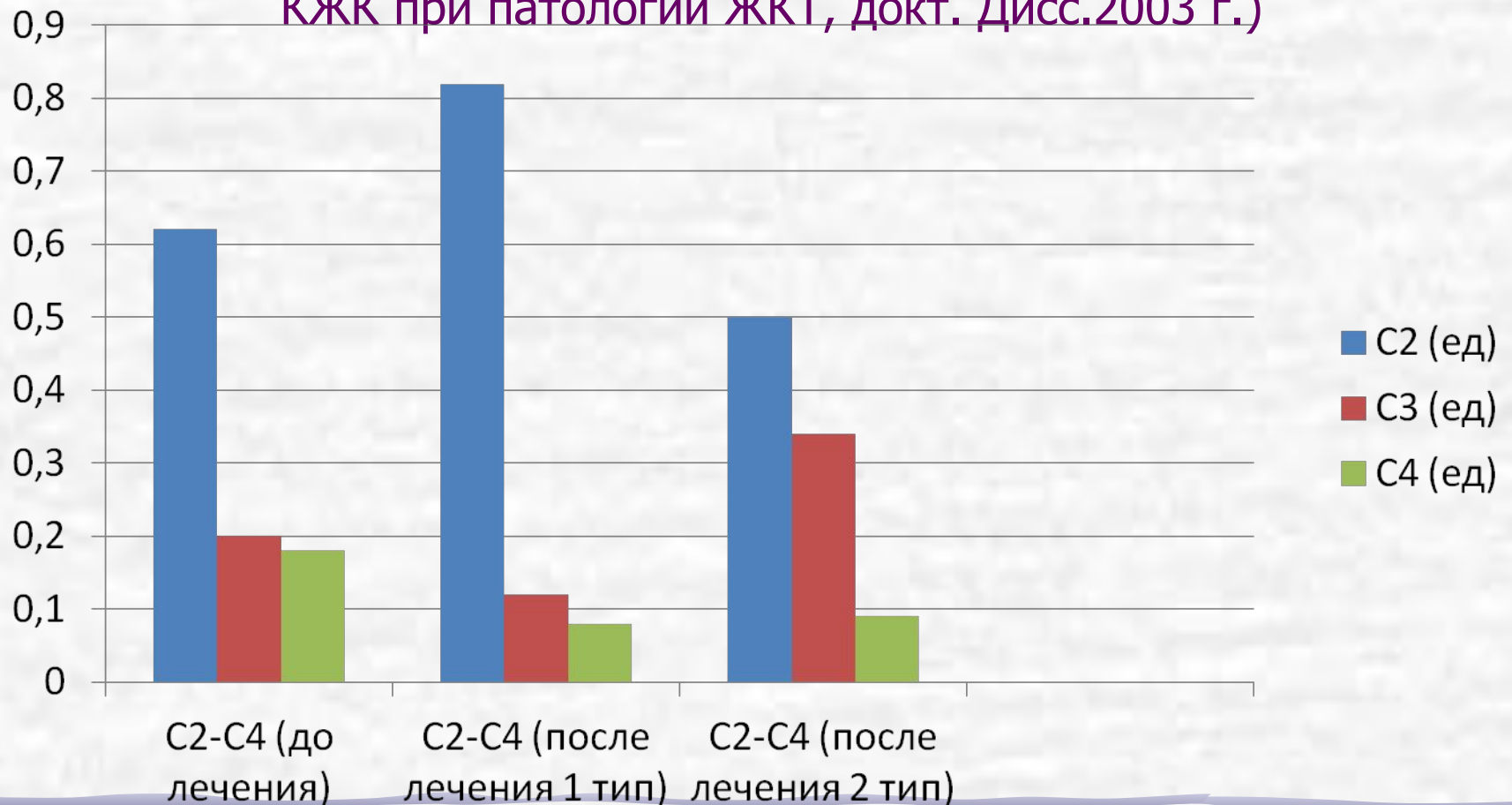
aa, amino acid; Ac, acetate; Pr, propionate; Su, succinate; Bu, butyrate; La, lactate; f, formate; e, ethanol.

**Основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и
лактобактерии,
а эубактерии, пептококки, фузобактерии и клостридии!**

*Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br J Nutr 80, Suppl. 1, 1998, 147–171.

Результаты изучения КЖК в кале на фоне АБТ

(Ардатская М.Д., Клиническое значение
КЖК при патологии ЖКТ, докт. Дисс.2003 г.)



ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОИСХОДИТ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ СНИЖЕНИЕ НЕ БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИЙ, А МИКРОБОВ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ МАСЛЯНУЮ КИСЛОТУ² (ЭУБАКТЕРИИ, ПЕПТОКОККИ, ФУЗОБАКТЕРИИ, НЕПАТОГЕННЫЕ КЛОСТРИДИИ)



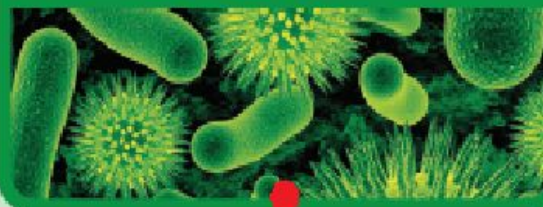
²Соотношение родов бактерий продуцентов различных КЦЖК в фекалиях у пациентов с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* (CDN), диареей, ассоциированной с приемом антибиотиков, но не с *Clostridium difficile* (CDI) и у здоровых лиц (HC).

ДЕФИЦИТ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ААД ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ ВСАСЫВАНИЯ ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ, СНИЖЕНИЮ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ КОЛОНОЦИТОВ, ЧТО УСУГУБЛЯЕТ ВЫЗВАННОЕ АНТИБИОТИКАМИ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЗАЩИТНОГО БАРЬЕРА КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ, ПОВЫШАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ

ДИАРЕЯ



Истощение микробов, продуцирующих масляную кислоту



АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

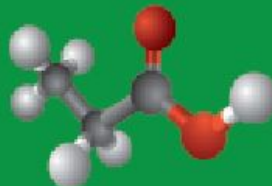
Снижение защитной функции кишечной стенки:

- уменьшение мукозного слоя³
- подавление синтеза антимикробных белков⁴
- снижение плотности контактов колоноцитов

Нарушение абсорбции воды и электролитов



Дефицит бутирата



Повышение проницаемости кишечной стенки!

Метабиотики - Закофальк

Первый пероральный препарат с непосредственной доставкой масляной кислоты и инулина в толстую кишку!

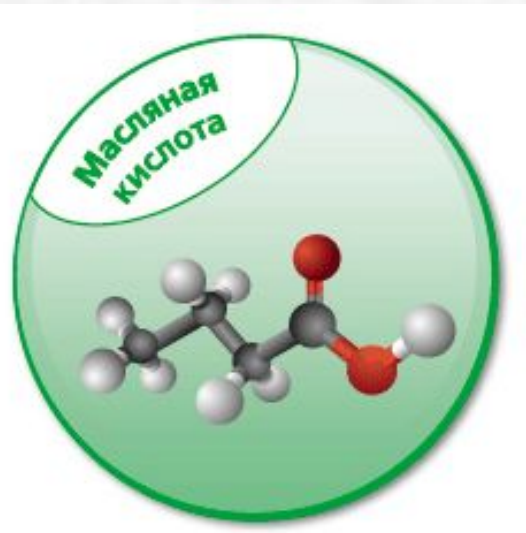
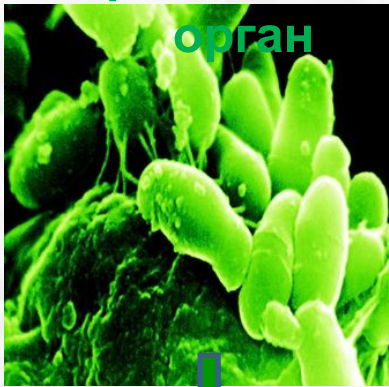


- Комбинированный препарат
- масляная кислота 250 мг
(в виде бутирата кальция)
- инулин 250 мг

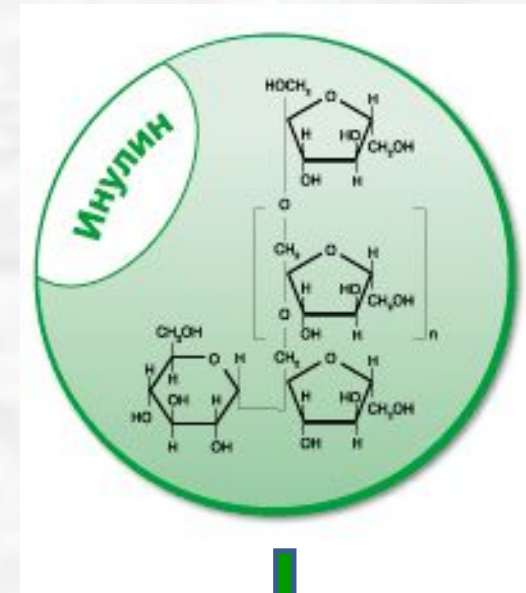
- Непосредственное высвобождение действующих веществ в толстой кишке

Закофальк обеспечивает комплексное пребиотическое действие - быстрое и эффективное восстановление микрофлоры

Эпителий толстой кишки с ассоциированными бактериями – единый орган



+



Прямое воздействие на слизистую оболочку: улучшение состояние слизистой приводит к более быстрому и эффективному восстановлению микрофлоры

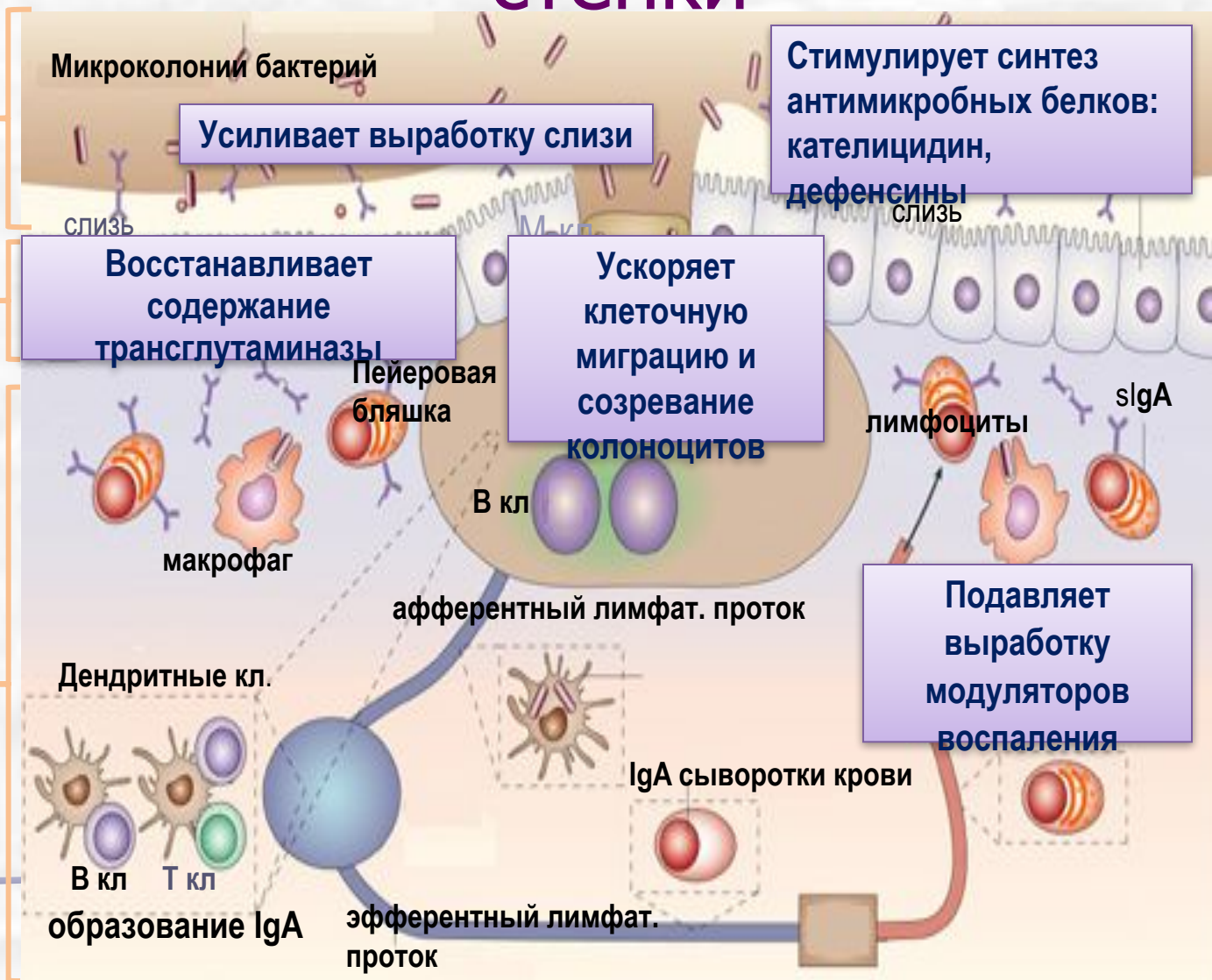
+

Опосредованное пребиотическое действие: создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры

+

Прямое пребиотическое действие: стимулирует рост полезной микрофлоры

Влияние масляной кислоты на барьерную функцию кишечной стенки



Бутират – основной энергетический субстрат для колоноцитов*

- Основная функция масляной кислоты – это снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма и контроля нормального развития клетки
- В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до CO_2 и ацетил-КоА, что представляет собой ключевой этап окислительного метаболического пути
- Далее часть ацетил-КоА идет на синтез липидов мембран колоноцитов



* Velazquez OC., et al. Butyrate and the colonocyte. In: Dietary Fiber in Health and Disease, Plenum Press, N.Y. 1977: 123-134.

Wachtershauser A., et al. Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. Eur J Nutr 2000; 39:164-171.

Augenlicht LH., et al. Short Chain fatty acids and colon cancer. J Nutr 2002; 132:3804-3808

Масляная кислота - основной регулятор водно-электролитного баланса в толстой кишке



- Масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов*
- Также предполагается, что ее сниженный синтез играет важную роль в вызванной антибиотиками диарее**

*Canani RB., et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. Gastroenterology 2004; 127:630-634..

**Krishnan S., et al. The ability of enteric diarrhoeal pathogens to ferment starch to short-chain fatty acids in vitro. Scand J Gastroenterol 1998; 33:242-246.

Применение масляной кислоты

| Физиологические эффекты | Фармакологическое действие | Применение | При каких заболеваниях и состояниях |
|---|---|--|---|
| Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки | Антиатрофическое действие | Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке | Ишемический колит Дивертикулярная болезнь Запор После операций на толстой кишке |
| Прямое противовоспалительное действие и регулирование проницаемости, продукции муцина слизистой оболочкой толстой кишки | Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций слизистой оболочки | Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, для уменьшения транслокации кишечных бактерий, при пищевой аллергии | Неспецифический язвенный колит Радиационный колит Болезнь Крона Пищевая аллергия Заболевания печени |
| Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации | Проапоптотическое действие | Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке | Воспалительные заболевания толстой кишки Профилактика колоректального рака |
| Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке | Антидиарейное действие | Синдром диареи | Инфекционная диарея Антибиотико-ассоциированная диарея Диарея при СРК Функциональная диарея |
| Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры | Пребиотическое действие | Синдром дисбиоза | При нарушениях микрофлоры толстой кишки, в т.ч. при антибиотикотерапии |

ВОСПОЛНЯЯ ДЕФИЦИТ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ДИСБИОЗЕ И ДИАРЕЕ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРИЕМОМ АНТИБИОТИКОВ, ЗАКОФАЛЬК ОКАЗЫВАЕТ:

- прямое антидиарейное действие
- стимулирует рост нормальной микрофлоры (в том числе бутират-продуцентов)
- обеспечивает комплексное колонопротективное действие слизистой оболочки толстой кишки³

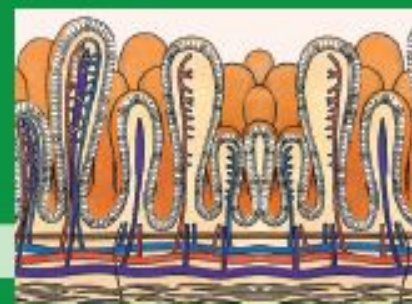
Пребиотическое действие



Симулирует рост собственной флоры, в том числе, продуцирующей масляную кислоту



Комплексное колонопротективное действие



Прямое антидиарейное действие



Восстановление целостности защитного барьера, снижение проницаемости слизистой

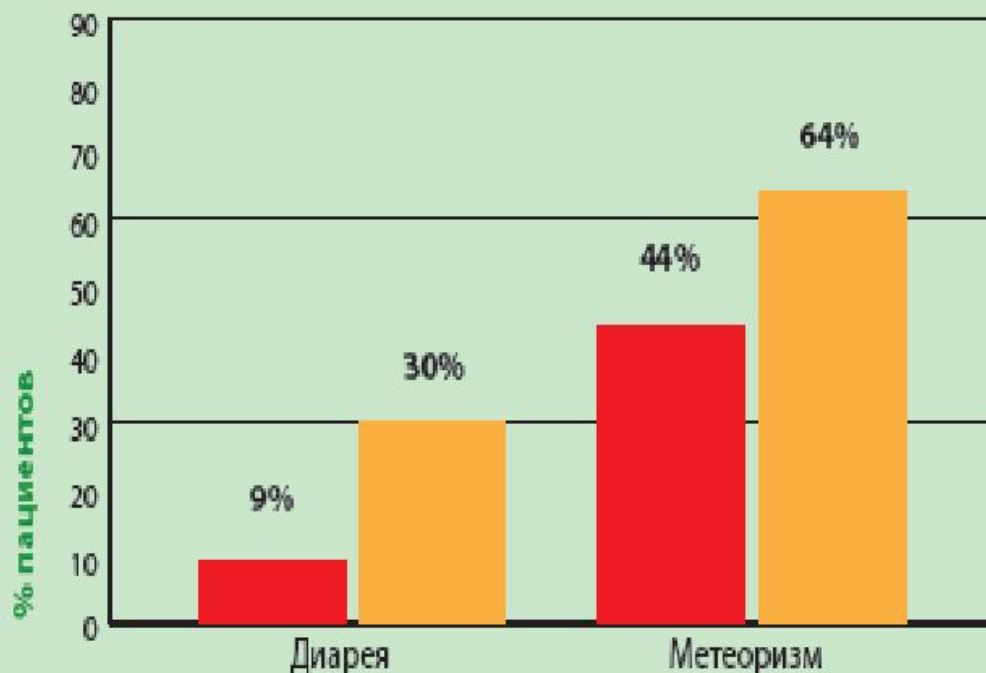


Защита, восстановление слизистой толстой кишки:

- усиливает выработку слизи;
- стимулирует синтез антимикробных белков (кателидин, дефенсины)
- укрепляет клеточные контакты колоноцита
- улучшает метаболизм колоноцита

ЗАКОФАЛЬК СУЩЕСТВЕННО СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ДИАРЕИ И МЕТЕОРИЗМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЭРАДИКАЦИОННУЮ ТЕРАПИЮ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ⁵

Частота развития побочных эффектов



Пациенты:

30 *H.pylori* – положительных пациентов

Основная группа – ИПП + Кларитромицин + Амоксициллин + Закофальк 3 таблетки 4 недели

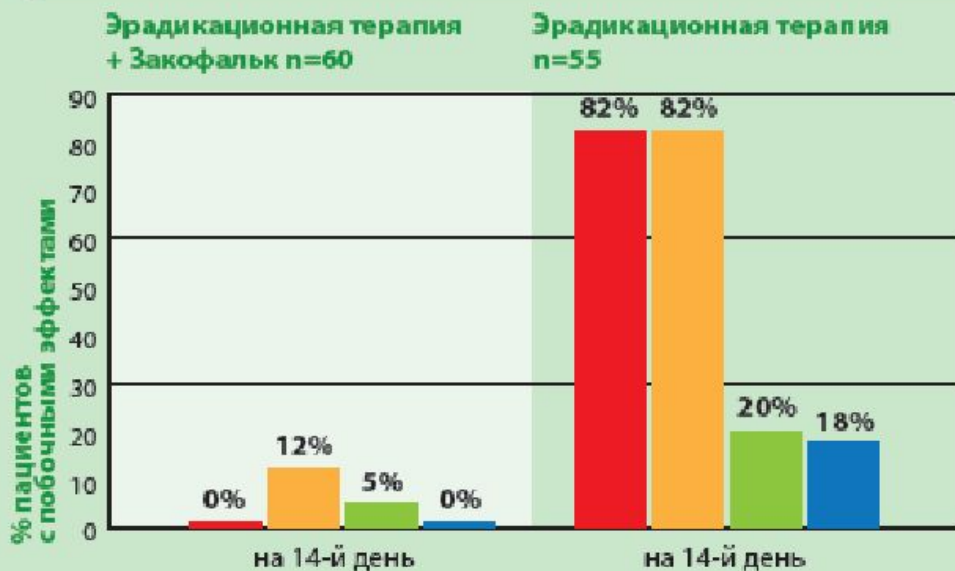
Контрольная группа – ИПП + Кларитромицин + Амоксициллин

- – Эрадикационная терапия + Закофальк
- – Эрадикационная терапия

Результаты:

Через 7 дней от начала терапии отмечается существенное снижение частоты развития диареи и метеоризма в группе пациентов, получающих Закофальк

ЗАКОФАЛЬК ЭФФЕКТИВНО ПРЕДОТВРАЩАЕТ РАЗВИТИЕ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОГО ДИСБИОЗА И ДИАРЕИ И СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ААД⁶



Пациенты:

115 пациентов с наличием *Helicobacter pylori* с **высоким риском развития антибиотикоассоциированной диареи** (не менее 2 факторов риска)

Основная группа – ИПП 40 мг + Кларитромицин 1000 мг + Амоксициллин 2000 мг + Закофальк 750 мг

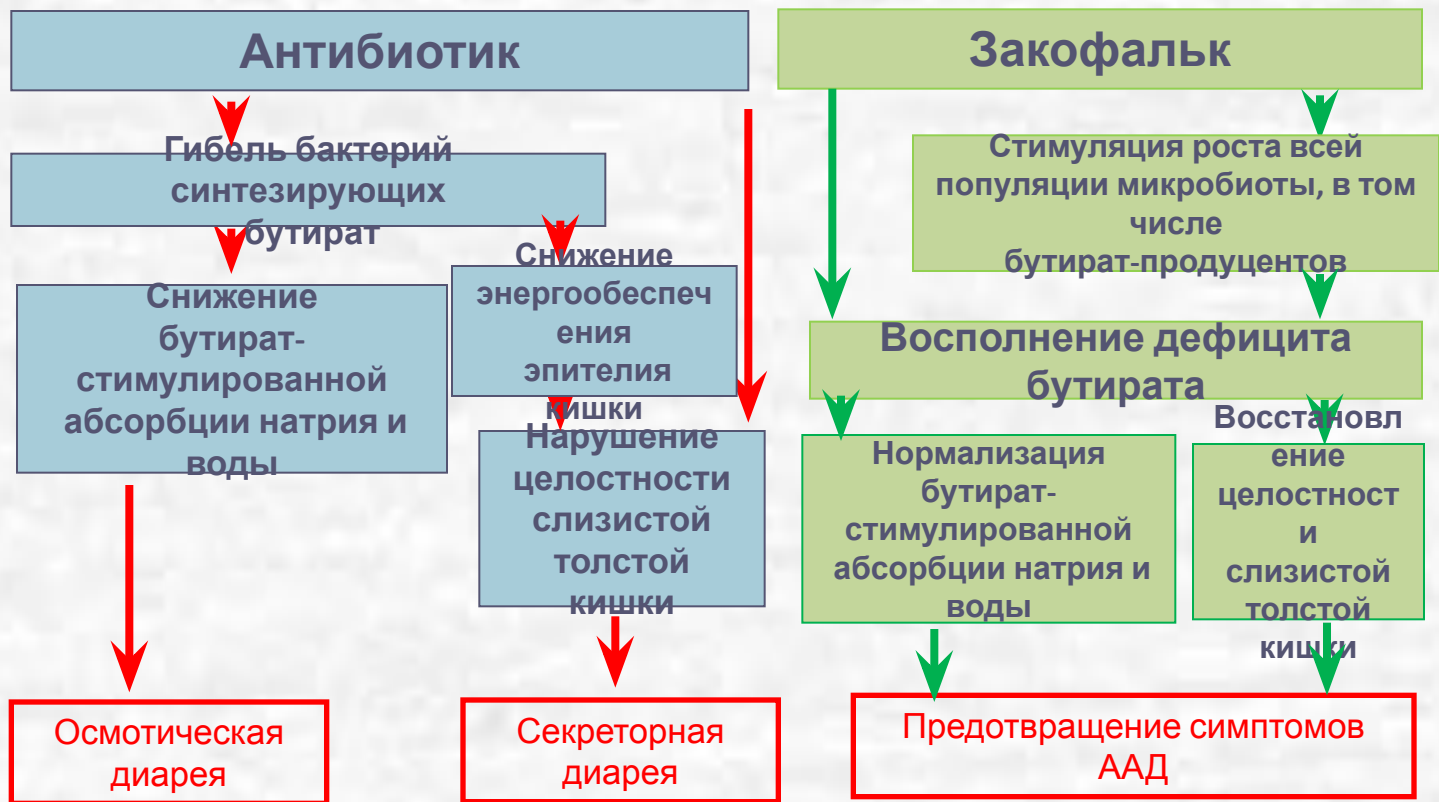
Группа сравнения – ИПП 40 мг + Кларитромицин 1000 мг + Амоксициллин 2000 мг

■ – Диарея ■ – Тошнота
■ – Метеоризм ■ – Прекратили лечение

Включение Закофалька в стандартную схему антихеликобактерной инфекции у пациентов с высоким риском развития ААД:

- * Снижает риск развития антибиотикоассоциированной диареи
- * Повышает приверженность пациентов к лечению
- * Улучшает переносимость антихеликобактерной терапии
- * Улучшает результаты эрадикации *H.pylori*
- * Нормализует состав и метаболическую активность микрофлоры кишечника

Почему Закофальк - препарат выбора для профилактики идиопатической («простой») антибиотико-ассоциированной диареи



Способ применения, дозы и длительность курса Закофалька для профилактики и лечения ААД

Профилактика: с первого дня приема антибиотиков **2 таблетки в сутки, курс 2 недели**

Лечение: в составе комплексной терапии – **3-4 таблетки в сутки до нормализации стула, далее поддерживающая терапия 1-2 таблетки в сутки 4 недели**

Закофальк- преимущества

| СВОЙСТВА | ПРОБИОТИКИ | ЗАКОФАЛЬК |
|------------------------------------|--|--|
| Состав | содержат живые клетки нормофлоры кишечника: бифидобактерии, лактобациллы и проч. | содержит бутират – естественный метаболит нормофлоры и инулин – классический пребиотик, стимулирующий рост собственной микрофлоры |
| Стратегия лечения | восполнение дефицита нормофлоры через их пероральное употребление | восполнение дефицита масляной кислоты – основного регулятора кишечного гомеостаза и стимуляция роста и активация метаболической активности индигенной микрофлоры |
| Проходимость по ЖКТ | 5-10% бактерий в жизнеспособном виде доходят до толстой кишки | в неизменном виде достигает толстую кишку, действует на всем протяжении |
| Селективность | содержат несколько штаммов бактерий – представителей нормофлоры | стимулируют всю популяцию полезных бактерий, в том числе бутират-продуцирующую |
| Влияние на индигенную флору | опосредованно через синтез КЦЖК | прямое стимулирующее воздействие |
| Антибиотикочувствительность | антибактериальные препараты вызывают гибель 95% пробиотических микроорганизмов | устойчив ко всем антибактериальным препаратам |
| Антидиарейное действие | опосредованно через синтез КЦЖК выжившими микроорганизмами | прямое – за счет регуляции кишечной абсорбции Na ⁺ и воды (бутират) |

Saccharomyces boulardii: профилактика ААД

14 исследований, 4627 пациентов

- Защитный эффект 43,7 – 87,3%

Мета-анализ

- 5 исследований, 1076 пациентов
 - снижение риска ААД с 17,2% до 6,7%
- 4 исследования по антихеликобактерной терапии, 1215 больных
 - снижение риска с 12,2% до 5,6%

Профилактика и доп. лечение

- энтеросорбенты (ПВ (псиллиум), Смектит и др.),
- пробиотики (на основе самоэлиминирующихся м/о, эубиотики .) или метабиотики (бутират+инулин)
- Антибиотики (рифаксимин и др.)

Фракции оболочки семян подорожника и их

физиологические эффекты*

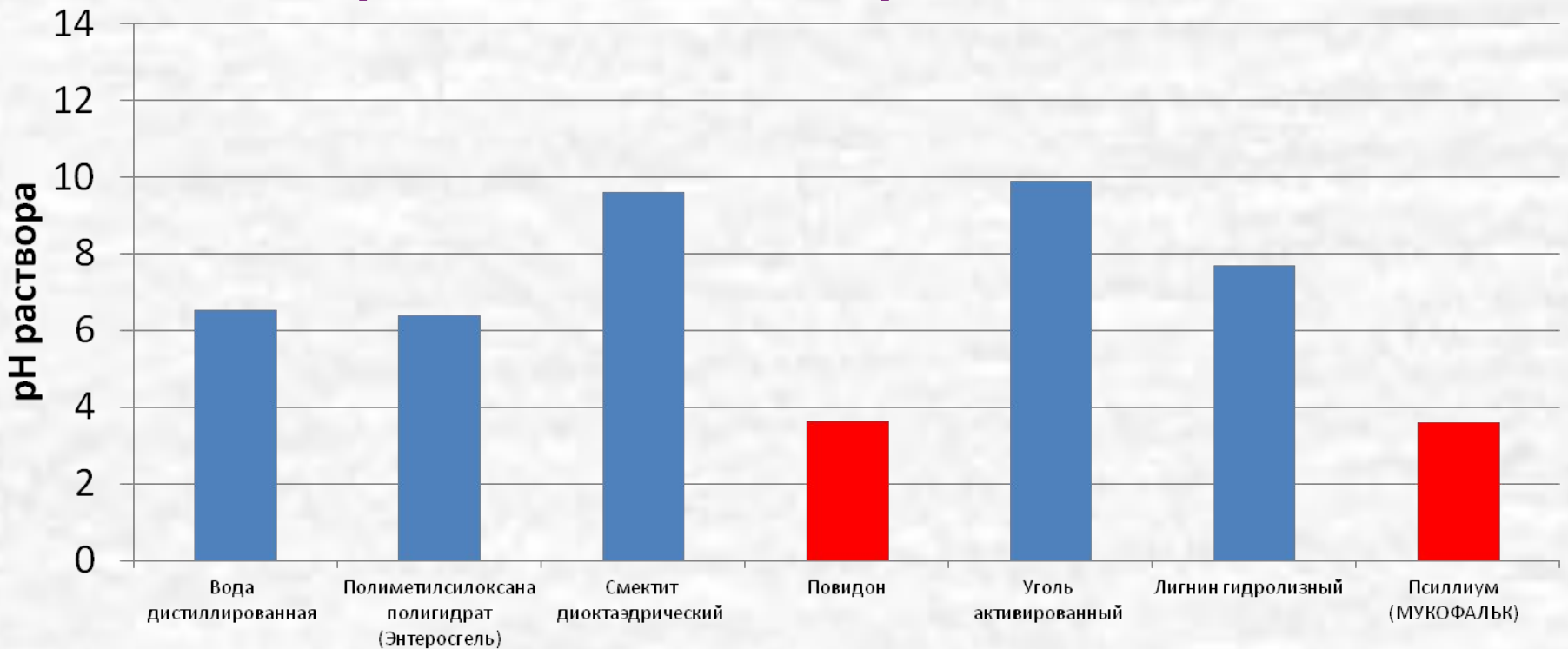
- Псилиум (*Plantago ovata*) состоит в основном из **углеводов** (902 мг/г), содержит небольшое количество растительных белков (35 мг/г) and прочие компоненты (34 мг/г)
- **Фракция А (30 %)** - фракция растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем)
- **Гель-формирующая фракция В (55%)** (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозо-содержащими боковыми цепями). Представляет собой часточноферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (↓ уровня холестерина)
- **Фракция С (15 %)** – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция (замедление эвакуации из желудка и пребиотическое действие)

* Judith A. Marlett, Milton H. Fischer **The active fraction of psyllium seed husk.** *Proceedings of the Nutrition Society* (2003), 62, 207–209

Psyllium (МУКОФАЛЬК): физико-химические свойства, физиологические и терапевтические эффекты

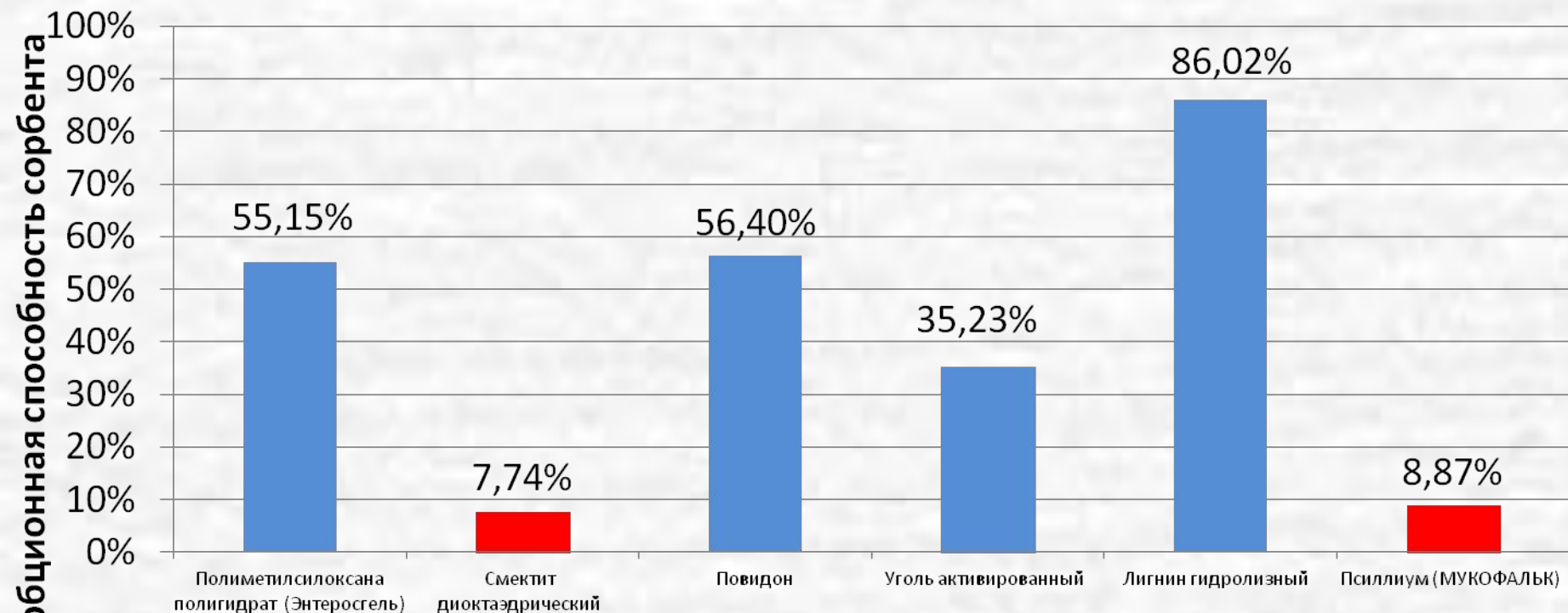
| Физико-химические свойства | Физиологический эффект | Терапевтический эффект |
|---------------------------------|---|---|
| Ферментация бактериями | <ul style="list-style-type: none"> • Энергетический субстрат – увеличение биомассы бактерий - увеличение продукции КЦЖК • <u>снижение pH толстой кишки (торможение активности 7-α-дегидроксилазы),</u> <u>антипролиферативное действие бутирата</u> | <ul style="list-style-type: none"> • пребиотическое действие • противодиарейное • слабительное • <u>антигиперлипидемическое</u> |
| Способность связывать воду | <u>Увеличение объема химуса –</u> <u>укорочение времени транзита</u> | • слабительное действие |
| Вязкость | <u>Замедление опорожнения желудка and</u> <u>и транзита по тонкой кишке</u> | • <u>быстрое насыщение -</u> <u>антигиперлипидемическое действие</u> |
| Формирование геля | <u>Сниженная абсорбция нутриентов</u> <u>(например, жиров, углеводов)</u> | <ul style="list-style-type: none"> • противодиарейное • слабительное • <u>антигиперлипидемическое</u> |
| Связывание органических молекул | Связывание желчных кислот, канцерогенов и <u>токсинов</u> | <ul style="list-style-type: none"> • противодиарейное • слабительное • <u>антигиперлипидемическое</u> |

рН воды и водных растворов различных сорбентов*



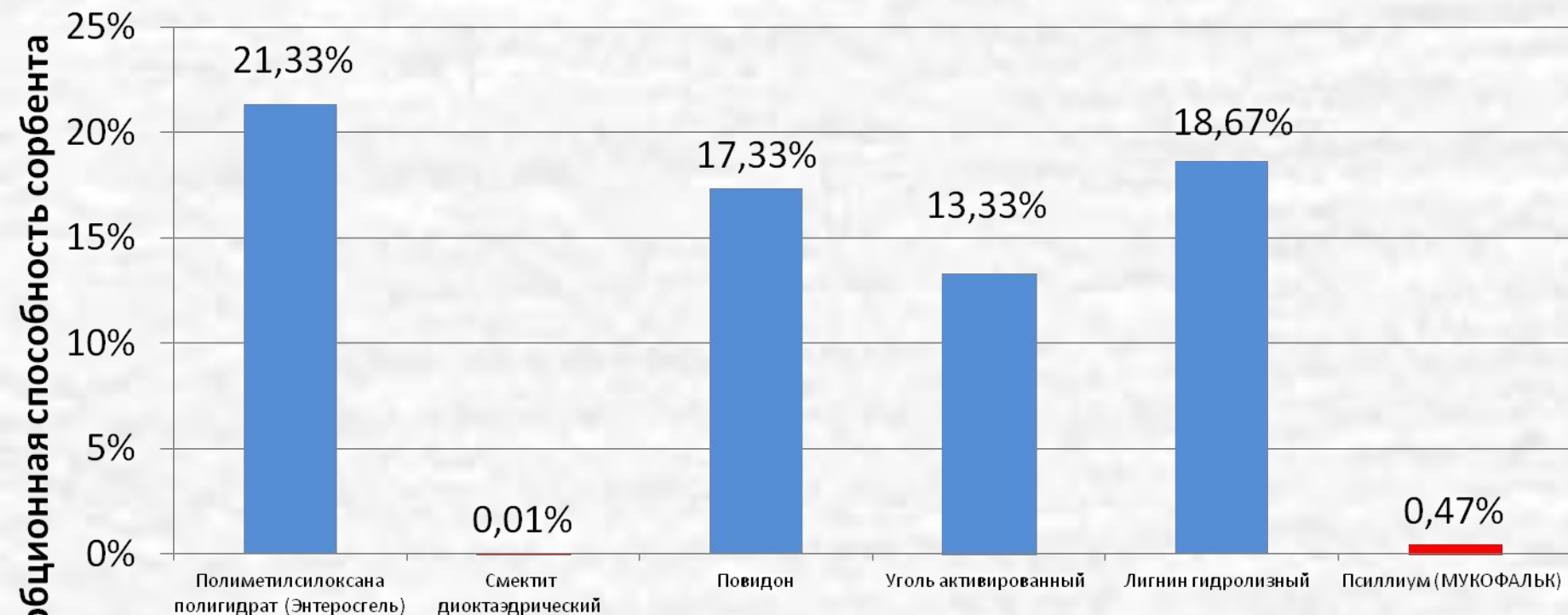
* Е.В. Полевая, Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. //КПГГ, №2,2011

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



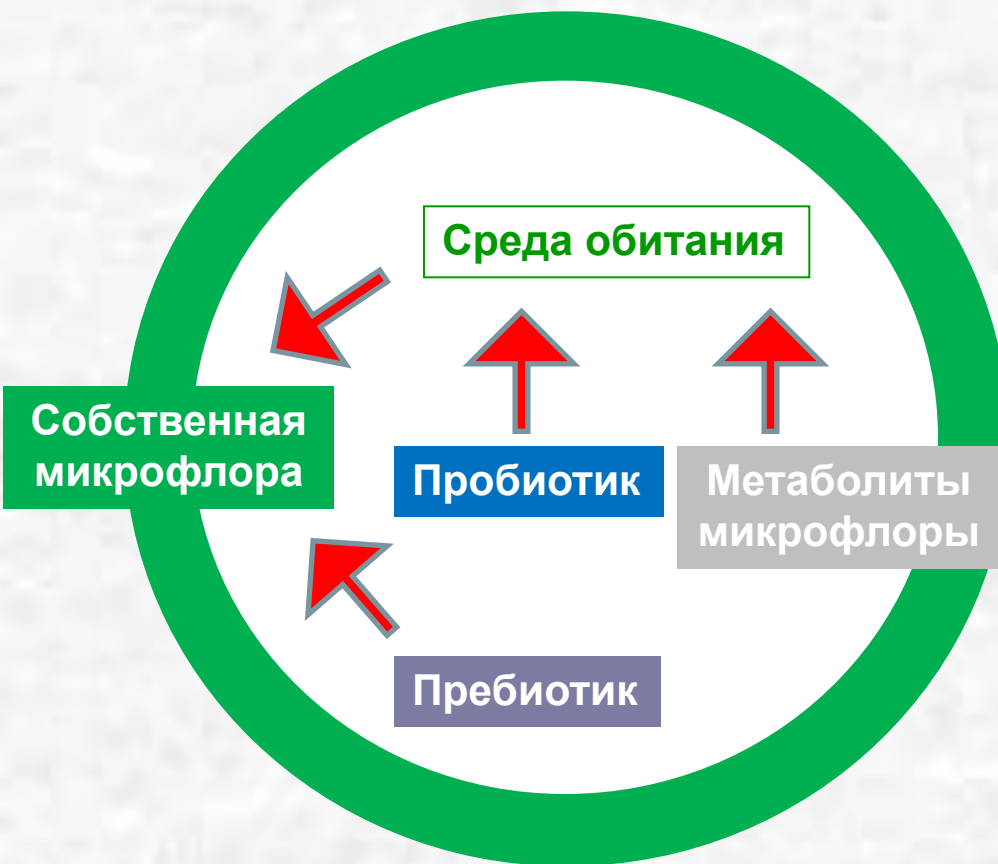
* Е.В. Полевая, Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. //КПГГ, №2,2011

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



* Е.В. Полевая, Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. //КПГГ, №2,2011

Все препараты, воздействующие на микрофлору кишечника, стимулирует собственную микрофлору организма



- **Пребиотики** – прямой воздействие на собственную микрофлору организма, энергитический субстрат для ее роста
- **Пробиотики** – за счет синтеза КЦЖК и других продуктов метаболизма создают условия для лучшего роста собственной микрофлоры
- **Метаболиты микрофлоры** (КЦЖК, витамины) - создают условия для лучшего роста собственной микрофлоры

Эффекты пробиотиков

- **Эффекты общего характера**
 - - синтез нутриентов и антиоксидантов;
 - - активация MALT – системы;
 - - модуляция ответа Th1/Th2;
 - - контроль потенциально патогенных микробов;
 - - снижение продукции эндотоксинов;
 - - снижение мутагенности.
- **2. Гуморальные эффекты**
 - - ингибирование синтеза IgE;
 - - стимуляция продукции IgA;
 - - стимуляция выработки NO;
 - - модулирование цитокинового ответа.
- **3. Клеточные эффекты.**
 - - стимуляция работы макрофагов;
 - - способствование росту и регенерации клеток;
 - - способствование физиологическому апоптозу.

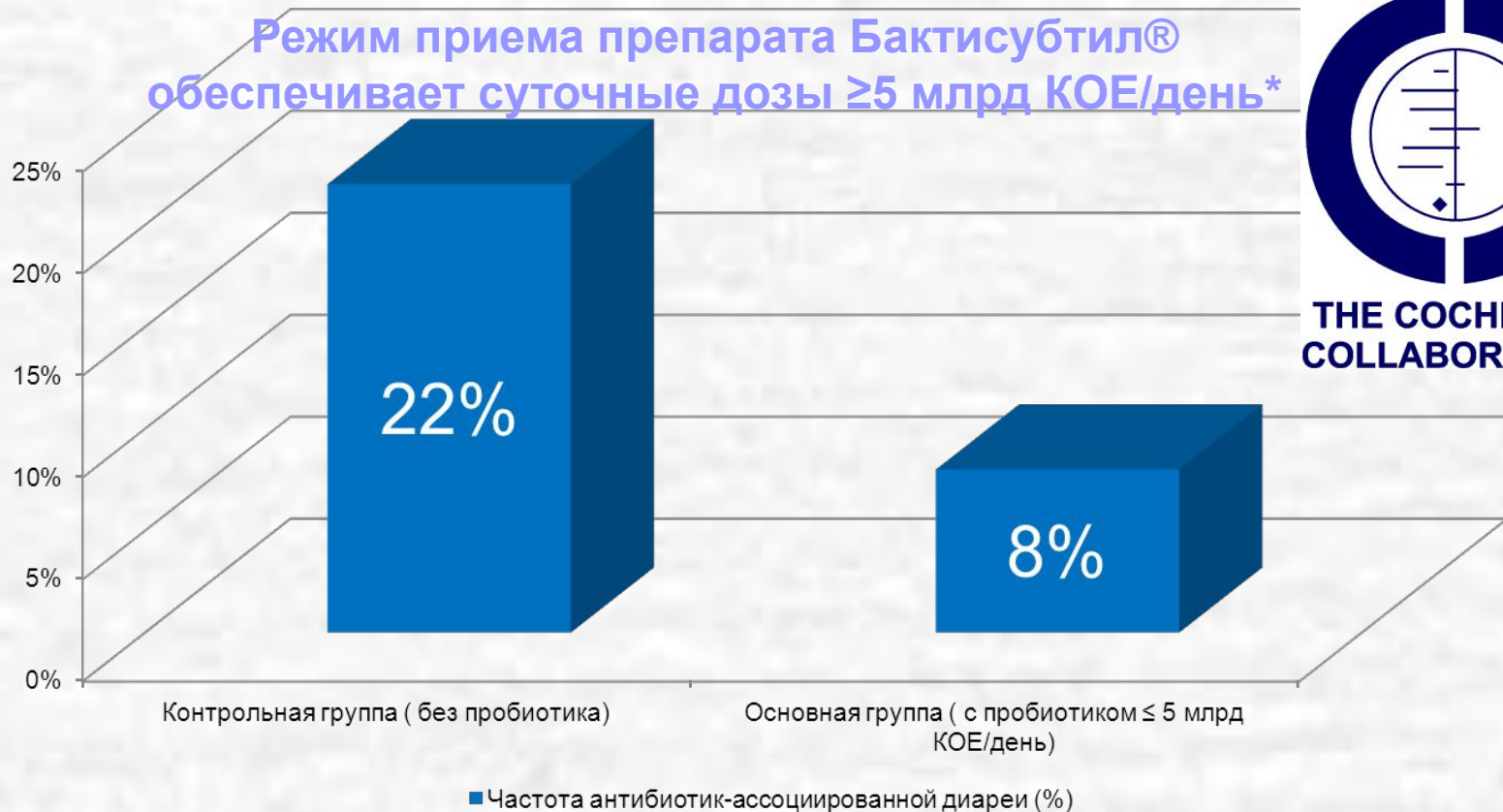
4 поколения пробиотиков

- К 1-му поколению пробиотиков относят монокомпонентные препараты (Колибактерин, Бифидумбактерин, Лактобактерин), содержащие 1 штамм бактерий.
- Препараты 2-го поколения (Бактисубтил, Биоспорин, Споробактерин и др.) основаны на использовании неспецифических для человека микроорганизмах и являются самоэлиминирующимися антагонистами.
- Препараты 3-го поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида (Ацилакт, Аципол и др.) или разных видов (**Линекс**, Бифиформ, **Нормоспектрум**) с взаимоусиливающим действием. От препаратов 1-го поколения они отличаются более сбалансированным составом.
- К 4-му поколению относят иммобилизованные на сорбенте бифидосодержащие препараты (Бифидумбактерин форте, Пробифор, Экофлор). Сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги.

Применение пробиотиков в дозе ≥ 5 млрд КОЕ/день приводит к сокращению частоты антибиотик-ассоциированной диареи более чем в 2,5 раза у детей и подростков¹

Частота антибиотик-ассоциированной диареи (%)

Режим приема препарата Бактисубтил® обеспечивает суточные дозы ≥ 5 млрд КОЕ/день*



*Содержание КОЕ/день в соответствии с режимом приема Бактисубтила¹:

У детей (старше 7 лет) – от 2 млрд КОЕ/день до 6 млрд КОЕ/день.

У подростков и взрослых – от 4 млрд КОЕ/день до 8 млрд КОЕ/день.

КОЕ – колониеобразующая единица (бактериальная, дрожжевая клетка, спора)

По данным 16 исследований (выборка 3432 детей (0-18 лет), принимающих антибиотики).

Альфа Нормикс (рифаксимин) Спектр антимикробной активности (I)

- Грам+ аэробные бактерии
 - Enterococcus spp
 - Streptococcus faecalis
 - Staphylococcus aureus
- Грам- аэробные бактерии
 - Escherichia coli
 - Shigella spp
 - Salmonella spp
 - Yersinia enterocolica

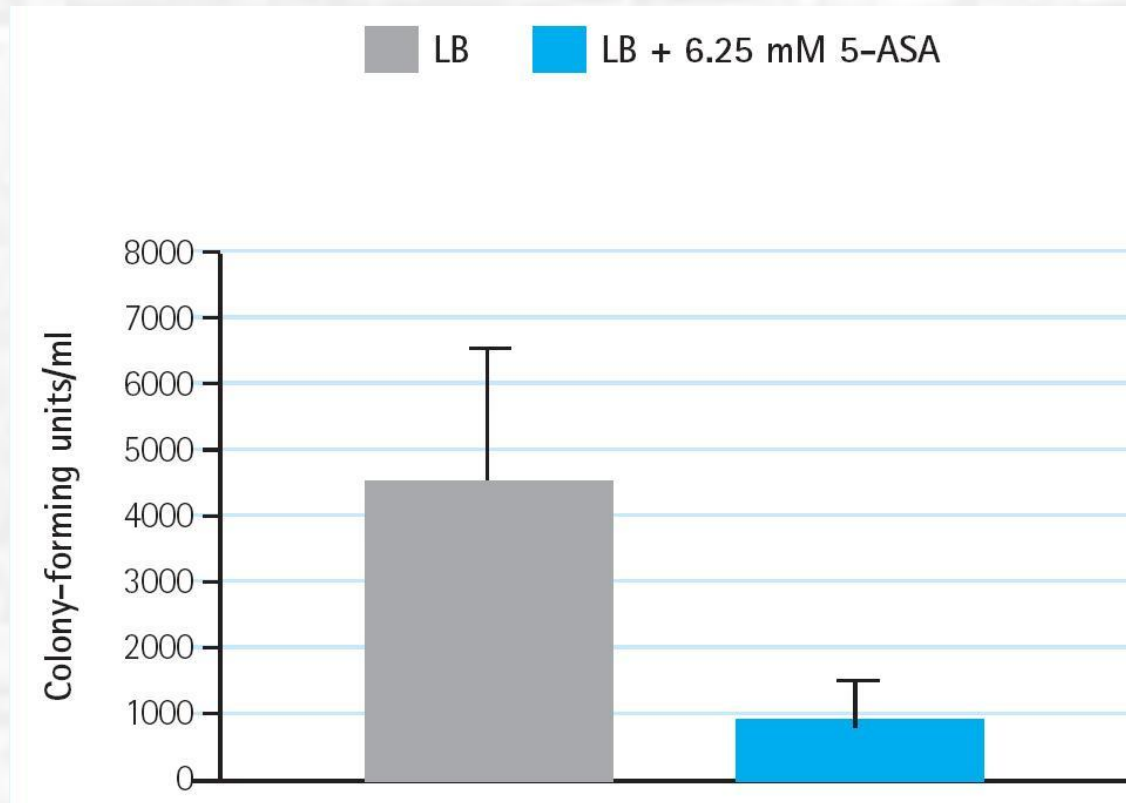
Scarpignato C., Pelosini I., 2006

Альфа Нормикс (рифаксимин) Спектр антимикробной активности (II)

- Грам+ анаэробные бактерии
 - Clostridium perfringens
 - Clostridium difficile
 - Peptococcus spp
- Грам- анаэробные бактерии
 - Bacteroides spp
 - Bacteroides fragilis
 - Helicobacter pylori

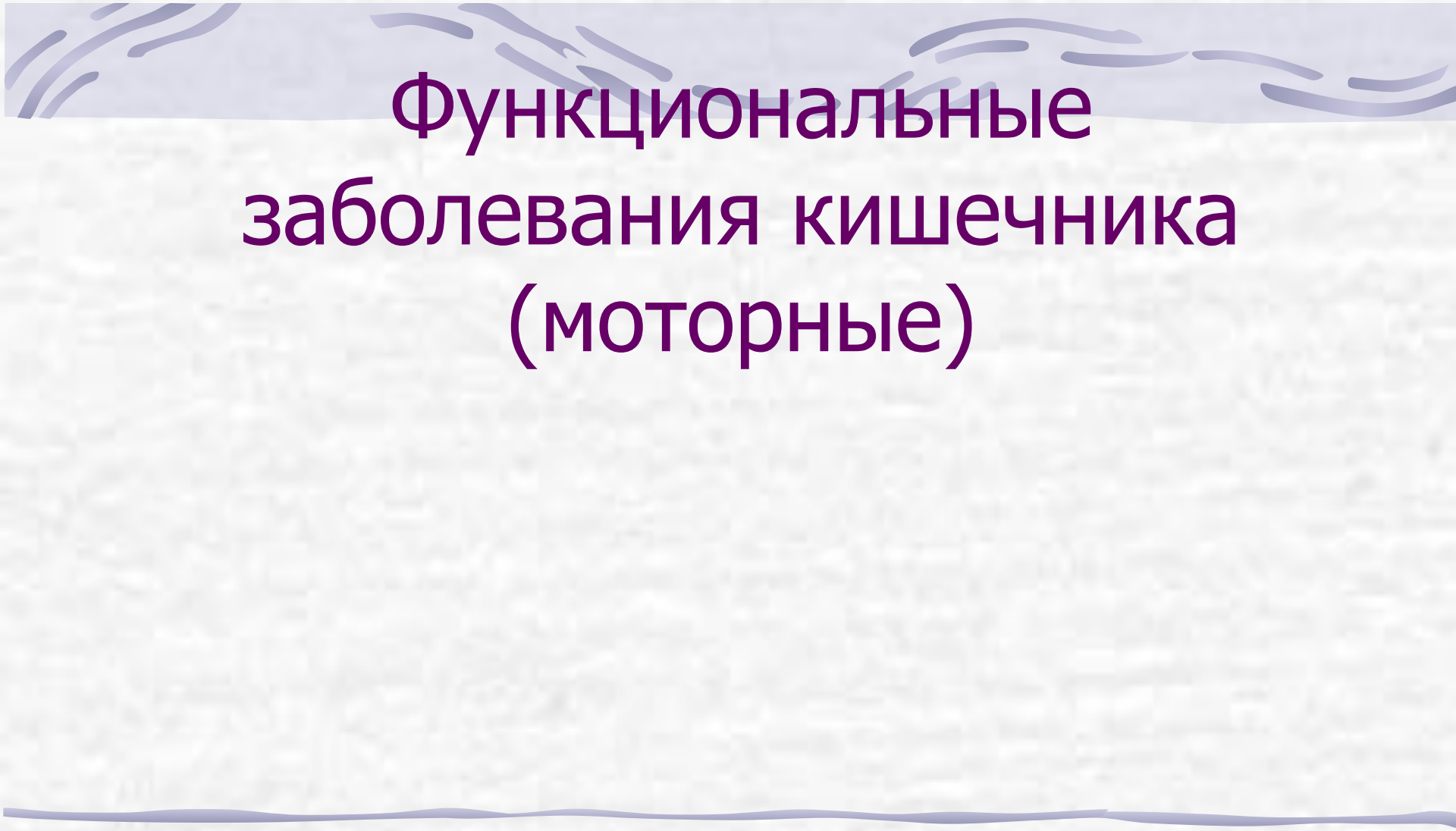
Scarpignato C., Pelosini I., 2006

Месалазин ингибирует бактериальный рост, подавляя активность генов*



- Месалазин (в концентрации, сопоставимой с внутрипросветной) **в 5 раз** снижает рост *Salmonella enterica Typhimurium**

*Kaufman et al. (2009)



Функциональные заболевания кишечника (моторные)

Функциональные кишечные расстройства

- С. Функциональные расстройства кишечника
- С1. Синдром раздраженного кишечника
- С2. Функциональное вздутие
- С3. Функциональный запор
- С4. Функциональная диарея
- С5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство

С1. Диагностические критерии СРК (Римские критерии IV 2016 г.)

- **Рецидивирующая абдоминальная боль, в среднем как минимум 1 день в неделю за последние 3 месяца, ассоциированная с 2 и более следующими симптомами:**
 - – **связанная с дефекацией;**
 - – **ассоциированная с изменением частоты стула;**
 - – **ассоциированная с изменением формы стула.**
- **Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. и начала симптомов не менее 6 мес. назад!**

Функциональная диарея

- ⊠ **Возникает у 6 из 10 больных с хронической диареей**
- ⊠ **Не связана с органическими заболеваниями**
- ⊠ **Отсутствие в ночное время**
- ⊠ **Частота: 2-4 раза в сутки в утренние часы**
- ⊠ **Многообразие клинической картины**

Функциональная диарея

Многообразие клинической картины

Сочетание с:

- мучительным вздутием
- головными болями
- болями в крестце
- вазоспастическими реакциями
- расстройствами мочеиспускания
- ощущениями кома при глотании
- связь с нервно-психическими факторами

Несоответствие между обилием жалоб и хорошим состоянием

- **Отсутствие симптомов «тревоги»:**
 - примеси крови в кале
 - лихорадки
 - похудания
 - анемии
 - повышенного СОЭ

Механизмы действия основных мышечных релаксантов

| | |
|---|--|
| Этапы сокращения мышечного волокна (точки приложения лекарственных средств) | Препараты, блокирующие сокращение мышечного волокна |
| Активация М - холинорецепторов мышечного волокна | Антихолинергические (М-холиноблокаторы): атропин, метацин, платифиллин, пирензепин и др.. Используются кратковременно (в режиме «по требованию») |
| Открытие Na ⁺ -каналов и поступление Na ⁺ в клетку. | Блокаторы Na ⁺ -каналов: мебеверин (Дюспаталин). Используется в курсовой терапии. |
| Открытие Ca ²⁺ каналов и поступление Ca ²⁺ в клетку из внеклеточного пространства | Блокаторы кальциевых каналов: пинавериум бромид (Дицетел), отилония бромид. Используются в курсовой терапии. |
| Мобилизация и поступление Ca ²⁺ из внутриклеточных депо в цитоплазму и блокада их наполнений кальцием; выход K ⁺ из клетки (начало реполяризации) | Мебеверин (Дюспаталин) предупреждает развитие длительной релаксации мышечного волокна. |
| Активация фосфодиэстеразы, распад цАМФ, обеспечение энергией сокращения мышечного волокна | Блокаторы фосфодиэстеразы: альверин, дротаверин, папаверин и др. Используются в режиме «по требованию» |
| Регуляция транспорта ионов кальция в клетку с участием серотониновых рецепторов | Агонисты 5-NT ₃ рецепторов, антагонисты 5-NT ₄ рецепторов |
| Регуляция мышечного сокращения с участием опиатных рецепторов | Блокаторы μ- и δ- и активаторы κ-рецепторов – тримебутин. Используются в курсовой терапии. |

Рекомендации по лечению (Рим IV)

| Симптом | Терапия | Доза | комментарии |
|---------|--|---|--|
| Диарея | Лоперамид | 2-4 мг по требованию, максимально до 16 мг/сут | Снижает частоту стула, не влияет на симптомы СРК, нельзя принимать длительно, ситуационный прием |
| | Диета | С низким содержанием глютена или безглютеновая, с низким содержанием FODMAP-углеводов | |
| | Секвестранты желчных кислот: - Холестирамин - Колестипол - Колесевелам | 9 г 2-3 р в сутки 2г 1-2 р в сутки 625 мг 1-2 р в сутки | Недоступны в РФ. В качестве альтернативного лечения-псиллиум 10 г/сут |
| | пробиотики | Согласно инструкции | Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ |
| | рифаксимин | 550 мг 3 р в сутки, курс 14 дней | |
| | Антагонисты 5-HT₃-серотониновых рецепторов: - Алосетрон - Ондасетрон - Рамосетрон | 0,5-1 мг 2 р в сутки 4-8 мг 3 раза в сутки 5 мг 1 р в сутки | Не зарегистрированы в РФ. |
| | Элюксадолин (комбинированный агонист μ-опиоидных рецепторов/антагонист δ-опиоидных рецепторов) | 100 мг 2 раза в день | Не зарегистрирован в РФ |

Псиллиум: антидиарейное действие

- Пищевые волокна оболочки семян подорожника за счет гель-формирующей фракции и способности связывать органические молекулы адсорбируют излишки воды и токсины из просвета кишечника, таким образом, уменьшая выраженность диареи

Применение месалазина при СРК

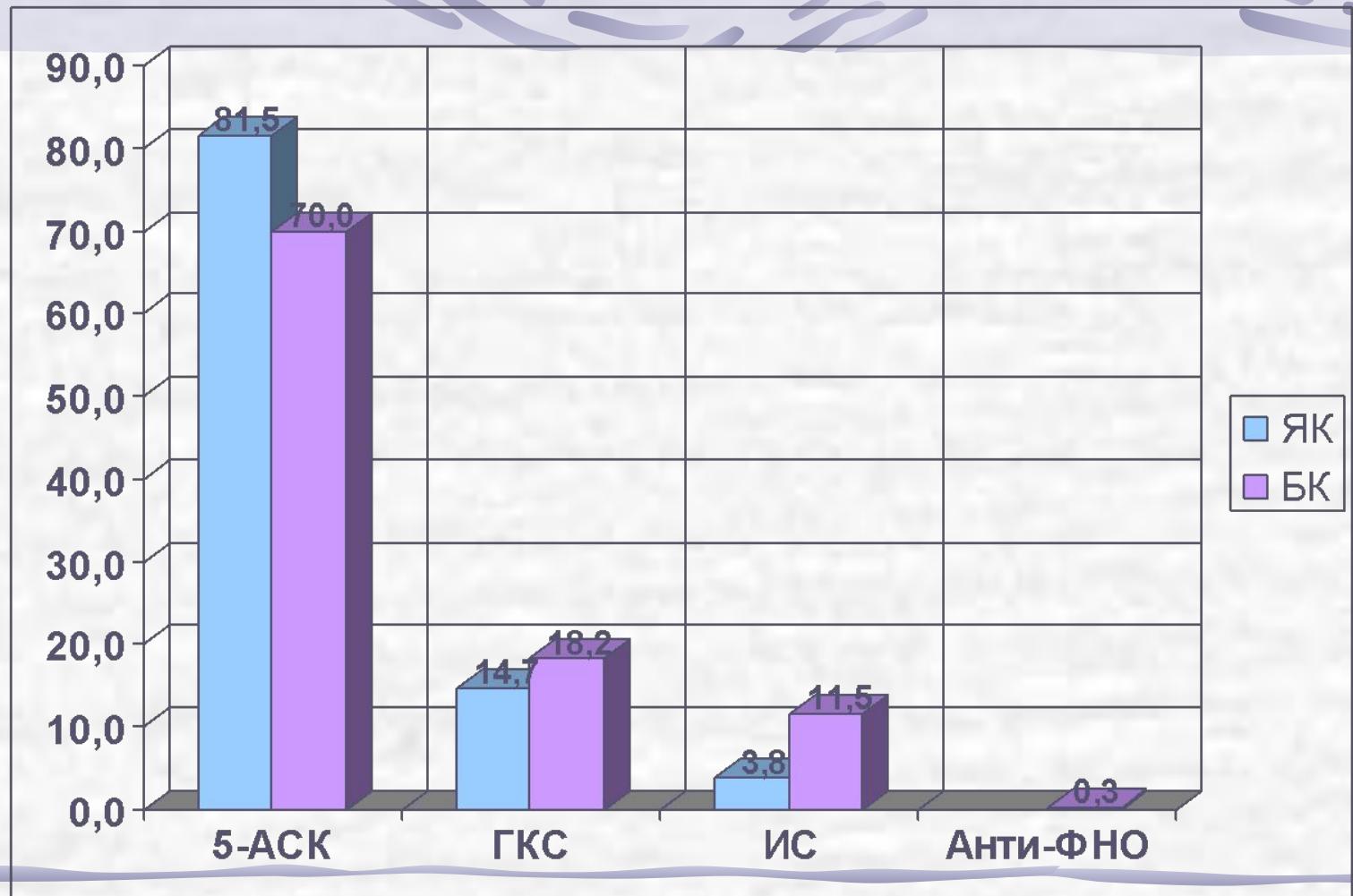
- Месалазин (Салофальк) в дозе 2г/сут в течение 4 недель:
 - Достоверно уменьшает выраженность боли и длительность болевого синдрома
 - Способствует нормализации стула как при запоре, так и при диарее
 - Нормализует цитогистологическую картину в слизистой оболочке кишечника, за счет противовоспалительного действия

ВЗК (экссудативный механизм)

Язвенный Колит- хроническое заболевание, при котором диффузное воспаление, локализованное в пределах СО (редко проникающее в подслизистый слой), поражает только толстую кишку на разном протяжении.

Болезнь Крона- хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся неспецифическим гранулематозным воспалением с сегментарным поражением разных отделов пищеварительного тракта.

Частота назначения препаратов различных фармакотерапевтических групп (в %% от общего числа назначений)*



*S. Odes et al., 2010: Aliment. Pharmacol. Ther. 31, 735–744

Преимущества и механизм действия месалазина (Салофальк)

- В отличие от сульфасалазина прием месалазина не сопровождается серьезными побочными эффектами и не зависит от микробиоценоза
- Ингибирование липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможение синтеза и освобождения ПГ и лейкотриенов, ингибирование провоспалительных цитокинов, антиоксидантное действие
- Активация γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника¹
- Восстановление **барьерной функции кишечника**²
- Месалазин **ингибирует бактериальный рост**, подавляя активность генов, ответственных за метаболизм, рост и ответ кишечных бактерий³
- **Антимикробные свойства** препаратов 5-АСК, в том числе месалазина, в отношении различных бактериальных штаммов, например, таких, как *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum* и *Clostridium tetani*, защищены патентом США еще в 2001 году (US Patent 6326364)

¹Rousseaux et al., 2005, ²Swidsinski et al., 2007, ³Kaufman et al., 2009

Псиллиум (Мукофальк) оказывает выраженное противовоспалительное действие даже при Неспецифическом язвенном колите (НЯК)*

Процент пациентов без рецидивов при различных схемах терапии



Исследование по применению Мукофалька при поддержании ремиссии НЯК*:

105 больных НЯК в стадии ремиссии, 3 группы терапии в течение 1 года:

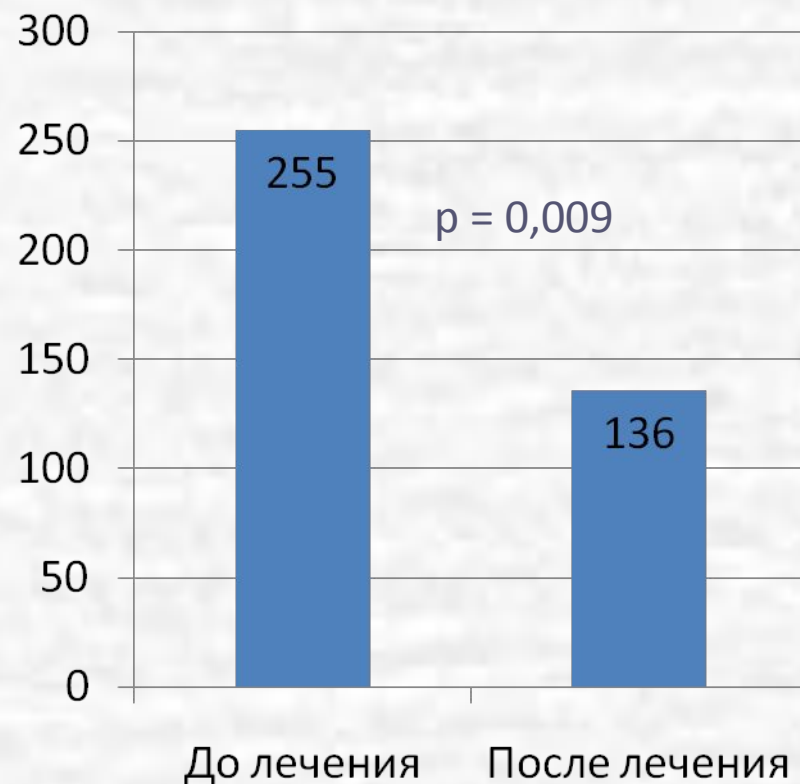
- псиллиум 20 г в день
- месалазин 1,5 г в день
- месалазин 1,5 г в день + псиллиум 10 г в день

* Fernandez-Banares F. et al. Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 1999 Feb;94(2):427-33

Применение псиллиума (Мукофалька) в комбинации с высокими дозами пробиотиков в остром периоде болезни Крона*

- 10 пациентов БК, с неэффективным лечением месалазином и кортикостероидами
- Дополнительно назначены пробиотики ($7,5 \times 10^{10}$ КОЕ в сутки) и псиллиум (9,9 г в сутки)
- Продолжительность терапии $13 \pm 4,5$ мес
- Результаты:
 - 70% - улучшение или ремиссия, 30% - не ответили
 - у 40% снижена доза стероидов, у 20% - добились отмены
 - побочных эффектов не было
- Вывод: **включение в терапию активной болезни Крона пробиотиков и псиллиума эффективно и безопасно**

Динамика ИАБК на фоне терапии пробиотиками и псиллиумом



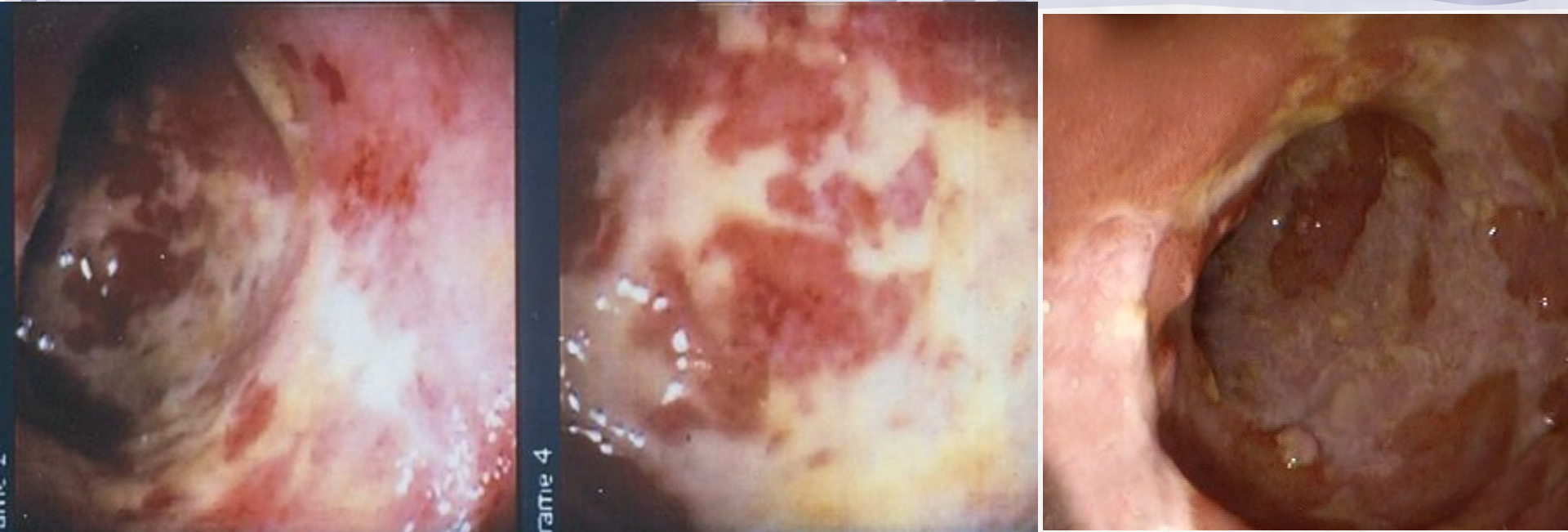
Ишемический колит.

- ИК – воспалительные изменения толстой кишки, обусловленные нарушением кровоснабжения кишечной стенки.
- Ишемия связана с нарушением кровотока в брюшном отделе аорты и/или в ее непарных висцеральных ветвях – чревном стволе, верхней и нижней брыжеечных артериях.

Характеристика эндоскопических признаков БК и ИК (Г.А.Григорьева, 2007)

| Эндоскопические признаки | Болезнь Крона | Ишемический колит |
|---|---------------|---|
| Поражение прямой кишки | + | + |
| Сегментарность поражения | +++ | +++ (локализация – левый отдел толстой кишки) |
| Стриктуры | +++ | +++ (локализация – левый отдел толстой кишки) |
| Язвы слизистой оболочки | +++ | +++ |
| Картина «булыжной мостовой» | +++ | 0 |
| Участки отежной слизистой оболочки синевато-багрового цвета | 0 | +++ |

Ишемический колит



- Глубокие язвы у пациента с ишемией толстой кишки, первоначально диагностированные как проявление болезни Крона

Характеристика микроскопических признаков БК и ИК (Г.А.Григорьева, 2007)

| Микроскопические признаки | Болезнь Крона | Ишемический колит |
|----------------------------------|---------------|-------------------|
| Трансмуральное воспаление | +++ | + + + |
| Отек подслизистого слоя | +++ | + + + |
| Язвы слизистой оболочки | +++ | + + + |
| Фиброз подслизистого слоя | +++ | + + + |
| Эпителиоидно-клеточные гранулемы | +++ | 0 |
| Гемосидеринсодержащие макрофаги | 0 | + + + |

Характеристика рентгенологических признаков БК и ИК (Г.А.Григорьева, 2007)

| Рентгенологические признаки | Болезнь Крона | Ишемический колит |
|--------------------------------------|---|---|
| Симптом «отпечатка большого пальца» | 0 | + + + |
| Язвы различной величины | +++ | + + + |
| Стриктуры | +++ | + + + |
| Наиболее частая локализация стриктур | Терминальный отдел подвздошной кишки и различные отделы толстой | Левый отдел толстой кишки, начиная с селезеночного изгиба |

Метабиотики

Первый пероральный препарат с непосредственной доставкой масляной кислоты и инулина в толстую кишку (Закофальк)

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

Основные физиологические эффекты масляной кислоты в поддержании гомеостаза толстой

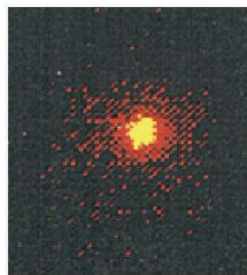
КИШКИ*



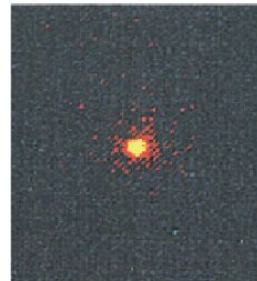
*H. M. Hamer et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. Aliment Pharmacol Ther 27, 104–119, 2008

Выделение активной субстанции из полимерной мультиматриксной системы

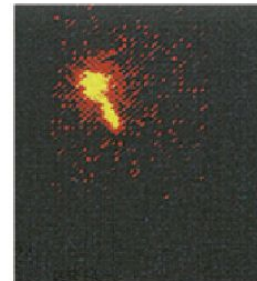
NMX (сцинтиграфия)



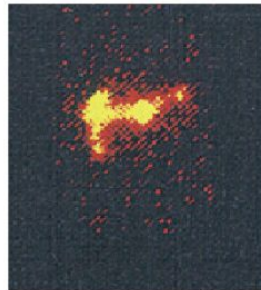
90'



210'



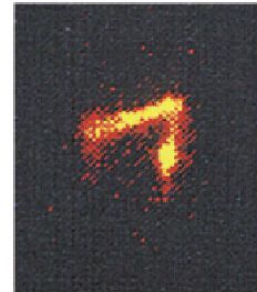
270'



450'



600'



900'



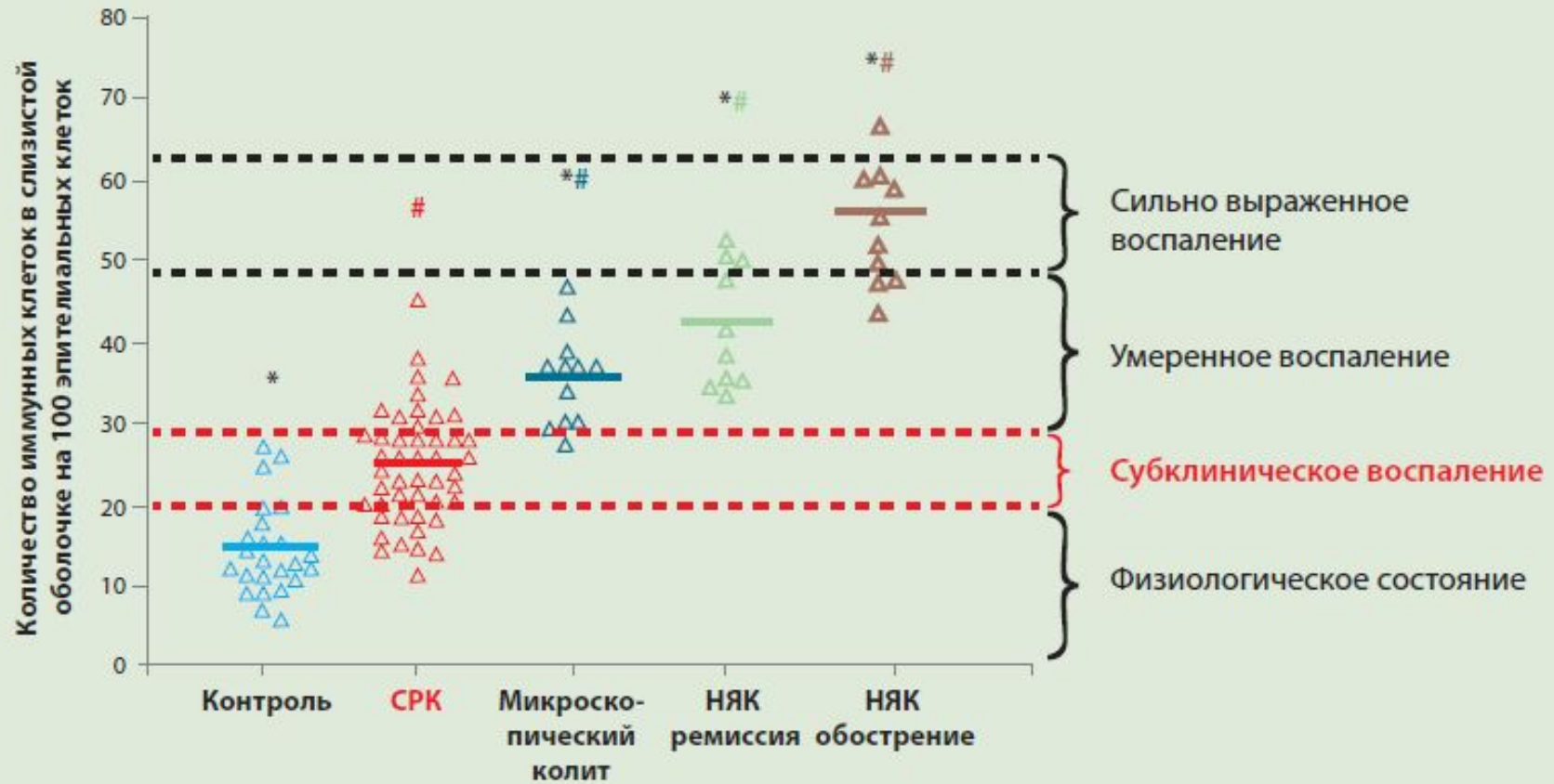
24 часа

Как показывают данные сцинтиграфии, активное вещество действует на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 часов. Цифры – минуты и часы

- Микроскопический Колит - воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся водянистой диареей с частотой дефекации до 20 раз в день, в том числе и в ночное время, продолжительностью более 4 недель

Зависимость степени воспаления слизистой оболочки от тяжести заболевания *

тяжести заболевания *



Микроскопический колит – 2 варианта

Микроскопический колит

```
graph TD; A[Микроскопический колит] --> B[Коллагенозный колит]; A --> C[Лимфоцитарный колит];
```

Коллагенозный колит

- Увеличение ширины
- коллагенового слоя >10
мкм

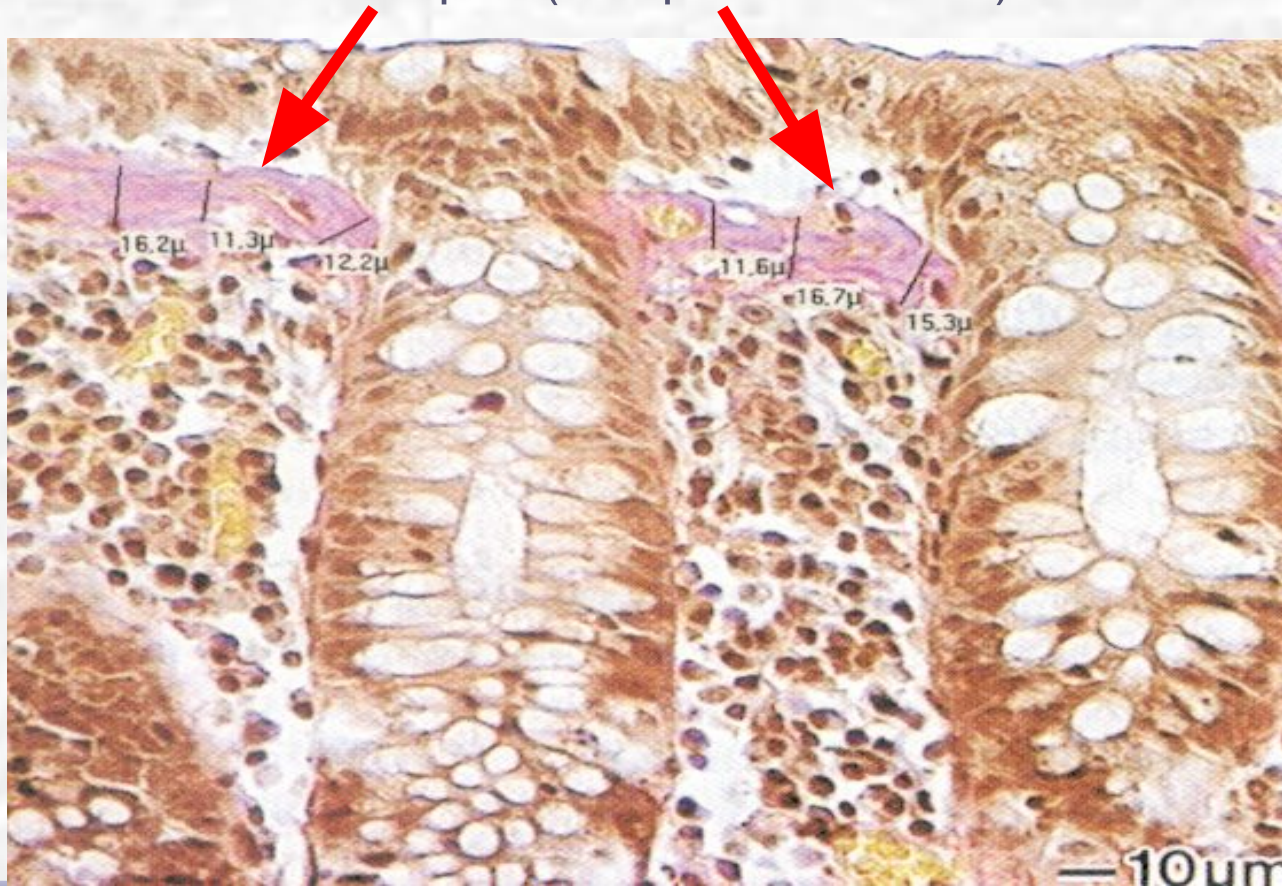
Лимфоцитарный колит

Увеличение числа лимфоцитов в 4-5 раз
(не менее 24 на 100 эпителиальных клеток)

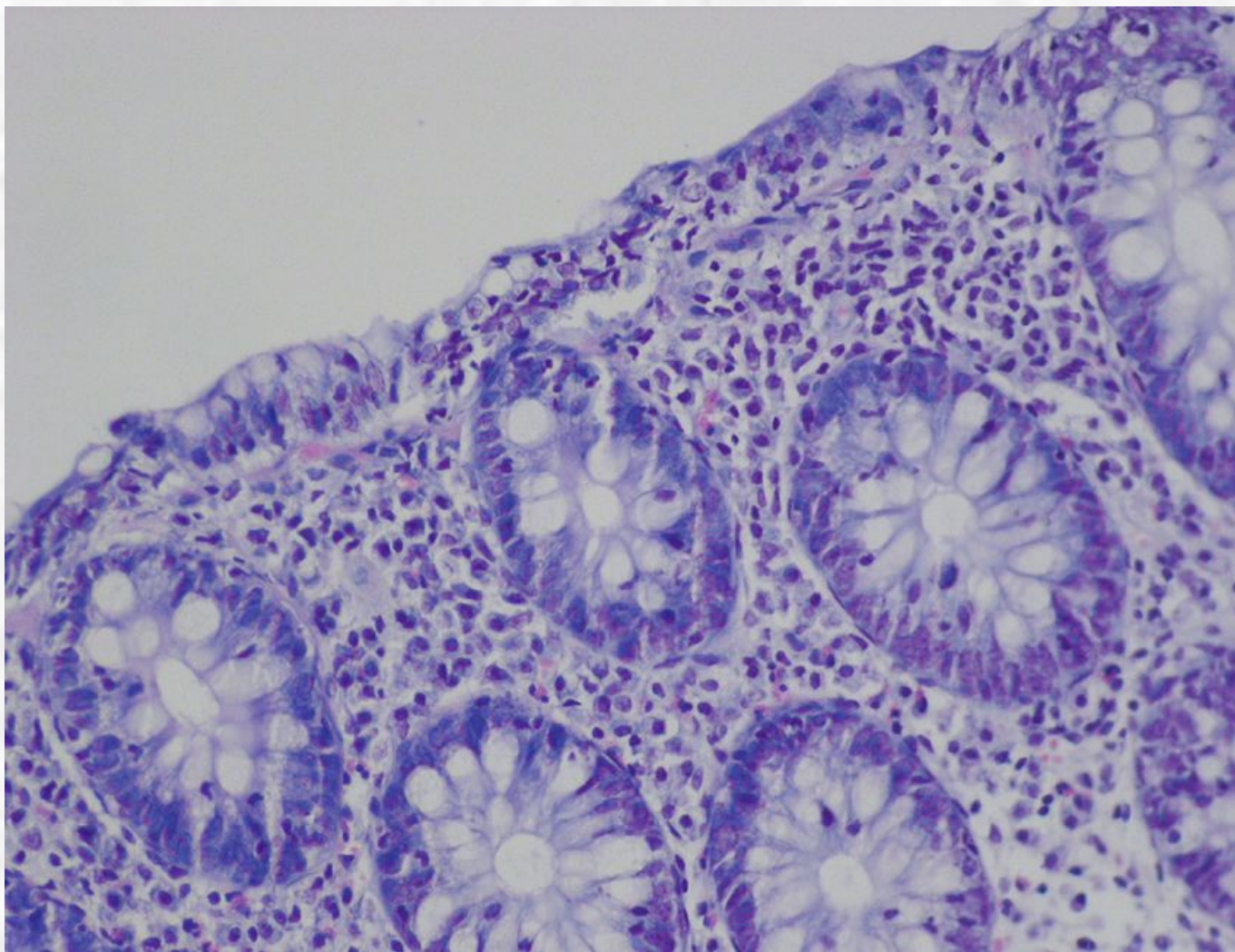
Гистология коллагенозного колита

Характерно утолщение субэпителиального коллагенового слоя:

Более чем 10 микрон (в норме - 2-7 мкм)



Гистология лимфоцитарного колита



Симптомы микроскопического колита:



Коллагенозный колит: как подтвердить диагноз?

- ▶ Подозрение, при водной диарее в течение более чем 4 недель**
- ▶ Эндоскопия с пошаговой биопсией из внешне-неизменной слизистой по всей толстой кишке**

Микроскопический колит – 2 варианта

Микроскопический колит

```
graph TD; A[Микроскопический колит] --> B[Коллагенозный колит]; A --> C[Лимфоцитарный колит];
```

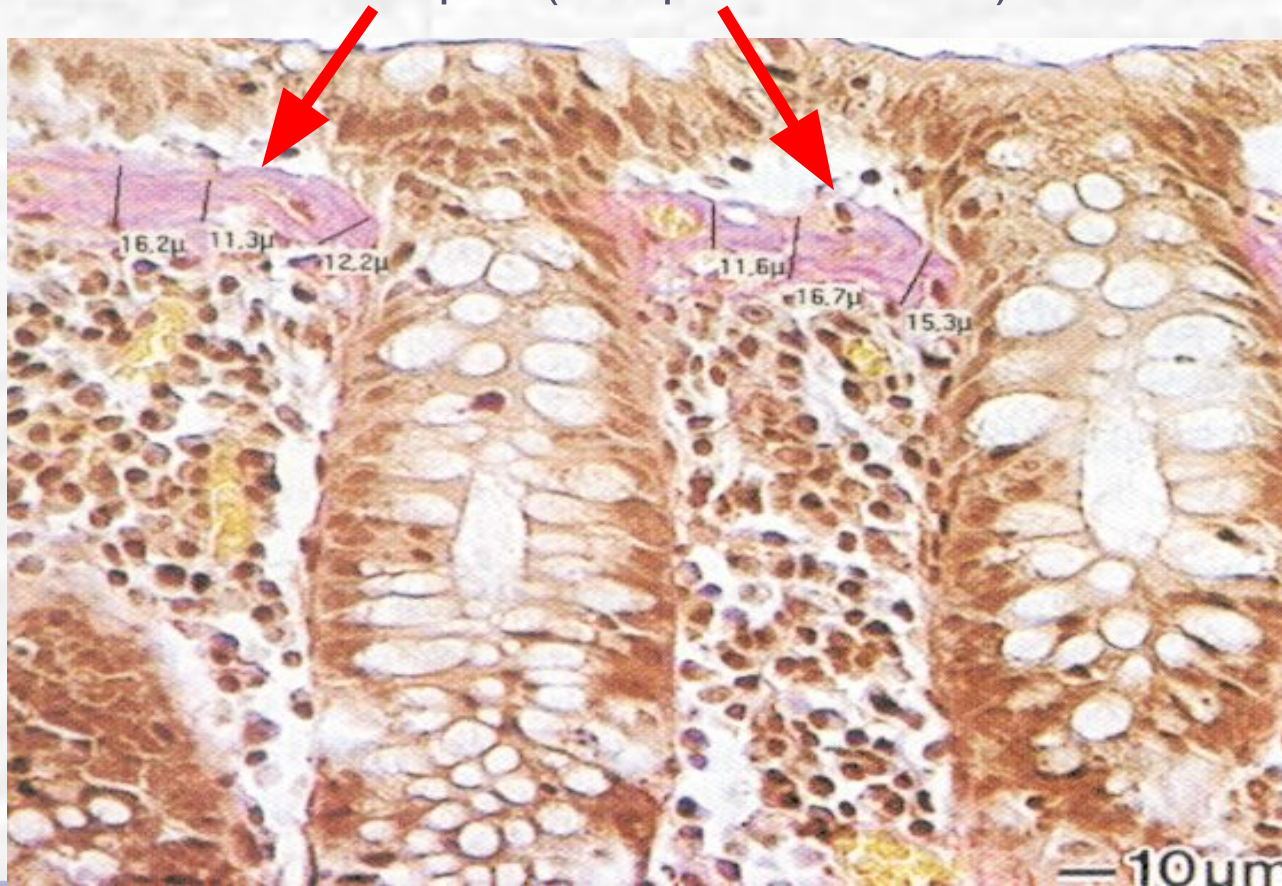
Коллагенозный
колит

Лимфоцитарный
колит

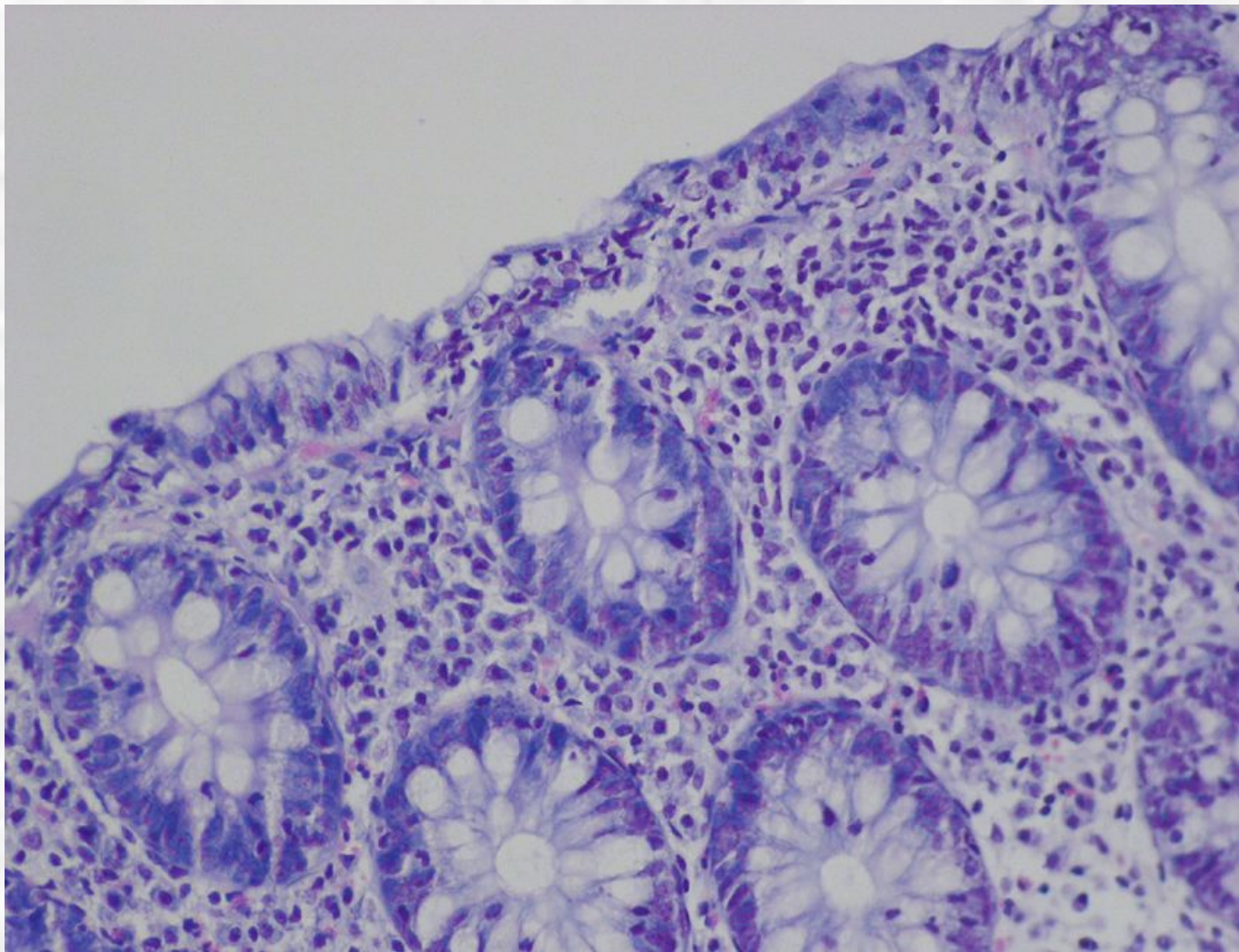
Гистология коллагенозного колита

Характерно утолщение субэпителиального коллагенового слоя:

Более чем 10 микрон (в норме - 2-7 мкм)



Гистология лимфоцитарного колита



Роль гистологического исследования у пациентов с «нормальной» эндоскопической картиной

- ▶ Биопсии нормальной слизистой у 110 пациентов с персистирующей в течение 4 недель диарреей:

11.7 % (n = 13) Микроскопический колит

4.5 % (n = 5) Melanosis colitis

0.9 % (n = 1) Коллагенозный колит



Эпидемиология коллагенозного колита

▶ Пол

Ж : М 4.75 : 1

▶ Возраст

Средний возраст на момент постановки диагноза – 53 года



▶ Диагноз

При 9.5 из 100 колоноскопий с макроскопически нормальной слизистой и водной диареей

(Fernandez-Banares et al.,1999)

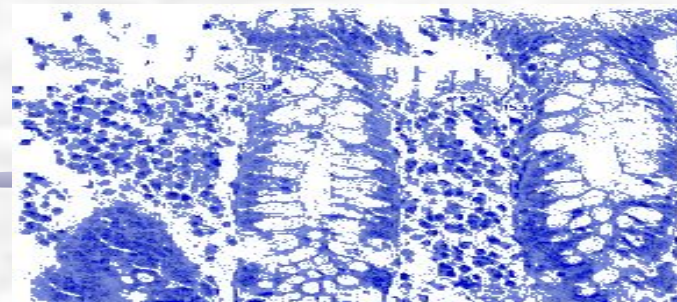
▶ Заболеваемость

0.6 – 2.3 / 100,000
(Fernandez-Banares et al.,1999)

4.9 / 100,000
(Olesen et al., 2004)

▶ Распространенность

10 – 15.7 / 100,000
(Fernandez-Banares et al.,1999)

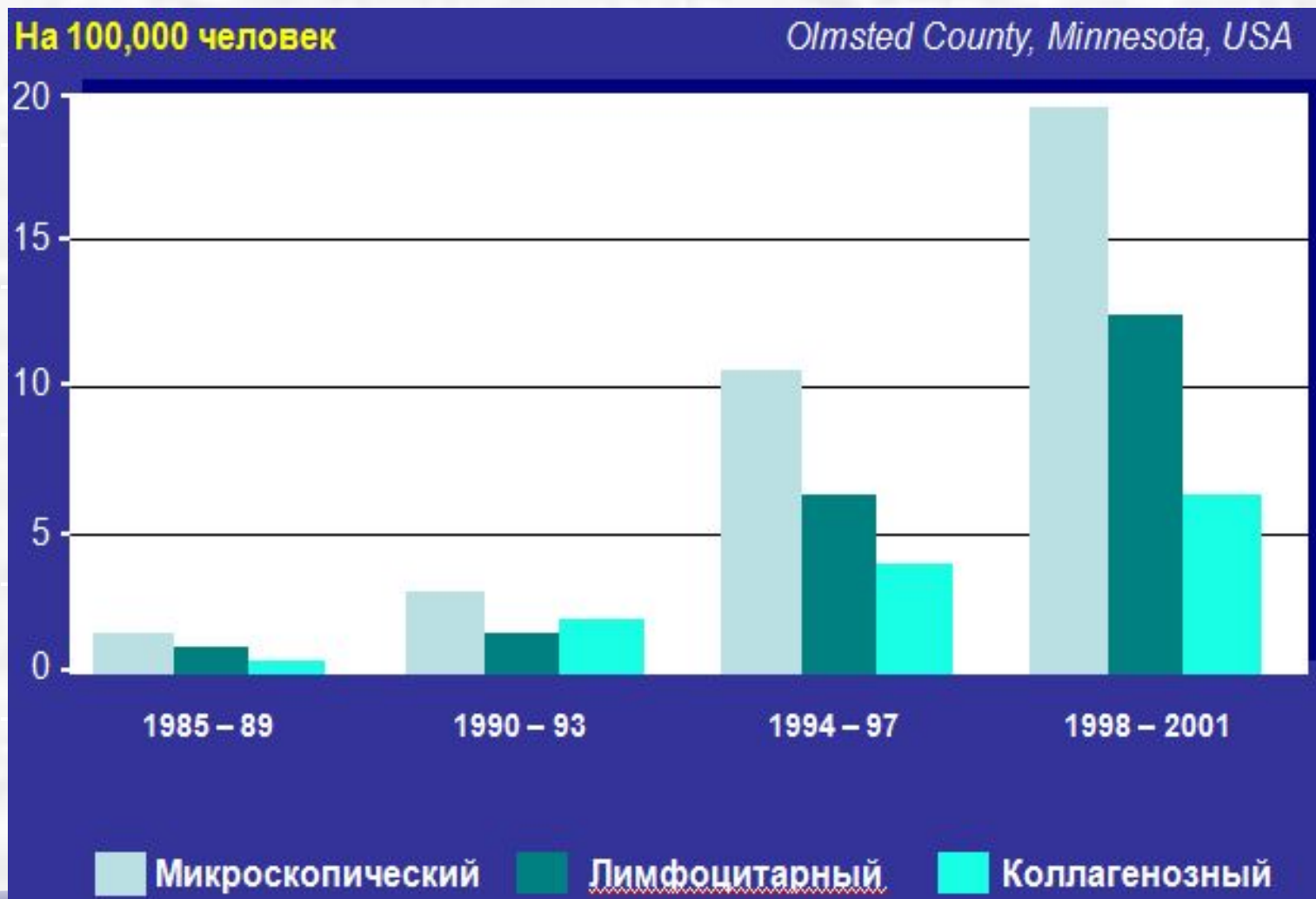


Contents

Fernandez-Banares et al. (1999)

Olesen et al. (2004)

Эпидемиология лимфоцитарного и коллагенозного колитов



Pardi et al.
(2004)

Вероятные патогенетические механизмы микроскопического колита

Возможные триггеры

Генетическая
предрасположенность

Лекарства (НПВП)
Желчные кислоты ?
Инфекция?
Пищевая
аллергия ?

Повреждение
эпителия

Гистамин
Простагландины

NO

Иммунная
активация

Секреция

Стимуляция
перикриптных
фибробластов
Синтез коллагена

+/- Разрушение коллагена
Курение?

Гормоны ?

Лимофцитарный
колит

Нарушение
баланса между
синтезом и
распадом
коллагена

Коллагенозный колит

Симптомы микроскопического колита:



Диагностика коллагенозного колита

Характерные симптомы:

Клинические

Водная диарея (до 20 раз в день)– 100%

Ночная диарея – 27%

Потеря веса – 42%

Боль в животе – 41%

Утомляемость – 21%

Лабораторно-инструментальные

Копрограмма: стеаторея (у 50%), лейкоциты (у 50%),
кровь - отсутствует

Колоноскопия: **без особенностей**

Гистология (из восходящего отдела ободочной кишки): **утолщение субэпителиального коллагенового слоя** > 10 мкм (норма 7-8 мкм), лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация

Дифференциальная диагностика между ВЗК и коллагенозным колитом

Воспалительные заболевания кишечника:

- ▶ Чаще у молодых
- ▶ Мужчины и женщины
- ▶ Диарея:
мягкая, водянистая,
кровавая
- ▶ Потеря массы тела
- ▶ Эндоскопия:
признаки воспаления

Коллагенозный колит:

- ▶ Возраст обычно > 50 лет
- ▶ Женщины преобладают
- ▶ Диарея :
водянистая
- ▶ Потеря массы тела реже чем
в 50% случаев
- ▶ Эндоскопия :
нормальная слизистая

Коллагенозный колит: как подтвердить диагноз?

- ▶ Подозрение, при водной диарее в течение более чем 4 недель**
- ▶ Эндоскопия с пошаговой биопсией из внешне-неизменной слизистой по всей толстой кишке**

Дифференциально-диагностические признаки заболеваний толстой кишки

(Сторожаков Г.И. и др. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии-№5-2011, с 33-39)

| Признаки | ЯК | Б-нь Крона | Микроскопический колит | Рак толстой кишки | Амилоидоз толстой кишки |
|------------------------|-----|------------|------------------------|-------------------|-------------------------|
| Диарея: -водянистая | ++ | ++ | +++ | | |
| -жидкая пеннистая | | ++ | - | | |
| -стеаторея | | | | + | |
| -полифекалия | +++ | + | + | + | +++ |
| -примесь крови и слизи | +++ | ++ | - | + | + |
| Снижение массы тела | + | + | + | ++ | - |
| Болевой с-м | + | + | - | + | + |

Дифференциально-диагностические признаки заболеваний толстой кишки

| Признаки | ЯК | Б-нь Крона | Микроскопический колит | Рак толстой кишки | Амилоидоз толстой кишки |
|-------------------------|--|--|---|---|---|
| Эндоскопическая картина | Гиперемия, отек, эрозии, язвы | Картина «бульжной мостовой» | Изменения отсутствуют | Гиперемия, отечность слизистой, с участками изъязвлений | Легкая ранимость, возможны эрозивные изменения СО |
| Морфологическая картина | Лимфоплазматическая инфильтрация, крипт-абсцессы, атрофия СО, язвы, эрозии | Инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофил, клетки Пирогова-Лангханса | Лимфоцитарная инфильтрация / утолщение коллагенового слоя | метаплазия | Отложение амилоида в ворсинах, собственной пластинке, в стенках сосудов |

Будесонид при коллагенозном колите – доказанная эффективность

Будесонид (Буденофальк®) является единственным препаратом, имеющим уровень доказательной базы IA для лечения коллагенозного колита (3 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследования, 1 метаанализ).

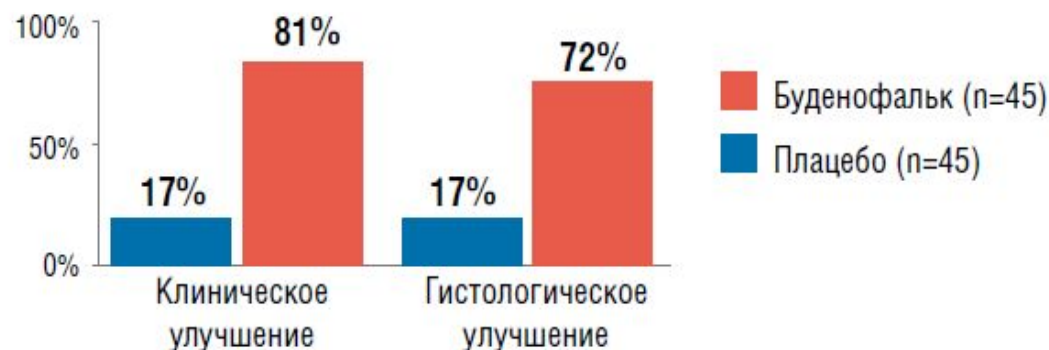
По данным метаанализа* Кокрановского сотрудничества применение будесонида в дозе 9 мг в сутки в течение 6–8 недель достоверно приводит к:

- купированию клинических симптомов (нормализация стула)
- гистологическому улучшению (уменьшение толщины коллагенового слоя, уменьшение инфильтрации)



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Клиническое и гистологическое улучшение при терапии будесонидом 9мг в день коллагенозного колита по сравнению с плацебо

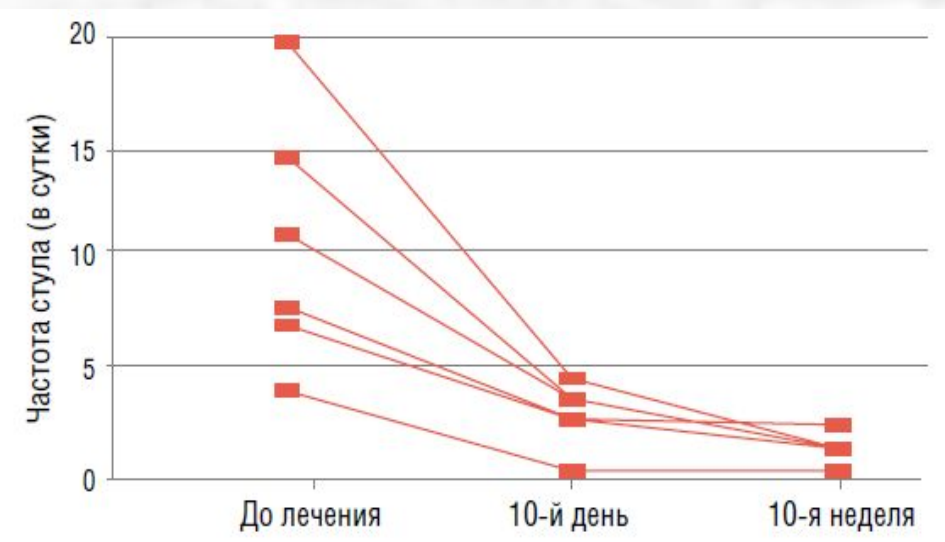


Будесонид (Буденофальк®) быстро купирует диарею при коллагенозном колите

Клинический эффект от применения будесонида развивается быстро, к 10 дню терапии у большинства больных нормализуется частота стула

Схема применения:

- Вся доза Буденофалька при коллагенозном 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



Буденофальк при коллагенозном колите

Заключени е

- ▶ Быстрое наступление эффекта без побочных эффектов у 80% **больных**
- ▶ Эффективен у пациентов, не ответивших на терапию преднизолоном, месалазином и метронидазолом
- ▶ Очень хорошая переносимость
- ▶ *Долговременная эффективность еще не оценена:* Много пациентов нуждаются в длительном поддерживающем лечении, в связи с рецидивом диареи после отмены будесонида



Коллагенозный колит

Схема применения Будесонида при коллагенозном колите

- Будесонид (Буденофальк) назначается в дозе 9 мг в сутки однократно (утром)
- Курс терапии – 8 недель (2 месяца)
- При рецидиве диарейного синдрома – курс повторить (преимущество постоянного применения!)

Хронический панкреатит с ВСН

- Осмотический механизм диареи

Хронический панкреатит – это группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся:

- фазово-прогрессирующими сегментарными или диффузно-дегенеративными или деструктивными изменениями ее экзокринной части;
- атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной тканью (фиброзом), интенсивность развития которого в значительной мере определяет темп прогрессирования болезни в целом;
- изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с нарушением пассажа секрета, образованием кист и конкрементов;
- различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций;
- развитием осложнений на любой стадии болезни (ранние, поздние, очень поздние).

Дозы микрокапсулированного панкреатина для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности

(рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)

| | ЕД липазы |
|-------------------------------|---------------|
| Завтрак (основной прием пищи) | 25,000-40,000 |
| 1-й перекус | 10,000-20,000 |
| Обед (основной прием пищи) | 25,000-40,000 |
| 2-й перекус/кофе | 10,000-25,000 |
| Ужин (основной прием пищи) | 25,000-40,000 |
| 3-й перекус | 10,000-20,000 |

Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут



