ДИАРЕЯ:

ПРАВИЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

В статье приведены основные причины развития диарейного синдрома, сформулированы общие подходы к механизмам развития диареи и алгоритм действия для успешного лечения пациента.

Ключевые слова: диарея, патофизиологические типы диареи, лечение.

E.A. BELOUSOVA, MD, Prof., N.V. NIKITINA

Vladimirsky Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute

DIARRHEA: A CORRECT ALGORITHM OF DOCTOR'S ACTIONS

The article provides major reasons of diarrheal syndrome development, major approaches to mechanisms of diarrhea development are formulated as well as algorithm of actions for successful treatment of the patient.

Keywords: diarrhea, pathophysiologic types of diarrhea, treatment.

Диарея – один из наиболее частых синдромов, с которыми сталкивается врач общей практики, терапевт и гастроэнтеролог. Причины развития диарейного синдрома многообразны и необязательно связаны с патологией пищеварительной системы. При заболеваниях тонкой и толстой кишки, как острых, так и хронических, диарея является почти обязательным симптомом, но часто сопровождается и другие болезни органов пищеварения (табл. 1) [1–3]. Кроме того, диарея может являться следствием целого ряда других заболеваний или токсических влияний или быть ятрогенной [3–6, 11]. В таблице 1 приведены основные причины развития диарейного синдрома при разных заболеваниях. Для успешного лечения диареи необходимы как минимум три условия: установление причины диареи, понимание патофизиологического механизма ее развития и знание механизмов действия назначаемых лекарственных средств (табл. 2). К сожалению, клиническая практика показывает, что лечение при диарее обычно назначается симптоматически, исходя из факта ее существования, без учета патофизиологических механизмов, а антидиарейные препараты используются без учета их точек приложения. Такое лечение в лучшем случае неэффективно, в худшем – может нанести вред больному. Незнание возможных причин и механизмов развития диареи приводит к диагностическим ошибкам и, соответственно, к тяжелым осложнениям недиагностированного вовремя заболевания.

В задачу настоящей статьи не входит рассмотрение вопросов постановки диагноза и дифференциального диагноза при различных видах диареи.

Цель работы: сформулировать общие подходы к оценке механизмов развития диареи и к принципам оптимального выбора антидиарейных средств.

Понимание этих вопросов позволит практическому врачу определить правильный алгоритм действий в каждом конкретном случае.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В определении понятия «диарея» имеются существенные разночтения, связанные с тем, какой именно критерий должен лежать в основе этого понятия: частота стула или суточный объем стула. Чаще всего и врачи, и больные определяют диарею как «частый жидкий стул». По ряду мнений, диареей следует считать учащенные дефекации с частотой жидких испражнений более 3 раз в сутки, однако такая формулировка представляется недостаточно информативной, т.к. учитывает только клинические характеристики: частоту и консистенцию стула, но это приемлемо главным образом для хронических функциональных диарей (СРК) [1, 5–7]. Временной интервал используется для характеристики острой или хронической диареи: менее 12 недель – острая, более 12 недель – хроническая. В некоторых источниках хронической считается диарея длительностью не менее 6 мес. С точки зрения физиологии диареей считают водянистый, жидкий или кашицеобразный, обязательно каловый стул, суточный объем (вес) которого превышает физиологическую норму – 200 г (мл) [2, 3, 6, 8, 11]. В этом определении ведущей характеристикой диареи является суточный объем каловых масс, а частота стула является вторичной характеристикой, т.к. вполне понятно, что объемный стул должен быть многократным. Нам представляется, что диарейный синдром должен оцениваться и с клинических, и с физиологических позиций. Такой подход к пониманию диареи универсален, т.к. позволяет разобраться в механизмах диареи любого генеза. Так, например, вариант СРК с жидким стулом частотой 3 р/сут расценивается как диарея, но если при этом суточный объем каловых масс едва достигает 200 г, то, говоря физиологическим языком, диарея отсутствует. Аналогично срочные позывы на дефекацию (urgency) с выделением небольшого количества кала с обильной слизью (при СРК, при анальной недостаточности) или тенезмы с выделением крови и воспалительного

экссудата, но без каловых масс («ректальный плевок») при воспалительных заболеваниях кишечника могут быть многократны, но диареей фактически не являются, т.к. суточный объем стула весьма мал и стул не носит калового характера. В то же время больной и врач могут определить это состояние как «частый жидкий стул», т.е. диарею, что приведет к неправильной трактовке симптома, ошибочному диагнозу и неправильному лечению. При профузной диарее любого происхождения частота стула значения не имеет, важен только суточный объем, т.к. именно это определяет тяжесть заболевания, обезвоживание и/или развитие синдрома мальабсорбции. Приведенные

примеры являются иллюстрацией того, что при характеристике диарейного синдрома должны учитываться все признаки: объем, частота, консистенция, каловый характер стула и наличие примесей. Только в этом случае можно правильно ориентироваться в диагностическом поиске и оценить механизмы развития диареи, что необходимо для адекватного лечения. В свете сказанного нам представляется наиболее удачным достаточно давнее определение A. Tompson, квалифицирующее диарею как жидкий каловый стул объемом более 200 мл, частотой более 3 р/сут, который может сопровождаться экстренными позывами или анальным недержанием [9].

Таблица 1. Причины диареи

Причина развития	Заболевания, приводящие к диарее
Заболевания желудка	Атрофический гастрит со снижением кислотообразования
	Резекция желудка
	Демпинг-синдром
Заболевания поджелудочной железы	Хронический панкреатит
	Кистозный фиброз (муковисцидоз)
	Резекция поджелудочной железы
Заболевания печени и желчевыводящих путей	Гепатиты разной этиологии
	Цирроз печени
	Заболевания фатерова сосочка
	Патология желчевыводящих путей (органическая или функциональная, холецистэктомия)
Заболевания кишечника инфекционные	Бактериальные (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз и др.)
	Вирусные (СПИД, герпес, цитомегаловирус, ротавирусы и др.)
	Энтеротоксигенные (стафилококковая кишечная инфекция)
	Паразитарные
	Грибковые
Заболевания тонкой кишки неинфекционные	Ферментопатии (лактазная, дисахаридазная недостаточность)
	Целиакия
	Болезнь тяжелых цепей
	Лимфома
	Болезнь Крона
	Болезнь Уиппла
	Интестиальная ишемия
	Синдром вариабельного иммунодефицита
	Лимфофолликулярная гиперплазия
	Синдром избыточного бактериального роста
	Опухоли тонкой кишки

Причина развития	Заболевания, приводящие к диарее
Заболевания толстой кишки неинфекционные	Язвенный колит
	Болезнь Крона
	Ишемический колит
	Радиационный колит
	Микроскопический колит (лимфоцитарный, коллагеновый)
	Антибиотико-ассоциированная диарея (включая псевдомембранозный колит)
	Диффузный полипоз толстой кишки
Функциональные (нейрофункциональные) энтеральные расстройства	Опухоли толстой кишки
	Синдром раздраженного кишечника (СРК)
Гормонально активные опухоли	Функциональная диарея
	ВИПома
	Гастронома
	Карциноид
Эндокринные	Медуллярная карцинома щитовидной железы
	Сахарный диабет
	Гипертиреоз
Токсические	Болезнь Аддисона
	Алкоголь
Лекарственные	Уремия
	Секреторные слабительные, препараты простагландинов, препараты желчных кислот
Другие	Системная склеродермия (висцеральная форма)
	Амилоидоз
	Васкулиты
	Лимфопролиферативные заболевания
	Синдром короткой кишки

Таблица 2. Причины развития разных патофизиологических типов диареи

Патофизиологический тип	Причина развития
Секреторная	Бактериальные и вирусные кишечные инфекции
	Гормонально активные опухоли
	Лекарственные (секреторные слабительные, препараты простагландинов, препараты желчных кислот)
	СИБР, ранняя деконъюгация желчных кислот
	Идиопатическая желчнокислая диарея
	Распространенные формы воспалительных заболеваний кишечника
	Соли желчных кислот, гидроокиси жирных кислот
Осмотическая	Нарушение переваривания и всасывания любого геноза (ферментопатии, панкреатическая недостаточность, целиакия, демпинг-синдром, интестинальная ишемия)
	СИБР
	Осмотические слабительные
	Другие лекарственные средства, содержащие осмотически активные вещества
Дисмоторная с гипермоторикой и ускоренной перистальтикой	СРК с диареей
	Функциональная диарея
	Демпинг-синдром
Дисмоторная с гипомоторикой и снижением тонуса	Диабетическая энтеропатия
	Склеродермия
	Амилоидоз
	Постваготомическая диарея
Экссудативная (воспалительная)	Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона)
	Псевдомембранозный колит
	Ишемический колит
	Опухоли толстой кишки
	Радиационный (лучевой) колит
	Острые инвазивные кишечные инфекции (бактериальная и амебная дизентерия)
	Туберкулез кишечника

В более поздней литературе приводится то же самое определение с небольшими вариациями [2, 4–6].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИАРЕИ

Принято выделять четыре патофизиологических типа диареи: секреторную, осмотическую, моторную и экссудативную [2, 4–6, 10, 11].

Секреторная диарея – обусловлена прямой стимуляцией секреции (цАМФ-зависимой) воды и электролитов в

просвет тонкой и/или толстой кишки при действии секреторных агентов [2, 3]. Такими агентами могут быть бактериальные токсины (холерный, сальмонеллезный, термостабильный токсин кишечной палочки, шигелл, стафилококка и др.), энтеровирусы. Практически все острые инфекционные диареи являются секреторными. Классическим примером острой секреторной диареи является холера. К этой же категории можно отнести так называемую «диарею путешественников», которая характеризуется персистирующей (более 14 дней) водной диареей средней тяжести. Персистирующая диарея путешественников встречается приблизительно у 3% людей, посещающих развивающиеся страны, особенно эндемичные в отношении нетипичных для острых кишечных инфекций возбудителей, таких как *Schistosoma mansoni* или *haematobium*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, другие кишечные паразиты [12].

В последние годы выросла частота инфекции, обусловленной новыми высоковирулентными штаммами *Clostridium difficile* (CD): риботип NAP1/BI/027 и риботип ПЦР078, которые стали причиной повышения заболеваемости и смертности от CD-инфекции как в популяции, так и в замкнутых коллективах. Если ранее CD-инфекцию связывали только с приемом антибиотиков, то с появлением новых штаммов появилось новое понятие «Community-associated CD-инфекция», включая и диарею путешественников, вызванную этим микроорганизмом [13, 14]. Инфекция CD является одной из частых причин массовой внутрибольничной заболеваемости с тяжелой диареей [15–18]. По нашим данным, частота CD-инфекции в гастроэнтерологическом стационаре достигает 40% [19].

Часто диарея развивается на фоне приема антибиотиков. Частота развития этого состояния составляет 5–30% у взрослых и 8–26% у детей. Механизмы развития такой диареи включают много компонентов, но ведущим является секреторный. Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) может быть обусловлена CD, но в ее развитии могут принимать участие и другие микроорганизмы (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.*). Псевдомембранозный колит (ПМК) в 100% случаев обусловлен CD. Угнетение антибиотиками облигатной интестинальной микрофлоры приводит к размножению условно-патогенных микроорганизмов, продуцирующих цитотоксины или энтеротоксины, которые стимулируют секрецию воды и электролитов, повреждают кишечный эпителий и снижают активность мембранных ферментов в тонкой кишке. При ААД диарея в большей степени секреторная, при ПМК ведущими являются секреторный и воспалительный (экссудативный) компоненты. Дополнительно и в том и в другом случае присоединяется осмотический компонент.

Секреторная водная диарея возникает при гормонально активных опухолях (ВИПома, карциноид, гастринома, медуллярная карцинома щитовидной железы). Эти опухоли синтезируют интестинальные пептиды и биоамины (вазоактивный интестинальный пептид-ВИП, гастрин, серотонин, простагландины), которые являются мощными стимуляторами кишечной секреции. Так, например, ВИПома (синдром Вернера – Моррисона), опухоль, синте-

зирующая вазоактивный кишечный пептид (ВИП), имеет еще одно название – пакреатическая холера, отражающее клиническую картину (профузная холероподобная диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия). Таким же действием обладают стимулирующие секреторные слабительные – производные сены и дифенилметана (бисакодил, пикосульфат натрия), касторовое масло, соли желчных кислот.

При секреторной диарее не только увеличивается кишечная секреция, но и уменьшается всасывание жидкости и электролитов. Характер стула – водянистый, многократный, большого объема – 1000–3000 мл и более. Как правило, быстро развивается обезвоживание и дефицит основных электролитов, прежде всего калия.

К секреторной диарее можно отнести и случаи, обусловленные нарушением всасывания воды и электролитов в кишечнике вследствие повреждения и нарушения структуры всасывающей поверхности. Например, воспалительные заболевания кишечника с большой поверхностью воспаления, микроскопический колит, нарушение структуры поверхности всасывания при амилоидозе, висцеральной форме системной склеродермии, диабетической энтеропатии. Хотя в этих случаях нет механизма активной секреции, но большое количество жидкого кишечного содержимого с высокой концентрацией ионов дает тот же эффект – профузную водянистую диарею [4, 6].

Как и другие ингибиторы моторики, лоперамид противопоказан при инфекционной диарее, т. к. задержка инфекционного агента в организме продлевает диарею и усиливает интоксикацию

Осмотическая диарея обусловлена:

- нарушением полостного или мембранного пищеварения и накоплением в просвете кишки осмотически активных нутриентов (атрофический гастрит со снижением секреции, резекция желудка, демпинг-синдром, панкреатит с экскреторной недостаточностью, ферментопатии (лактазная, дисахаридазная недостаточность), целиакия, билиарная недостаточность и др.),
- злоупотреблением осмотическими слабительными (солевые слабительные, ксилит, сорбит, маннит, реже лактулоза),
- приемом других лекарственных препаратов, содержащих ионы (магний-содержащие антациды, препараты лития и др.).

В англоязычной литературе осмотическую диарею со стеатореей и развитием мальабсорбции вследствие нарушений переваривания (экскреторная недостаточность поджелудочной железы, целиакия) часто называют жирной диареей (fatty diarrhea) [20, 21].

Повышение осмолярности кишечного содержимого вызывает выход воды в полость кишки по осмотическому градиенту и увеличение массы жидкого химуса.

Характер стула: жидкий или кашицеобразный, суточный объем 300–600 мл, редко больше, частота 2–4 раза, в большинстве случаев прослеживается связь с приемом пищи. Интенсивность диареи зависит от степени осмо-

лярности кишечного содержимого, т. е. от концентрации осмотически активных веществ в просвете кишки. Наибольшей осмолярностью обладают моно- и дисахара и ионы, наименьшей – белки. В отличие от секреторной диареи при осмотической нет электролитных потерь, но при длительном течении и высокой осмолярности химуса может развиваться обезвоживание.

Моторная диарея может быть двух видов. Чаще всего она связана с усилением обоих компонентов кишечной моторики – пропульсивной активности, вызывающей ускорение транзита и диарею, и тонического компонента с развитием спазма вследствие усиления стимулирующих моторику регуляторных влияний (серотонин, мотилин, холецистокинин). Возможна связь со стрессом. Такой вариант моторной диареи типичен для СРК, функциональной диареи.

Характер стула: необильный, полуоформленный, небольшими порциями, объем не более 200 мл. Именно поэтому больные СРК не теряют в весе и соматически сохранены.

Как дополнительный компонент моторная диарея может присутствовать при диареях другого механизма, например после резекции желудка, демпинг-синдроме, синдроме короткой кишки вследствие стимуляции рецепторов кишечной стенки большим объемом непереваренных каловых масс и стимулирующими агентами (серотонин, мотилин).

Другой вариант моторной диареи – гипотонический со снижением тонуса кишечной стенки, встречается гораздо реже. Это характерно, например, для диабетической энтеропатии. Энтеропатия – это, по сути дела, одно из проявлений нейропатии, свойственной диабету [3, 4, 10]. При этом происходит холинергическая денервация тонкой и толстой кишки, нарушающая тонический и пропульсивный компоненты моторики. В то же время α-адренергическая денервация вызывает нарушение всасывания и избыточную секрецию воды и электролитов в просвет кишки, т. е. присоединяется секреторный компонент диареи [4]. Именно смешанные механизмы делают диарею при диабетической энтеропатии рефрактерной к лечению. Ослабление кишечной моторики сопровождает диарею при таких заболеваниях, как системная склеродермия с висцеральными проявлениями, амилоидоз, поскольку формирование соединительной ткани или амилоида нарушает структуру подслизистого и межмышечного энтеральных нервных сплетений. Все три указанных вида диареи имеют смешанный механизм развития: моторный и секреторный вследствие нарушения всасывания по всей длине кишечника.

Экссудативная диарея (воспалительная) возникает при воспалении и изъязвлении слизистой оболочки толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона, псевдомембранозный колит, ишемический колит, дивертикулит, инвазивные инфекции, туберкулез). В клинической картине преобладают тенезмы с выделением в просвет крови, слизи, гноя, белкового экссудата («ректальный плевок»). Если к доминирующему экссудативному компоненту диареи не присоединяется секреторный, то стул

жидкий, многократный, скудный, объем в пределах суточной нормы, с небольшим количеством каловых масс или без них.

ЯТРОГЕННАЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ДИАРЕЯ

Частой причиной развития диареи являются разного рода хирургические вмешательства или длительный прием лекарственных препаратов [4, 11, 21]. Причем механизмы развития этих диарей совершенно различны и подходы к их лечению строго индивидуальны. Например, у 5–10% пациентов, перенесших холецистэктомию, развивается секреторная диарея вследствие зияния сфинктера Одди и непрерывного истечения желчи. Желчные кислоты и их соли являются мощными стимуляторами кишечной секреции. Такие больные, как правило, отвечают на лечение холестирамином, связывающим желчные кислоты. Ятрогенной следует считать диарею при синдроме короткой кишки, при повреждении вагуса во время операций на желудке [4]. В таблице 3 суммированы препараты, вызывающие диарею.

Таблица 3. Лекарственные препараты, вызывающие диарею [21]

Механизм развития диареи	Лекарственный препарат
Секреторная	Хинидин
	Антибиотики
	Цитостатики и иммуносупрессоры
	Бигуаниды
	Кальцитонин
	Сердечные гликозиды (наперстянка)
	Колхицин
	НПВС (могут вызывать микроскопический колит)
	Препараты простагландинов
	Препараты желчных кислот
Осмотическая	Секреторный слабительные (сена, препараты дифенилметана, касторовое масло)
	Солевые слабительные (сульфаты, фосфаты)
	Магний-содержащие антациды и слабительные
	Углеводно-спиртовые слабительные (ксилит, сорбит, маннит)
Моторная	Препараты лития
	Амилорид
	Макролиды (эритромицин)
	Пропранолол
	Тримебутин

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) –

это колонизация проксимальных отделов тонкой кишки условно-патогенными микроорганизмами свыше 10^4 м.к. (КОЕ)/мл. Патологическая колонизация тонкой кишки возникает при поступлении микроорганизмов из верхних отделов ЖКТ или верхних дыхательных путей, при ретроградной транслокации бактерий из толстой кишки или при размножении условно-патогенных микроорганизмов непосредственно в тонкой кишке при снижении ее защитных барьеров и нарушении переваривания и всасывания [22–24]. Развитие СИБР обусловлено как эндогенными, так и экзогенными факторами, приводящими к нарушению колонизационной резистентности тонкой кишки. Эндогенными причинами СИБР могут быть практически любые заболевания ЖКТ, экзогенными – факторы внешней среды, лекарственные препараты, например ингибиторы протонной помпы или антибиотики. Механизмы диареи при СИБР складываются из нескольких компонентов [3, 24]:

■ Прямого повреждающего действия микробных токсинов на структуру и активность мембранных ферментов, что приводит к нарушению мембранного гидролиза нутриентов и осмотической диареи.

■ Стимуляции микробными токсинами секреции воды и электролитов энтероцитами, увеличения секреции, снижения абсорбции и развития секреторной диареи.

■ Преждевременной деконъюгации желчных кислот в тонкой кишке, что приводит к нарушению эмульгирования жиров, снижению переваривающего действия панкреатической липазы на триглицериды, стеаторее и осмотической диареи.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИДИАРЕЙНЫХ СРЕДСТВ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ

Антидиарейными можно назвать все средства, способствующие прекращению диареи, однако они имеют разные механизмы действия и рекомендуются при разных вариантах диарейного синдрома. Соответственно, правильный выбор антидиарейного средства зависит не только от правильного диагноза, но и от понимания механизмов диареи при конкретном заболевании и механизмов действия лекарственных препаратов.

Антидиарейные средства можно разделить на три основных группы: симптоматические, патогенетические и этиотропные. Симптоматические средства купируют или уменьшают симптомы диареи (частоту стула, срочные позывы или недержание), но не влияют на причину возникновения диареи, т. е. симптомы возобновятся, как только прием этих средств будет прекращен [4, 20, 25]. К симптоматическим относятся ингибиторы кишечной моторики и ингибиторы кишечной секреции, пероральные регидратанты, сорбенты и вяжущие средства. Ингибиторы моторики способствуют замедлению кишечного транзита и увеличению времени контакта кишечного содержимого со слизистой оболочкой. Ингибиторы секреции уменьшают объем поступающей в кишечник жидкости и электролитов. Ингибиторы кишечной мотори-

ки и секреции включают препараты разных групп. Поскольку мышечный тонус и пропульсивная активность кишечника находится под холинергическим контролем, то холинолитики хорошо ингибируют моторику и вызывают мышечную релаксацию, но их прием ограничен короткими курсами из-за побочных эффектов. Лоперамид – препарат с антидиарейным действием, относится к группе синтетических μ -опиатных агонистов периферического действия. Его антидиарейный эффект обусловлен в основном ингибированием моторного компонента диареи, но частично блокируется и кишечная секреция [3, 25]. Препарат может быть с успехом использован при моторной диарее с усилением перистальтики (при СРК и функциональной диарее), но не будет эффективен при диабетической энтеропатии, склеродермии, амилоидозе. Как и другие ингибиторы моторики, лоперамид противопоказан при инфекционной диарее, т. к. задержка инфекционного агента в организме продлевает диарею и усиливает интоксикацию. При язвенном колите лоперамид и холинолитики не рекомендуются из-за блокирующего действия на тонус кишечной стенки и опасности развития токсической дилатации, при болезни Крона их назначение допустимо, но малоэффективно.

К настоящему времени накопилась масса данных, свидетельствующих о роли нарушения кишечной микрофлоры в формировании симптомов СРК. Деятельность микроорганизмов, населяющих кишечник, приводит к увеличению объема каловых масс, газообразованию, снижению порога чувствительности миоцитов, стимуляции выработки холецистокинина и др. Это оказывает негативное влияние на работу кишечника, особенно на его моторику [26].

Именно поэтому в последних Римских критериях IV для лечения симптомов СРК впервые рекомендованы антибактериальные препараты. С этой целью при СРК с диареей рекомендуется использование антибактериальных препаратов, практически невсасывающихся из кишечника, таких как рифаксимин и нифуроксазид.

Для лечения моторной диареи при СРК также предложены препараты других групп: антагонисты серотониновых рецепторов 3-го типа (5-HT₃) – алосетрон, цилансетрон. Алосетрон применяется в США и Европе для лечения тяжелого СРК с диареей у женщин при рефрактерности к другим видам лечения, в РФ не зарегистрирован. Цилансетрон показал высокую эффективность в отношении висцеральной гипералгезии и диареи при СРК-Д в базовых клинических испытаниях, но в связи с побочными эффектами находится сейчас в стадии дополнительных исследований.

Элюксадол – агонист μ - и κ -опиатных рецепторов и антагонист δ -опиатных рецепторов. В РФ не зарегистрирован.

Синтетический аналог соматостатина октреотид обладает одновременно и моторной, и секреторной ингибирующей активностью. Соматостатин и его аналоги уникальны и универсальны по своей способности подавлять синтез регуляторных пептидов, стимулирующих как моторику, так и кишечную секрецию (ВИП, гастрин, серотонин,

мотилин, холецистокинин, простагландины и др.). Кроме того, октреотид улучшает всасывание воды и электролитов в кишечнике. Благодаря разностороннему действию препараты соматостатина можно считать патогенетическим средством лечения секреторных гормональных диарей и симптоматическим средством для купирования секреторной, моторной и осмотической диареи, особенно при диарее, имеющей смешанные механизмы развития или рефрактерной к другим видам лечения (демпинг-синдром, диабетическая энтеропатия, диарея при СПИД) [4].

При СРК сорбенты не оказывают в буквальном смысле антидиарейного эффекта, т. к. диарея носит моторный характер и нет секреторного компонента. Не показан прием сорбентов при осмотических диареях, обусловленных нарушением переваривания и всасывания, т. к. дополнительная сорбция нутриентов будет способствовать прогрессированию синдрома мальабсорбции

Кортикостероиды, не являясь антидиарейными средствами, могут тем не менее в небольших дозах стимулировать абсорбцию электролитов и – опосредованно – воды за счет блокирования кишечной Na^+ - Ca^{++} -АТФазы. Преднизолон в дозе 15–20 мг может применяться при синдроме мальабсорбции разного генеза для улучшения всасывания [25].

Клонидин (клофелин) – альфа-адренергический агонист, оказывает антидиарейное действие при снижении адренергической иннервации, в частности, в ряде случаев эффективен при диабетической энтеропатии. Кроме того, препарат стимулирует абсорбцию натрия и хлоридов и блокирует секрецию ионов хлора, т. е. может быть использован при секреторных диареях как симптоматическое средство. При этом его гипотензивный эффект выражен незначительно [4, 25].

Рацекадотрил – ингибитор энкефалиназ, препарат антисекреторного действия. Препарат снижает избыточную секрецию воды и электролитов в тонкой кишке, вызванную микробными агентами или воспалением. В России препарат пока не зарегистрирован. Энкефалиназа – это фермент, расщепляющий энкефалины. Ингибируя энкефалиназу, рацекадотрил пролонгирует антисекреторное действие энкефалинов. При приеме внутрь препарат не оказывает действия на центральную нервную систему, его активность ограничена слизистой тонкого кишечника. Он также не влияет на базальную секрецию и перистальтику кишечника.

Вместе с тем активная пероральная регидратация солевыми растворами (регидрон) является обязательным компонентом лечения при всех видах секреторной диареи, т. к. не только компенсирует водно-электролитный дисбаланс, но и уменьшает секрецию и улучшает всасывание.

Вязущие средства и сорбенты представляют большую разнородную группу (табл. 4) с общим механизмом дей-

ствия – способностью сорбировать жидкость, токсины и газ в кишечнике. Эти средства могут использоваться как симптоматические почти при всех секреторных и экссудативных диареях и при выраженном метеоризме [3, 4].

Благодаря этому спектр их применения очень широк, в том числе при вирусных и бактериальных диареях, воспалительных заболеваниях кишечника. При СПК сорбенты не оказывают в буквальном смысле антидиарейного эффекта, т. к. диарея носит моторный характер и нет секреторного компонента. Однако возможность сорбции газов значительно уменьшает метеоризм и облегчает самочувствие больного, хотя и не влияет на диарейный синдром [3]. Не показан прием сорбентов при осмотических диареях, обусловленных нарушением переваривания и всасывания, т. к. дополнительная сорбция нутриентов будет способствовать прогрессированию синдрома мальабсорбции.

Таблица 4. Основные группы антидиарейных средств

Группы антидиарейных средств	Лекарственные препараты
Ингибиторы кишечной моторики	Опиаты <ul style="list-style-type: none"> • Лоперамид (агонист μ-опиатных рецепторов) • Элуксадолин (агонист μ- и κ-опиатных рецепторов и антагонист δ-рецепторов)
	аналоги соматостатина (октреотид)
	холинолитики
	антагонисты серотониновых рецепторов 3 типа (5-HT ₃) <ul style="list-style-type: none"> • алосетрон • цилансетрон
Ингибиторы кишечной секреции	препараты соматостатина (октреотид) ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)
Стимуляторы всасывания жидкости и электролитов	препараты соматостатина (октреотид) кортикостероиды
Вяжущие, сорбенты	Смектит Препараты белой глины (каолин, каопектат, аттапульгит) Препараты висмута Полифепан Энтеродез Отруби
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин
Антибактериальные	Препараты разных групп
Пробиотики	Бифидо- и лактосодержащие <i>Saccharomyces boulardii</i>
Ферментные препараты	Микрогранулы, мини-микрогранулы, микроаблетки
Оральные регидратанты	Регидрон
Препараты других групп	Альфа-адренергические агонисты (клонидин-клофелин) Ингибиторы энкефалиназ (рацекадотрил)

Холестирамин – секвестрант желчных кислот в виде ионно-обменной смолы. Связывает желчные кислоты в толстой кишке, препятствуя их реабсорбции. Показан при секреторных диареях, стимулированных желчными кислотами (после холецистэктомии, при идиопатической желчнокислотной диарее) [4].

Антимикробный спектр и приведенные механизмы действия позволяют с успехом использовать нифуроксазид при острых кишечных инфекциях, что доказано широкой клинической практикой. По ряду литературных данных, препарат не подавляет нормофлору и поддерживает равновесие микробных популяций при острой бактериальной диарее. Недавно в России зарегистрирован новый препарат нифуроксазида Адисорд

При лечении любой диареи ключевой задачей является устранение ее причины или, если это невозможно, блокирование патогенетических механизмов, ее вызывающих. С этих позиций антибактериальные препараты относятся к категории этиотропных антидиарейных средств. Их применение рекомендовано в качестве основного метода лечения с учетом чувствительности возбудителя при кишечных инфекциях и не требует дополнительных комментариев. Из рекомендуемых препаратов следует отметить нифуроксазид как местно действующий кишечный антисептик. Он эффективен при острых бактериальных секреторных диареях, с минимальным числом побочных эффектов. Недавно в России зарегистрирован новый препарат нифуроксазида Адисорд®.

Спектр антибактериального действия нифуроксазида доказан *in vitro* и *in vivo* и достаточно широк. В него входят *Staphylococcus* spp., *Citrobacter* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter*, *Proteus* spp., различные штаммы клебсиеллы, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. Нифуроксазид подавляет активность дегидрогеназ, угнетает дыхательные цепи, цикл Кребса в микробной клетке, разрушает клеточную мембрану микроорганизма, снижает продукцию микробных токсинов и препятствует синтезу белков у представителей патогенной микрофлоры. В умеренных дозах препарат оказывает бактериостатическое действие (подавляет рост и развитие микроорганизмов), а в терапевтических дозах проявляет бактерицидное действие, т. е. уничтожает патогенные микроорганизмы, находящиеся в радиусе его активности. У нифуроксазида очень низкая кишечная абсорбция, практически это препарат исключительно внутрикишечного действия, благодаря чему почти не имеет побочных эффектов. Антимикробный спектр и приведенные механизмы действия позволяют с успехом использовать нифуроксазид при острых кишечных инфекциях, что доказано широкой клинической практикой. По ряду литературных данных, препарат не подавляет нормофлору и поддерживает равновесие микробных популяций при острой бактериальной диарее. Хотя острые энтеровирусные инфекции не требуют назначения антибиоти-

ков, нифуроксазид можно назначать с точки зрения профилактики развития бактериальной суперинфекции. Нифуроксазид активирует иммунитет: повышает фагоцитоз и титр комплемента. Важным фактором является также то, что при повторном применении препарата к нему не развивается резистентность условно-патогенных бактерий, он не изменяет чувствительность микроорганизмов к другим антимикробным средствам [27]. Нифуроксазид можно также использовать при СИБР любого происхождения *ex juvantibus* для селективной деконтаминации микроорганизмов в тонкой кишке, поскольку бактерии, находящиеся в сфере его влияния (протей, клебсиелла, цитробактер, разные штаммы эшерихий), с высокой долей вероятности участвуют в избыточном обсеменении этого биотопа.

Пробиотики (энтерол, бифидо- и лактосодержащие) могут быть полезны в качестве вспомогательной терапии при диарее любого генеза и в случае развития СИБР. Пробиотик энтерол на основе сахаросбраживающего дрожжевого грибка *Saccharomyces boulardii* применяют при секреторных бактериальных и вирусных диареях. Энтерол лишь частично может заменить основные антибактериальные средства и назначается при невозможности их использования, чаще в педиатрической практике.

Всего несколько антибактериальных препаратов эффективны для лечения острых инфекций, вызванных *Cl. difficile*, ААД и ПМК. Обычно используют ванкомицин и/или метронидазол, сравнимые по эффективности [15, 17]. Преимуществом ванкомицина является его низкая абсорбция из кишечника, поэтому в просвете достигается высокая концентрация препарата, что приводит к быстрому подавлению микроорганизма. В качестве дополнительного средства используется энтерол [28].

Ферментные препараты можно отнести к антидиарейным средствам патогенетического действия для лечения осмотической «жирной» диареи, вызванной нарушением полостного или мембранного пищеварения. Они являются базисными средствами для коррекции экскреторной недостаточности поджелудочной железы при различных ее заболеваниях. В соответствии с международными и российскими рекомендациями для эффективного купирования панкреатической недостаточности и диареи при заболеваниях поджелудочной железы ферментные препараты рекомендуются в виде мини-микрогранул, микрогранул или микротаблеток в высоких дозах: 120 000–170 000 единиц липазы в сутки [29, 30]. При ферментопатиях и целиакии основным методом лечения является элиминационная диета. При целиакии для улучшения переваривания жиров дополнительно применяют ферментные средства.

В случае упорной диареи, не отвечающей на этиотропное, патогенетическое или рутинное симптоматическое лечение, рекомендуется пересмотреть диагноз и причину развития диареи. За рубежом иногда практикуется эмпирическое назначение высоких доз лоперамида до 16–24 мг/день, клонидина (клофелина) 0,1 мг дважды в день, алосетрона 1 мг х 2 р/сут или октреотида. Однако такой подход не имеет достаточной доказательной базы [4].

Основные группы антидиарейных препаратов приведены в таблице 4.

Адисорд®

**доступная и безопасная
терапия диареи
у взрослых и детей 3+**

- Действует на наиболее частые возбудители диареи
- Сохраняет баланс кишечной микрофлоры
- Не вызывает метеоризм

Информация предназначена
для медицинских и фармацевтических
работников

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Таблица 5. Принципы лечения диареи с разными патофизиологическими типами

Вид и причина диареи	Основная терапия	Дополнительная терапия
Секреторная, острая, бактериальная	Антибактериальные препараты с учетом чувствительности возбудителя Активная парентеральная (солевые растворы) и пероральная (регидрон) регидратация	Пробиотики (при невозможности назначить антибиотики) Сорбенты, вяжущие
Ингибиторы моторики (лоперамид) не показаны		
Секреторная, вирусная или энтеротоксигенная	Активная регидратация	Saccharomyces boulardii Сорбенты, вяжущие
Ингибиторы моторики не показаны		
Клостридиальная диарея или ПМК	Ванкомицин/метронидазол Регидратация	Saccharomyces boulardii Сорбенты, вяжущие
Секреторная, гормональная	Препараты соматостатина НПВС	Регидратация (при необходимости)
Осмотическая	Элиминационная диета при ферментопатиях, целиакии Отказ от лекарственных препаратов с осмотическим действием Ферментные препараты	Пробиотики
Гипермоторная (функциональная)	Ингибиторы кишечной моторики Опиатные (лоперамид) Холинолитики Опиаты + холинолитики (дифеноксилат) Антибактериальные препараты (рифоксимин, нифуроксазид) при СРК-Д	Аналоги соматостатина (применяются редко) Серотонинергические препараты (в РФ не зарегистрированы) Опиатные (элюксадол) в РФ не зарегистрирован
Экссудативная (воспалительная)	Противовоспалительные в зависимости от заболевания Антибактериальные препараты (нифуроксазид) Стероиды Иммуносупрессоры	Сорбенты, вяжущие Пробиотики

Таблица 6. Варианты смешанных диарей и подходы к лечению

Патология	Механизм диареи		Лечение диареи	
	Основной	Дополнительные	Базисное	Симптоматическое
Демпинг-синдром	Осмотический Моторный	Секреторный	Ферментные препараты Октреотид Лоперамид Холинолитики	Пробиотики
Диабетическая энтеропатия	Гипомоторный Секреторный	Осмотический	Октреотид Клонидин	Вяжущие, сорбенты Ферментные препараты Пробиотики
Амилоидоз, висцеральная склеродермия	Гипомоторный Секреторный	Осмотический	Октреотид	Вяжущие, сорбенты Ферментные препараты Пробиотики
Болезнь Крона тонкой кишки	Экссудативный	Секреторный Осмотический	Стероиды Иммуносупрессоры Антибиотики	Вяжущие, сорбенты Ферментные препараты пробиотики
Язвенный колит, болезнь Крона толстой кишки	Экссудативный	Секреторный Осмотический	Стероиды Иммуносупрессоры Антибиотики	Вяжущие, сорбенты Пробиотики
Клостридиальная диарея и колит	Секреторный Экссудативный		Ванкомицин Метронидазол	Saccharomyces boulardii Вяжущие, сорбенты
СИБР	Секреторный Осмотический		Лечение основного заболевания	Селективная деконтаминация: (нифуроксазид, рифаксимин) Пробиотики
СПИД	Секреторный	Экссудативный	Антивирусные	Антибиотики Октреотид Вяжущие, сорбенты

В таблице 5 приведены варианты лечения диареи с различными патофизиологическими типами.

При большинстве заболеваний и патологических состояний диарея имеет смешанные механизмы, среди которых можно выделить доминирующие и дополнительные. Сложность лечения диареи и ее рефрактерность к терапии связана обычно с неправильной трактовкой этих механизмов. Можно привести несколько клинических примеров смешанных механизмов диареи и подходов к лечению (табл. 6). Так, например, сложный механизм диареи при демпинг-синдроме обусловлен доминирующими осмотическим и моторным компонентами из-за нарушения переваривания на уровне желудка и двенадцатиперстной кишки и поступлением в тонкую кишку высокоосмолярного содержимого большого объема. Дополнительный секреторный компонент связан с выработкой биологически активных пептидов и аминов (ВИП, серотонина), стимулирующих кишечную секрецию. Серотонин усиливает также кишечную моторику. Секреторный и осмотический компоненты усиливаются также из-за обычно развивающегося СИБР. При болезни Крона и язвенном колите ведущей является экссудативная диарея вследствие иммунного воспаления и изъязвления слизистой оболочки, что требует противовоспалительной базисной терапии. В случае язвенного панколита нарушается структура слизистой оболочки и всасывание воды и электролитов в правой половине толстой кишки, т.е. присоединяется секреторный компонент. СИБР вносит свою лепту в виде секреторного и осмотического компонента.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что алгоритм лечения любой диареи должен включать следующие обязательные этапы:

Верификацию диагноза и идентификацию основных механизмов диареи.

Устранение причины диареи, если это возможно (коррекция негативных лекарственных влияний, отказ от алкоголя и др.).

Нифуроксазид можно также использовать при СИБР любого происхождения ex juvantibus для селективной деконтаминации микроорганизмов в тонкой кишке, поскольку бактерии, находящиеся в сфере его влияния (протей, клебсиелла, цитробактер, разные штаммы эшерихий), с высокой долей вероятности участвуют в избыточном обсеменении этого биотопа

Лечение основного заболевания, вторичным симптомом которого может быть сахарный диабет, тиреотоксикоз, склеродермия, уремия и др.

Этиотропную или патогенетическую терапию заболеваний, ведущим симптомом которых является диарея (кишечные инфекции, СИБР, ААД, СРК с диареей, болезни тонкой и толстой кишок и др.). Выбор дополнительного симптоматического антидиарейного средства при необходимости.

Именно такой подход, с нашей точки зрения, определяет успех лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Diarrhea. Diagnostic and Therapeutic Advances. Ed by: Guandalini S, Vaziri H. Springer, 2011.
- Binder HJ. Causes of Chronic Diarrhea. *N Engl J Med*, 2006, 355: 236-239.
- Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. *Фарматека*, 2003, 10: 65-71.
- Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004 Mar, 2(3): 198-206.
- Schiller LR. Chronic Diarrhea In: Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit. Ed by: KR DeVault, MB Wallace, BA Aqel, KD Linder, Wiley Blackwell 2016, 680 p.
- Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, Semrad CE, Surawicz CM, Giannella RA, Krejs GJ, Farthing MJ, Sellin JH. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014 Jan, 29(1): 6-25. doi: 10.1111/jgh.12392.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Склянская О.А. Синдром диареи. М., 2002. 164 с.
- Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: пер. с англ. Бином, 2010, 272 с.
- Thompson WG. Diarrhea. in: First Principles of Gastroenterology. Ed. By Thompson A. and Shaffer E. Canadian Association of Gastroenterology. 1997: 21-24.
- Salmeron M, Rambaud. Diarrhees chroniques. *Revue Française de Gastro-Enterologie*, 1995, 21(205): 3-1.
- Navaneethan U, Gianella RA. Definition, Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Classification, and Differential Diagnosis of Diarrhea. In: Diarrhea. Diagnostic and Therapeutic Advances. Ed by: Guandalini S, Vaziri H. Springer, 2011.
- DuPont HL. Persistent Diarrhea. *A Clinical Review. JAMA*, 2016, 315(24): 2712-2723.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Eng J Med*, 2005, 353: 2433-2441.
- Kuffy PK et al. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16: 197-204.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ, ECDC Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*, 2011 Jan 1, 377(9759): 63-73.
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*, 2010 Apr, 16(4): 604-9. doi: 10.3201/eid1604.090680.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1443-1450.
- Powell N, Jung SE, Krishnan B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a marker for disease extent? *Gut*, 2008, 57: 1183-1184.
- Волчкова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А., Русанова Е.В., Великанов Е.В. Частота выявления инфекции *Clostridium difficile* в больничных условиях. *Альманах клинической медицины*, 2014, (33): 71-76.
- Schiller LR. Chronic Diarrhea In: Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit. Ed by: KR DeVault, MB Wallace, BA Aqel, KD Linder, Wiley Blackwell 2016, 680 p.
- Juckett G, Trivedi R. Avaluation of chronic diarrhea. *Am Fam Physician*, 2011, 84(10): 1119-1126.
- Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему. *Фарматека*, 2009, 2: 8-16.
- Young RJ, Vanderhoof AJ. Bacterial Overgrowth. In: Diarrhea. Diagnostic and Therapeutic Advances. Ed by: Guandalini S, Haleh Vaziri H. Springer, 2011.
- Schiller LR. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007, 9: 373-377.
- Schiller LR. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9: 87-106.
- Salonen Microbiology 2010, Serra NeurogastroeneteolMotil 2010, Tana NeurogastroeneteolMotil 2010. Hentges DJ. Humanintestinal microflora in helth and disease. New York: Academic Press, 1983.
- Буторова Л.И., Токмулина Г.М., Плавник Т.Э., Рассыпнова Л.И., Мамиева З.А. Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение. *Лечащий врач*, 2017, 3, www.lvrvch.ru.
- Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада, 2002
- Хатков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*, 2017, 89(2): 105-113.
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *РЖГТК*, 2013, 23(1): 66-87.