

ХРОНИЧНА ДИЈАРЕА

ПРОФ. ДР. МЕРИ ТРАЈКОВСКА
КЛИНИКА ЗА
ГАСТРОЕНТЕРОХЕПАТОЛОГИЈА

ДИЈАРЕА








Нормална дефекација

- од 3 празнења неделно
- до 3 празнења дневно

Дијареа

- зголемена фреквенција на столицата
- промена во конзистенцијата (зголемена течна компонента)
- ургентност
- абдоминален дискомфорт

Reference: Heaton, K W & Lewis, S J 1997, 'Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time'. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol.32, no.9, pp.920 - 924.

Bristol Stool Chart	
Type 1	 Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2	 Sausage-shaped but lumpy
Type 3	 Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4	 Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5	 Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6	 Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7	 Watery, no solid pieces. Entirely Liquid

Bristol stool chart

- *Тип 1 и 2 констипација*
- *Тип 3 и 4 нормална столица (идеална)*
- *Тип 5-7 дијареа*

ДИЈАРЕА

- *Конзистенција*
- Сооднос на фекалната вода со капацитетот на фекалните не-растворливи цврсти супстанции (*бактериска маса и прехранбени влакна*) за задржување на вода (*нејзино врзување*)
- $\frac{1}{2}$ од сувата маса на столицата е составена од **бактерии**.
- 85% од конзистенцијата се должи на **водата**, затоа е тешко мерлива
- *Тежината* на столицата се користи како “замена” за одредување на конзистенцијата

ДЕФИНИЦИЈА

Според волуменот или тежината на екскретираната столица во тек на 24 h.

- *Нормално дневната тежина на столицата е помалку од 200 гр.*
- *Ако тежината > 200 гр , објективно се работи за дијареа*

Дијареа

- АКУТНА
 - Трае < од 2-3 недели
 - Или поретко 6-8 недели
- ХРОНИЧНА
 - Трае најмалку 4 недели
 - Или почесто 6-8 недели

Етиологија

- АКУТНА
 - инфекција
- ХРОНИЧНА
 - Осмотска (малапсортивна)
 - Секреторна
 - Инфламаторна

Патофизиологија

- Некогаш:
 - зголемување на Гастроинтестиналниот мотилитет
- Денес :
 - Промена во цревниот транспорт на вода и електролити

Патофизиологија

- Во тек на 24h во дуоденумот влегуваат меѓу 8-10 л течност
 - 2 л течност од внесот на храна
 - Останатите од плунечните жлезди, желудечната, црнодробната , панкреатичната и дуоденалната секреција
- Тенкото црево абсорбира 8-9 л течност
- Во колонот остануваат 1,5 л за апсорпција
- Колонот апсорбира се, освен 100 мл течност

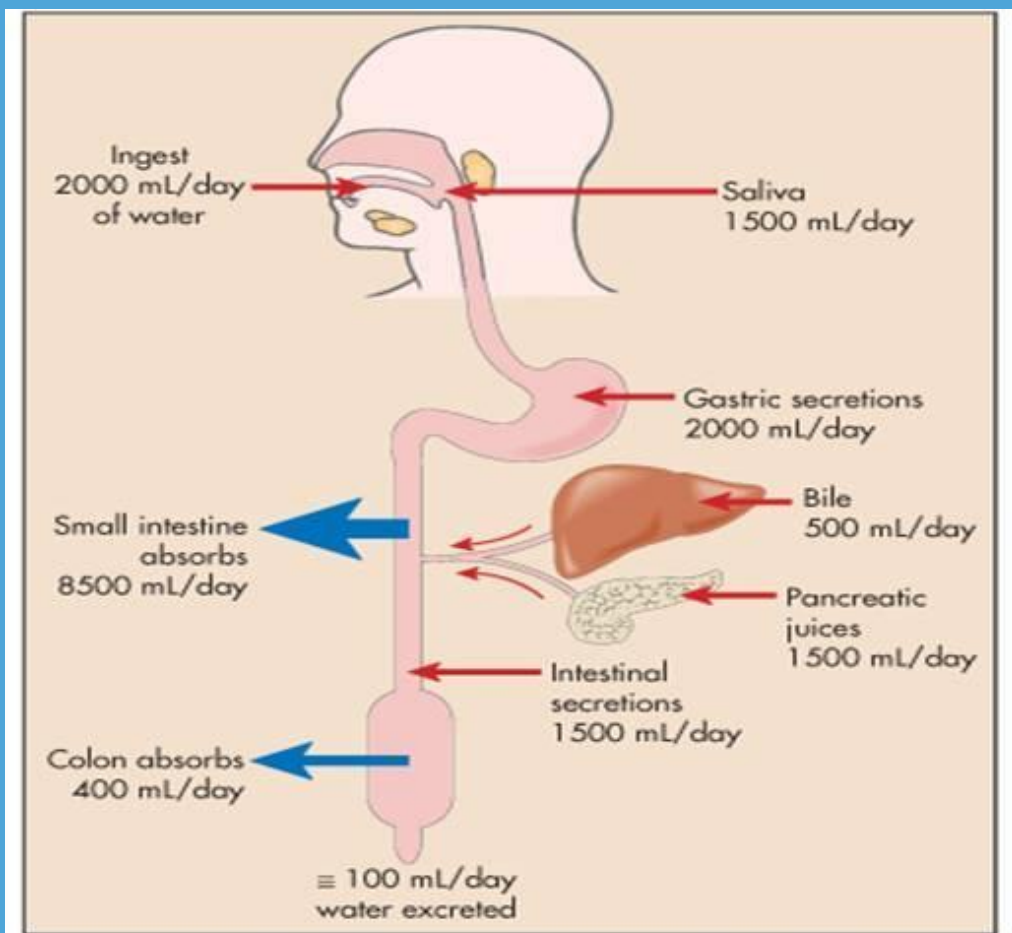
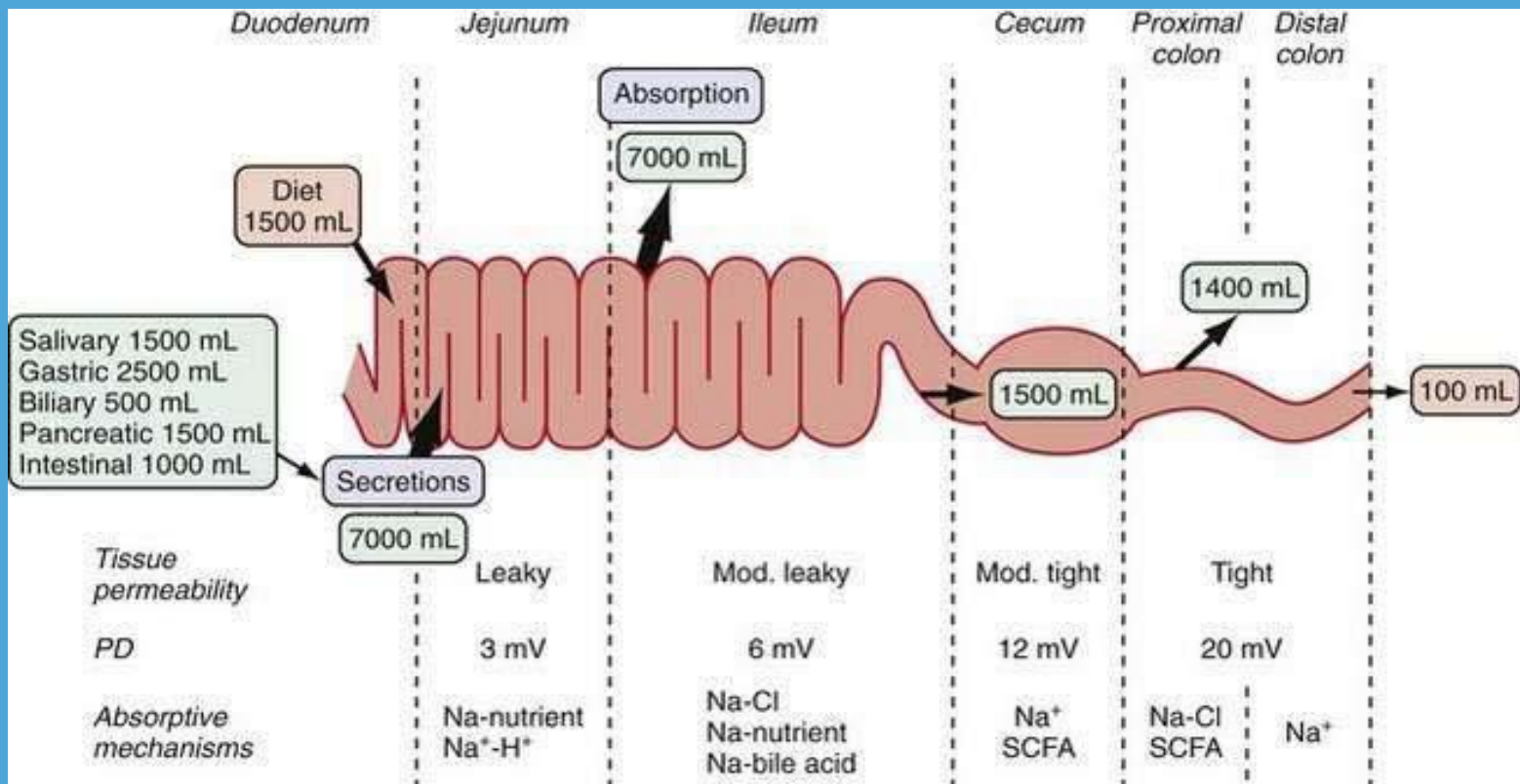
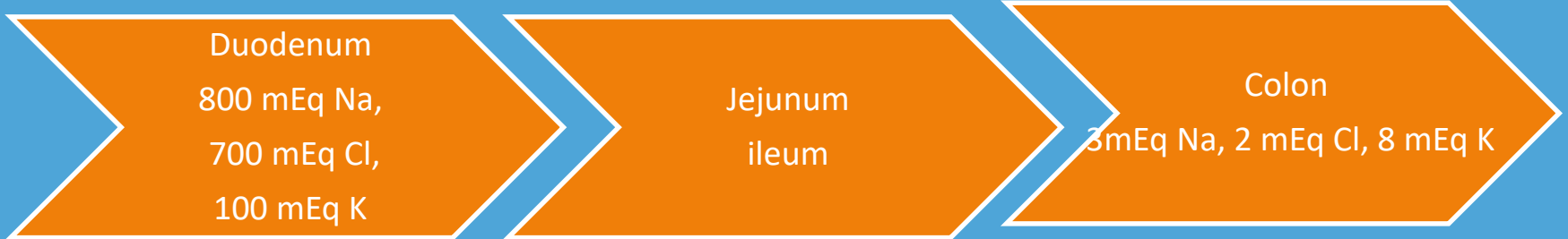
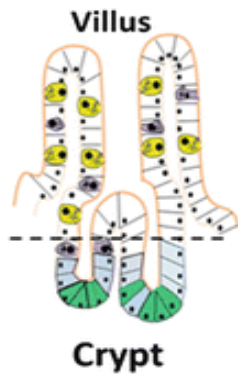
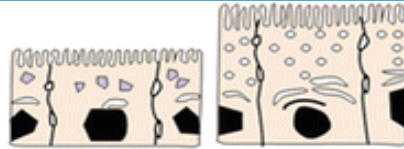


Figure 21.10 The Digestive System: Water Balance. The diagram shows the amount of water ingested and the amount of water absorbed and excreted in the digestive system.



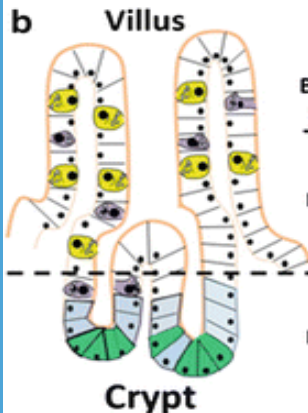


a



FEATURES	Crypt cells	Villus cells
Shape	Short, Cuboidal	Tall, Columnar
Terminal Web	Rudimentary	Well-developed
Microvilli	Minimal	Well-developed
Golgi/ER	Sparse	Abundant
No. of Tight Junctional Strands	Sparse	Many

b



<u>Brush Border Hydrolases</u>	<u>Nutrient Transport</u>	<u>Net water/ion Transport</u>	<u>Permeability</u>
Abundant Expression	High	Absorption	Low
Minimal Expression	Low	Secretion	High

Патофизиологија

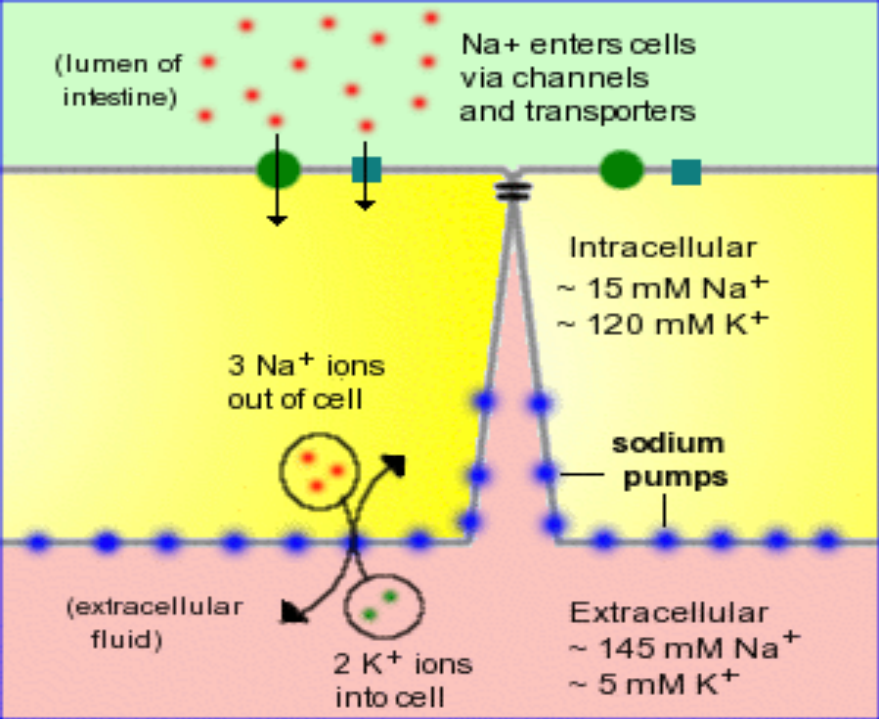
- Дијареата е последица на :
- *Намалена апсорпција*
- *Зголемана секреција од тенкото црево и колонот*

- Ако е нарушен
- *Нарушен транспортот на електролити, и во цревниот лумен има*
- *p-рливи супстанции не-подложни на апсорпција, кои го намалуваат капацитетот за апсорпција на тенкото црево за 50%,*
- волуменот на течност кој дневно доаѓа во нормалниот колон (50% од 10 л е 5л), *го надминува дневниот апсорптивен капацитет од 4 л, и се јавува екскреција на столица од 1000 мл, што по дефиниција е дијареа.*

- Ако постои *нарушување на ниво на колонот*, што му оневозможува *нормално да го апсорбира и количеството од 1,5 л*, кое доаѓа од *тенкото црево*, волуменот на *столицата во тек на 24h*, повторно ќе биде *поголем од 200 мл*, по дефиниција *дијареа*

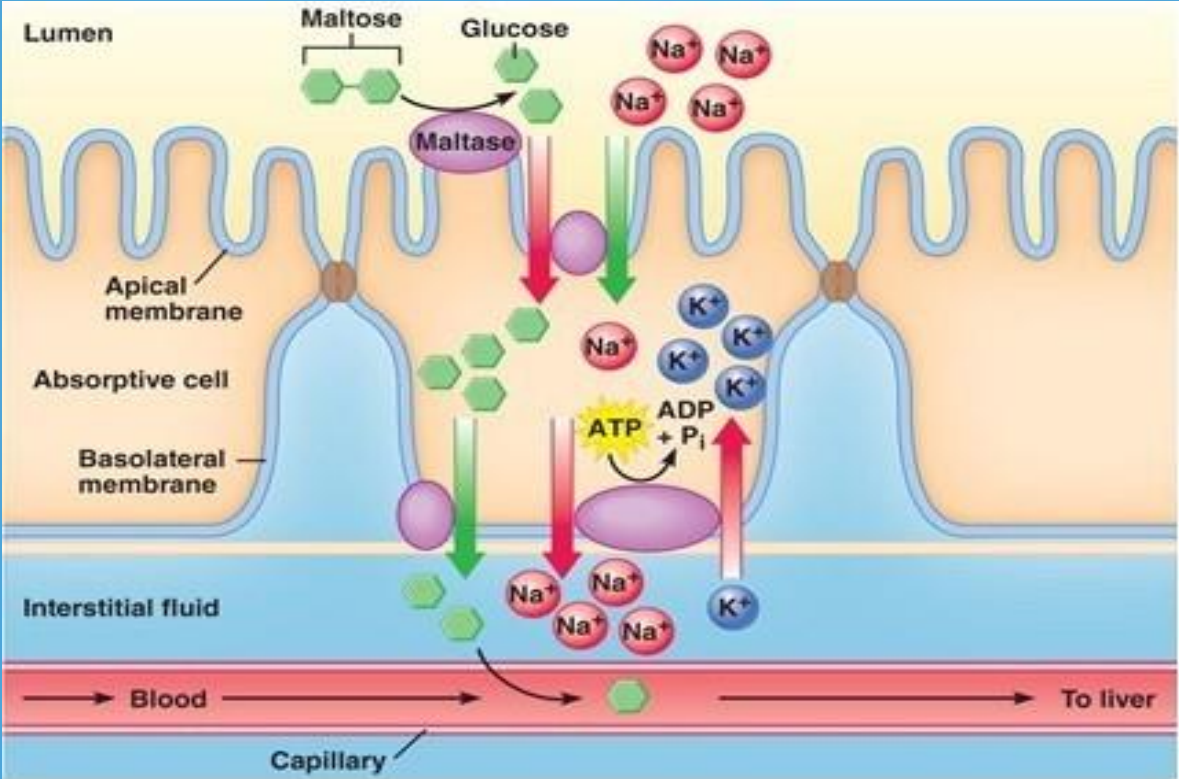
Клеточно ниво

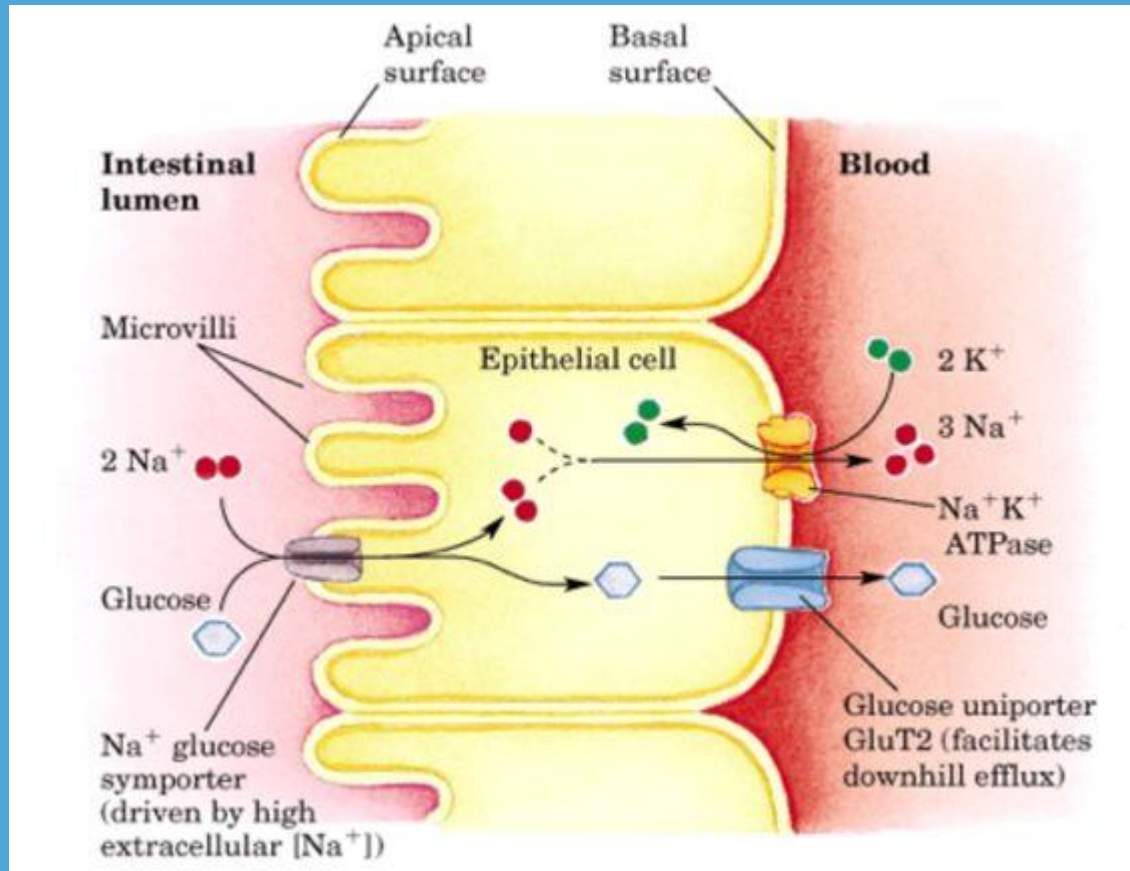
- Ентероцит - зголемено количество на интралуминална течност се јавува :
 - во контекст на нарушен капацитет на тенкото или дебелото црево за транспорт на електролити
 - Или кога осмотски р-рение супстанции во цревниот лумен создаваат неповолен осмотски градиент, кои нормалните електролитни апсорптивни механизми не можат да го надминат



ОСМОТСКА ДИЈАРЕА

- Транспортот на Na^+ од луменот на цревото во циркулацијата, во
- *тенкото црево и проксималниот колон е поврзан со транспорт и на шеќерите и на аминокиселините, создава поволен осмотски градиент за ресорпција на течноста.*
- *Во дисталниот колон транспортот е преку алдостеронски регулираните Na^+ канали.*



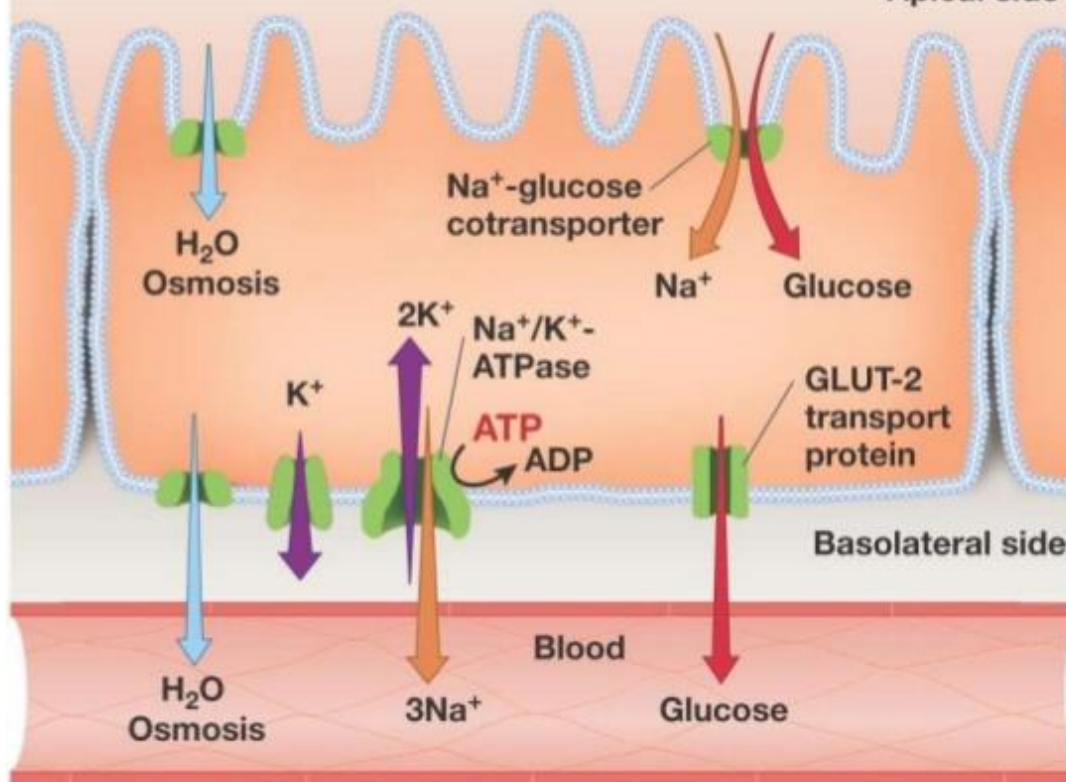


ОСМОТСКА ДИЈАРЕА

- Ако во луменот се **присутни не-растворливи субстанции** како
 - ЛАКТОЗА (кај лактазна дефициенција) , или ПОЛИЕТИЛЕН ГЛИКОЛ или Mg^{++} citrat (во p-рите за прочистување) ,
 - механизмите за апсорпција на натриумот **не се способни за создавање на осмотски градиент**, што доведува до појава на **ОСМОТСКА ДИЈАРЕА**

Lumen of small intestine

Apical side



Copyright © 2005 Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

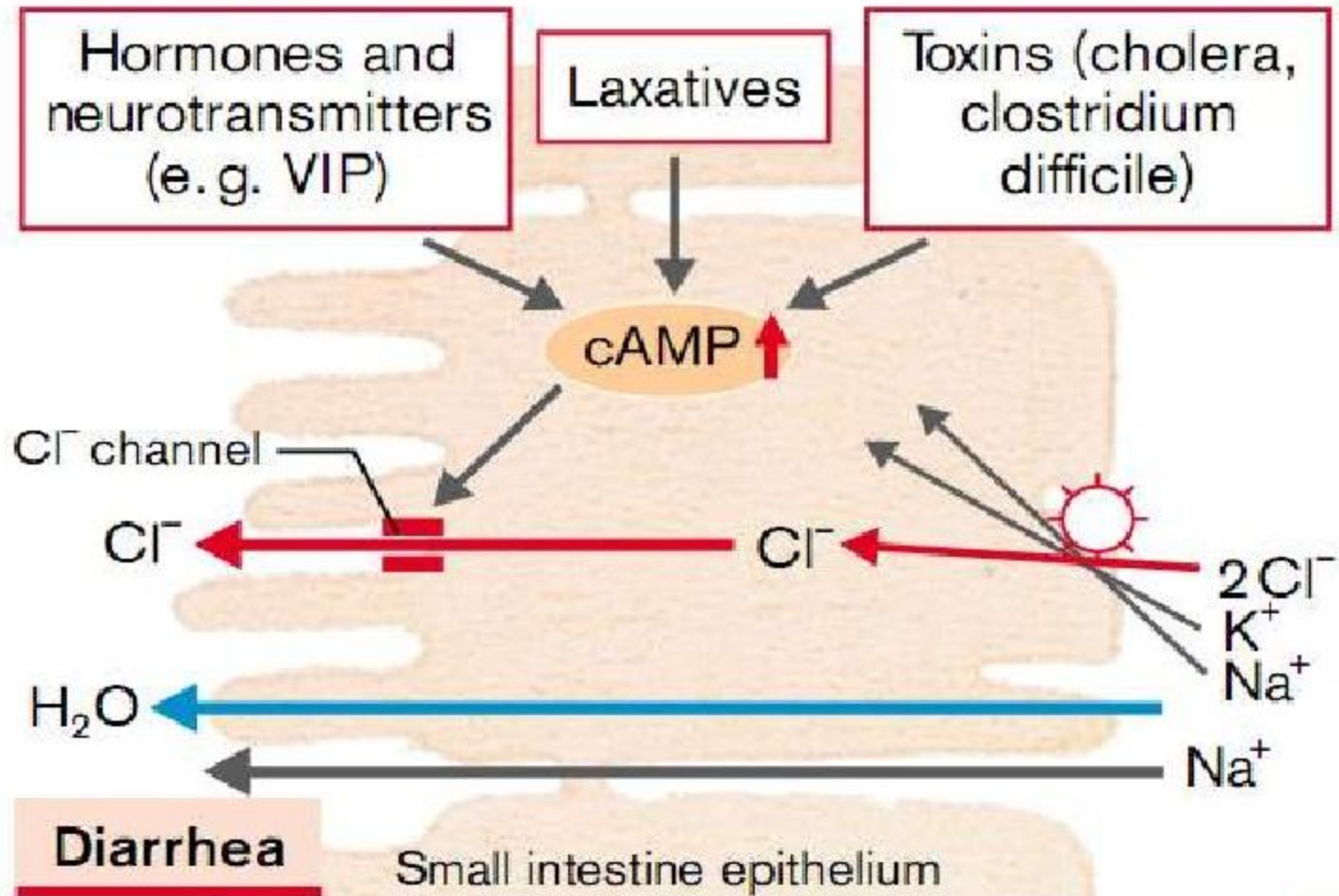
СЕКРЕТОРНА ДИЈАРЕА

- **Активната секреција на Cl^-** , или инхибираната абсорпција на Na^+ , создаваат осмотски градиент за движење на течноста во обратен правец од крвта (циркулацијата) во луменот на цревото.
- Последица е појава на **СЕКРЕТОРНА ДИЈАРЕА**

СЕКРЕТОРНА ДИЈАРЕА

- Агенсите што ги зголемуваат нивоата на ентероцитниот cAMP, cGMP и интрацелуларниот Ca^{++} , ја инхибираат абсорпцијата на Na^+ , и ја зголемуваат секрецијата на Cl^-
 - *Токсином на КОЛЕРАТА*
 - *Ентеротоксином на E.Coli*
 - *ПРОСТАГЛАНДИНОТ*
 - *Вазоактивниот интетсинален пептид VIP*

C. Raised Cl^- Secretion



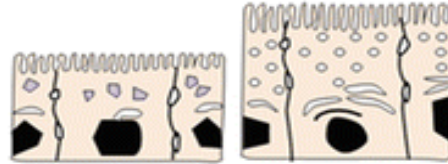
Инфламаторна дијареа

- Ентероцитна лезија
- Клеточна смрт

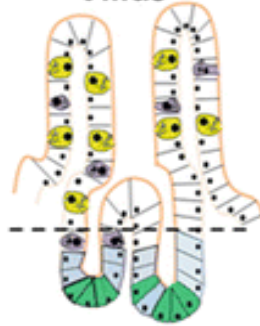
- Вилозна атрофија
- Хиперплазија на крипти

- Редуцирани транспортни механизми за Na и шеќери
- Клетките на хиперпластичните крипти , ја оддржуваат способноста за лачење Cl

a



Villus



Crypt

FEATURES

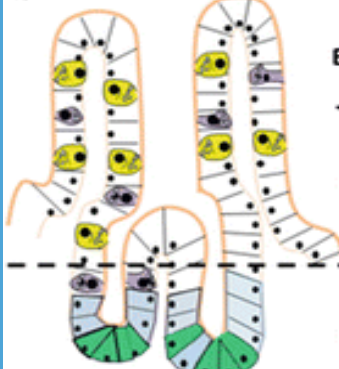
Crypt cells

Villus cells

FEATURES	Crypt cells	Villus cells
Shape	Short, Cuboidal	Tall, Columnar
Terminal Web	Rudimentary	Well-developed
Microvilli	Minimal	Well-developed
Golgi/ER	Sparse	Abundant
No. of Tight Junctional Strands	Sparse	Many

b

Villus



Crypt

<u>Brush Border Hydrolases</u>	<u>Nutrient Transport</u>	<u>Net water/ion Transport</u>	<u>Permeability</u>
Abundant Expression	High	Absorption	Low
Minimal Expression	Low	Secretion	High

Инфламаторна дијареа

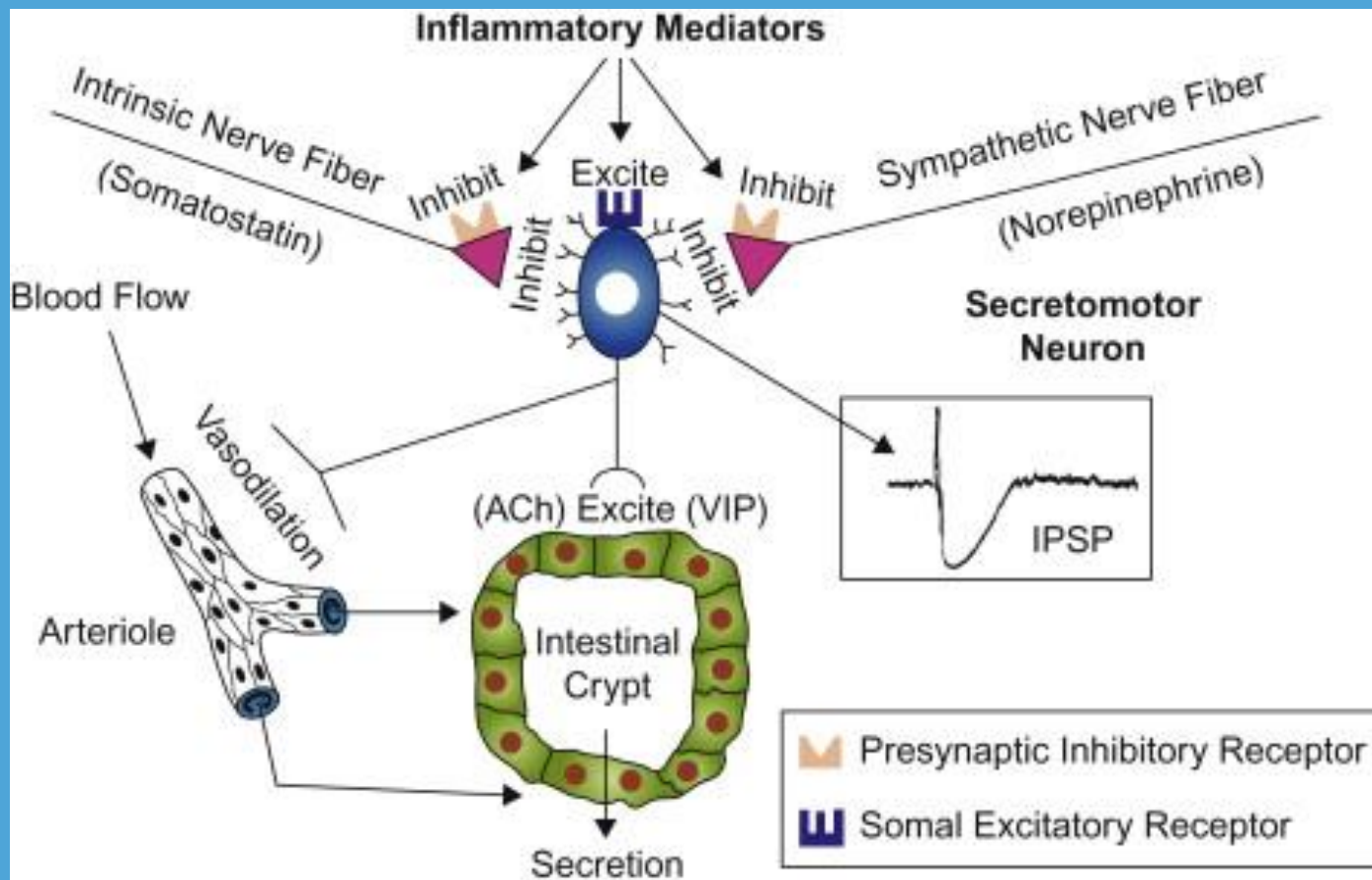
- Ако воспалението **ИМУНОЛОШКИ ПОСРЕДУВАНО**:
 - **ВАСКУЛАРНО ОШТЕТУВАЊЕ** или **УЛЦЕРАЦИИ**
 - **ИСТЕКУВАЊЕ** на протеини од капиларите и лимфатиците - дијареа

Активацијата на **ЛИМФОЦИТИ, ФАГОЦИТИ И ФИБРОБЛАСТИ**

ослободување на инфламаторни медијатори кои ја поттикнуваат цревната секреција на Cl^-

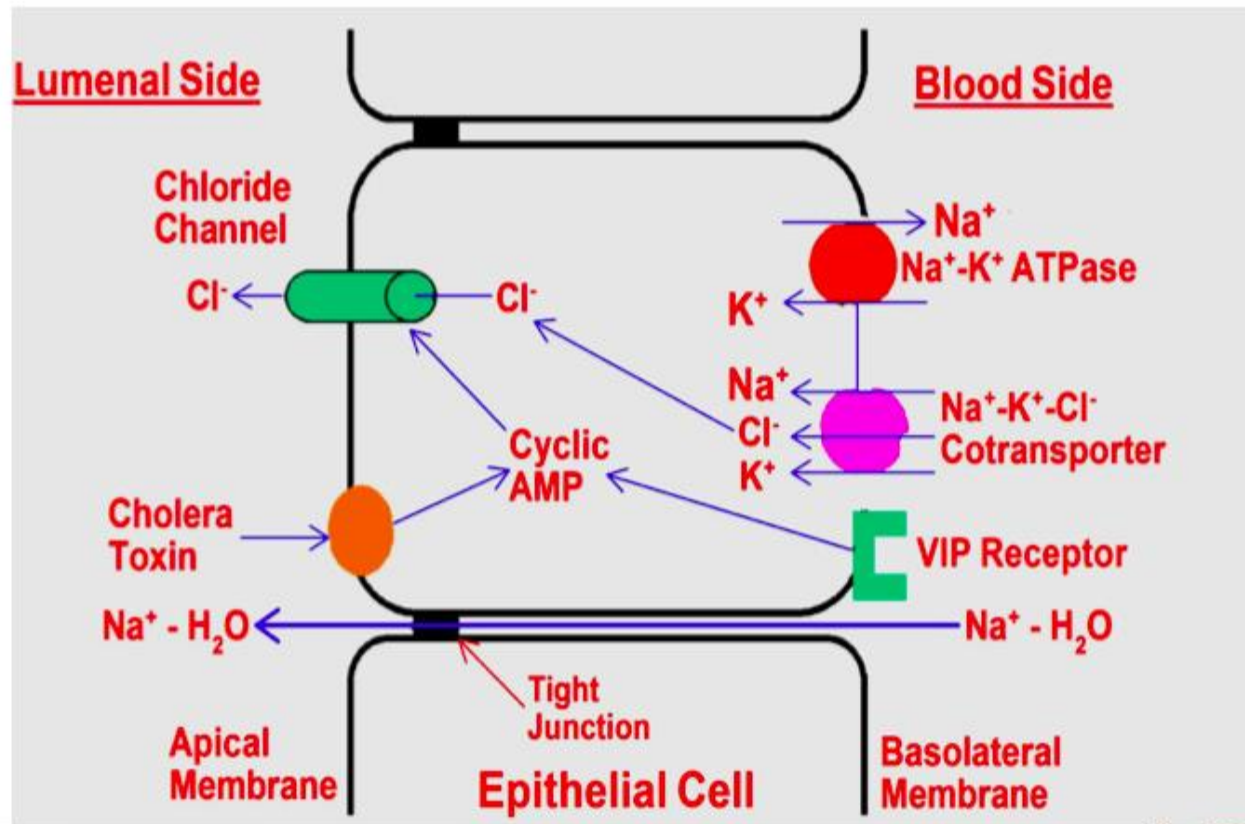
во циркулацијата се **ослободуваат IL -1 и TNF**

и предизвикуваат **ФЕБРИЛНОСТ И МАЛАКСАЛОСТ**



Intestinal Secretion Cellular Biology

Secretion of NaCl and H_2O is driven by electrogenic Cl^- secretion



Secretion of H_2O and NaCl into the intestinal lumen is driven by the secretion of chloride anions.

The cellular physiology starts with $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPase}$ in the basolateral membrane which actively transports Na^+ out of the epithelial cell and thereby establishes a Na^+ gradient with low intracellular concentrations inside and high concentrations outside. The "downhill" Na^+ gradient becomes the driving force for a $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ transporter, which moves Na^+ , K^+ and Cl^- ions into the cell. The net result of transporter activity is to increase the intracellular Cl^- concentration. The Cl^- ions move into the intestinal lumen through a cAMP-dependent Cl^- channel in the apical membrane. One of the subsets of Cl^- channels is known as the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Mutations in the gene for this ion channel result in the disease, cystic fibrosis. The movement of negative charged Cl^- into the lumen is followed by movement of Na^+ down its electrochemical gradient. As NaCl accumulates in the lumen, water moves through the tight junctions between neighboring epithelial cells down the osmotic gradient into the lumen.

ХРОНИЧНА ДИЈАРЕА

- *ПРОЛОНГИРАНА ИНФЕКТИВНА ДИЈАРЕА*
- *СИНДРОМИ НА МАЛАБСОРПЦИЈА*
 - НАРУШЕНА ДИГЕСТИЈА
 - НАРУШЕНА АПСОРПЦИЈА
 - НАРУШЕНА ДОСТАВА НА ХРАНЛИВИТЕ СУПСТАНЦИ ДО СИСТЕМСКАТА ЦИРКУЛАЦИЈА
- *ВИСТИНСКА СЕКРЕТОРНА ДИЈАРЕА*
- *ИНФЛАМАТОРНИ ДИЈАРЕИ*

Хронична дијареа

- **СИНДРОМИ НА МАЛАПСОРПЦИЈА
НАРУШЕНА**
 - ИНТРАЛУМИНАЛНА ДИГЕСТИЈА
 - МУКОЗНА АПСОРПЦИЈА
 - ДОСТАВА НА НУТРИТИВНИ ФАКТОРИ ДО СИСТЕМСКАТА ЦИРКУЛАЦИЈА

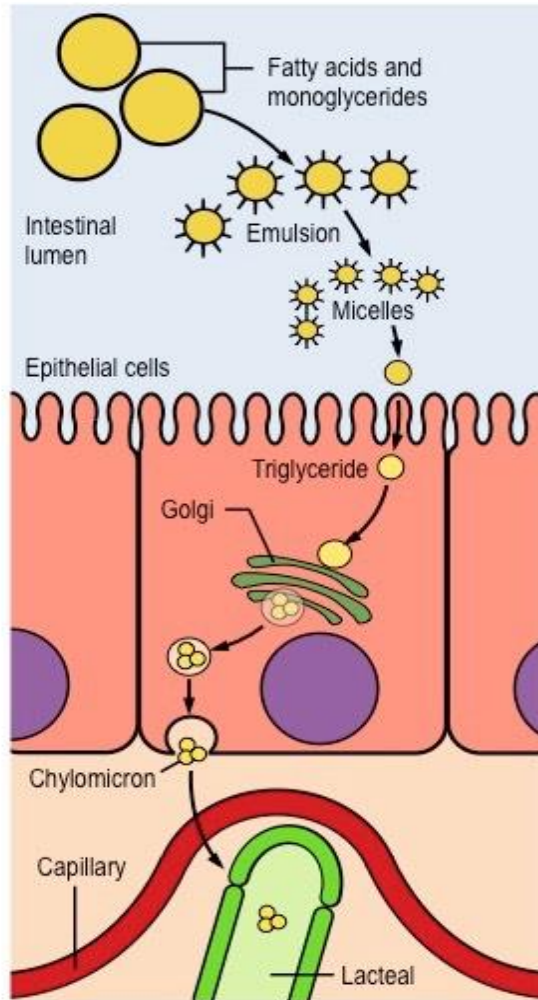
Интралуминална дигестија

- Нарушено мешање на храната
 - Билрот , гастројејуностомија, со премостување на сегменти неопходни за апсорпција
- Нарушена липолиза
 - Дефицит на липаза (хроничен панкреатит), цистична фиброза, алкохолен панкреатитис, панкреатичен карцином
- Хроничен панкреатитис
 - Најчеста причина за нарушена липолиза
- Нарушено формирање на мицели
 - Намалена синтеза на жолчни соли (хепатална болест)
 - Намалена достава на жолчни соли (холестаза)
 - Отстранување на луминалните жолчни соли (SIBO, болест/ресекција на терминален илеум, th со холестирамин, хиперсекреција на киселина

- Намалена синтеза и достава на жолчни соли
 - холестатска хепатална болест
 - Опструкција на жолчни патишта
- Клиничка манифестација
 - Стеатореа
 - Коскена болест(остеопороза, остеомалација)

– Нарушено формирање на мицели

- Намалена синтеза на жолчни соли (хепатална болест)
- Намалена достава на жолчни соли (холестаза)
- Отстранување на луминалните жолчни соли (SIBO, болест/ресекција на терминален илеум, th со холестирамин, хиперсекреција на киселина



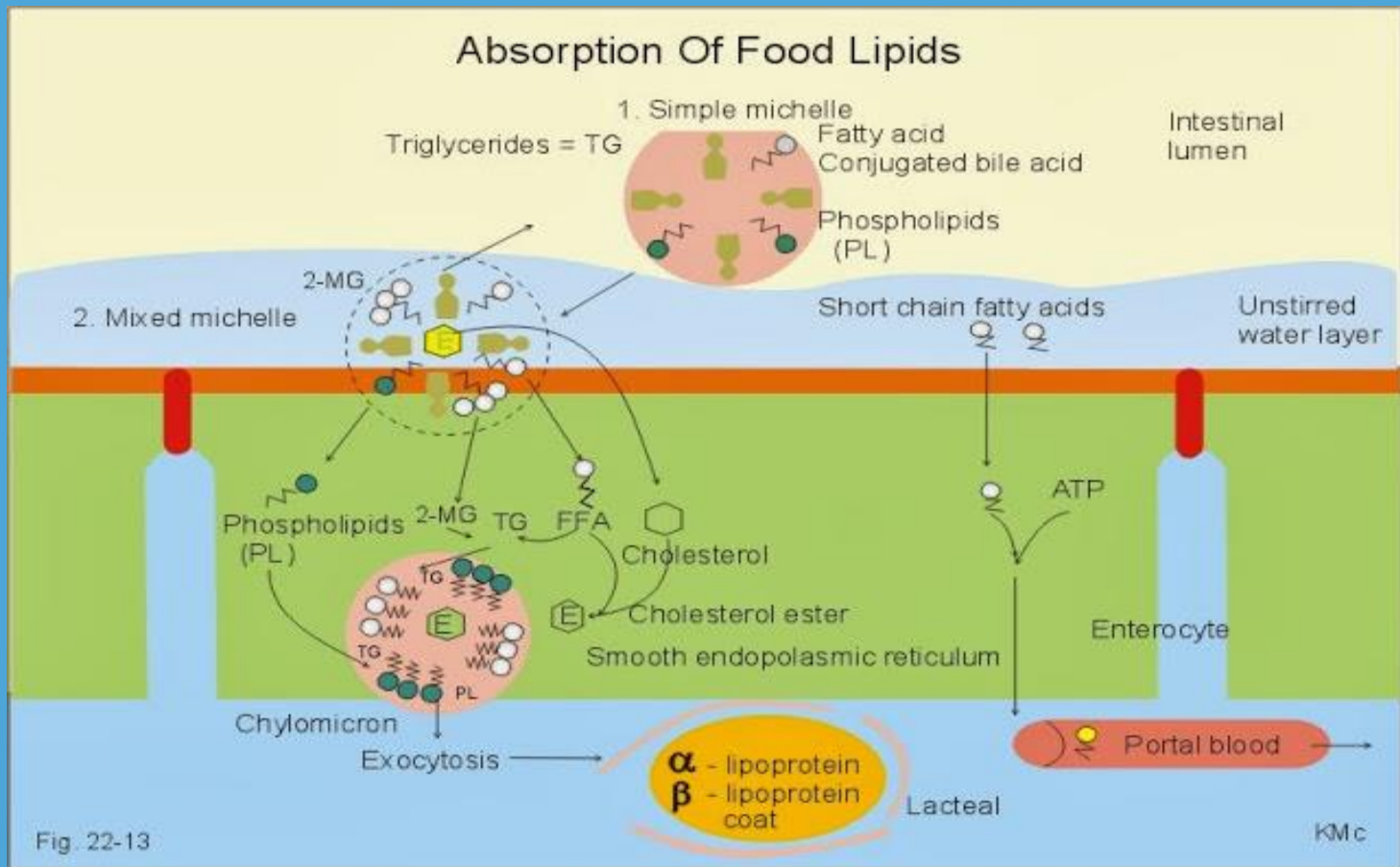
Fatty acids and monoglycerides are emulsified by bile salts to form micelles

Fatty acids enter the epithelial cells and link to form triglycerides

Triglycerides combine with proteins inside the Golgi body to form chylomicrons

Chylomicrons enter the lacteal and are transported away from the intestine

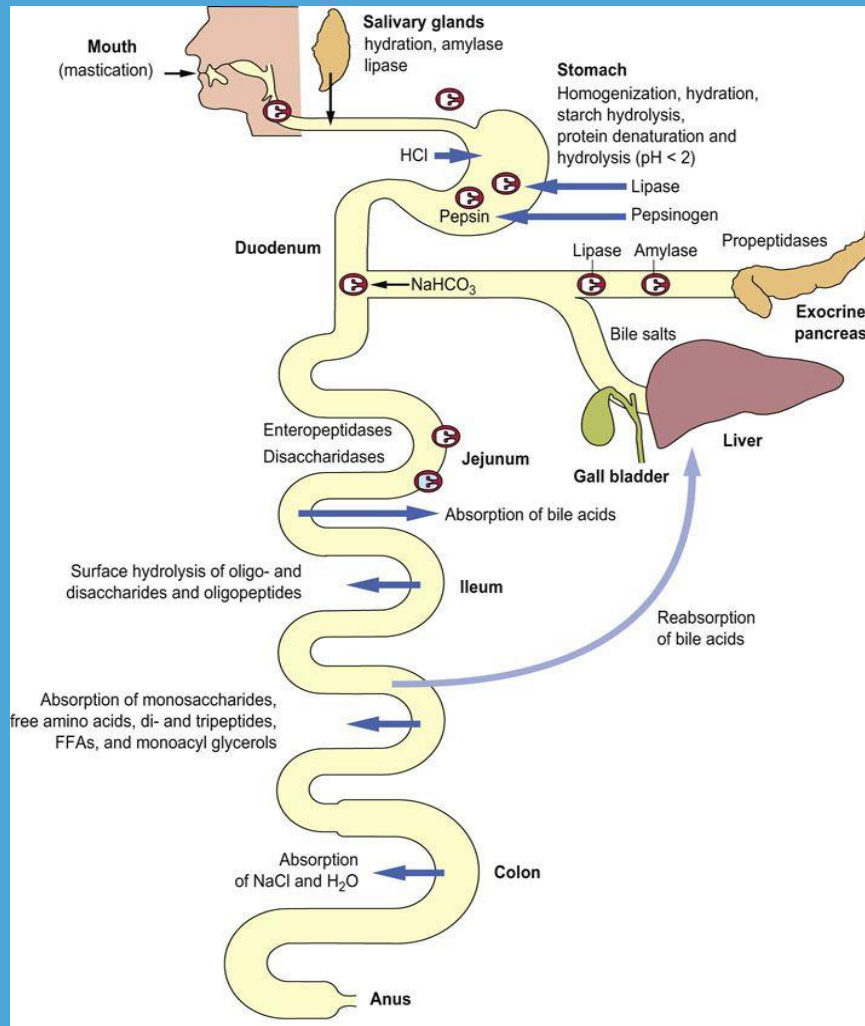
Absorption Of Food Lipids



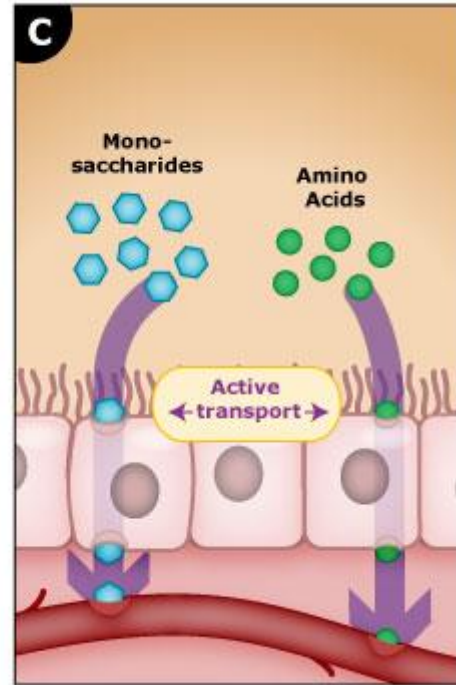
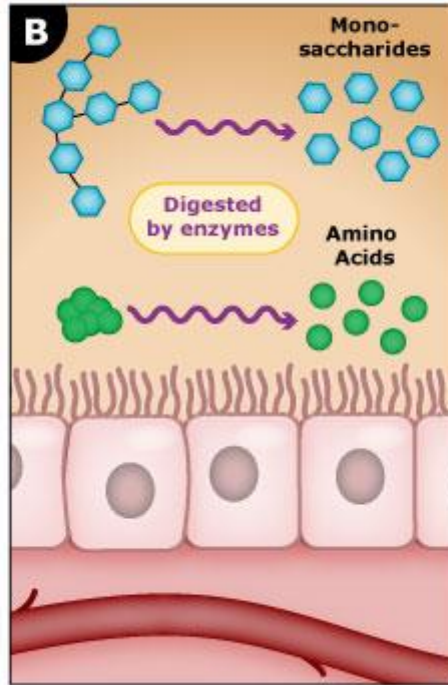
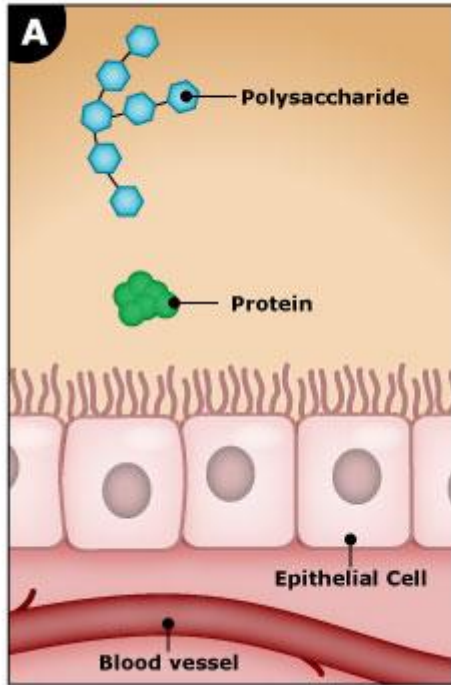
- **SIBO – цревен бактериски прекумерен раст**
- Намалување на мотилитетот
- Намалување на киселината (хипохлорхидрија)
- Анаеробните бактерии (Clostridium , Bacteroides) предизвикуваат декоњугација на жолчните соли – малапсорпција на витамини и витамини р-рливи во масти
- Го користат вит. Б12 и ослободуваат протеази кои ги уништуваат дисахарирадзите (лактаза), а синтетизираат фолати
- **КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА**
- Дијареа, абдоминални грчеви, гасови и надуеност, дефицит на Вит Б12 и липосолубилни витамини. Воденести дијареи поради осмотското оптоварување од нересорбираните ЈХ.

Нарушена мукозна апсорпција

- Нутритивните субстанции се апсорбираат по целата должина на тенкото црево , освен
 - Железото и фолатот (во дуоденумот)
 - Жолчните соли на кобаламинот (во терминалниот илеум)
- Апсорпцијата е зависна од абсорптивната површина, бројот на вилозни апсорптивни клетки, постоењето на функционални хидролази , специфични транспортни протеини и времето на транзит



Digestion & Absorption in the Small Intestine

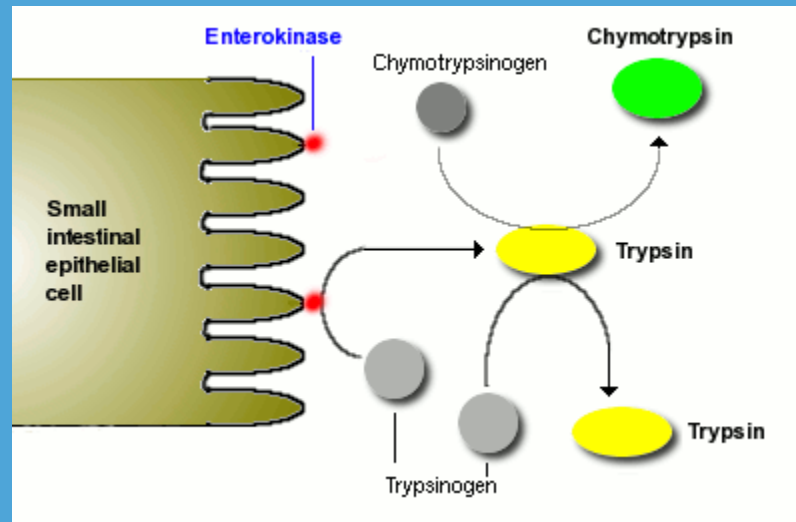


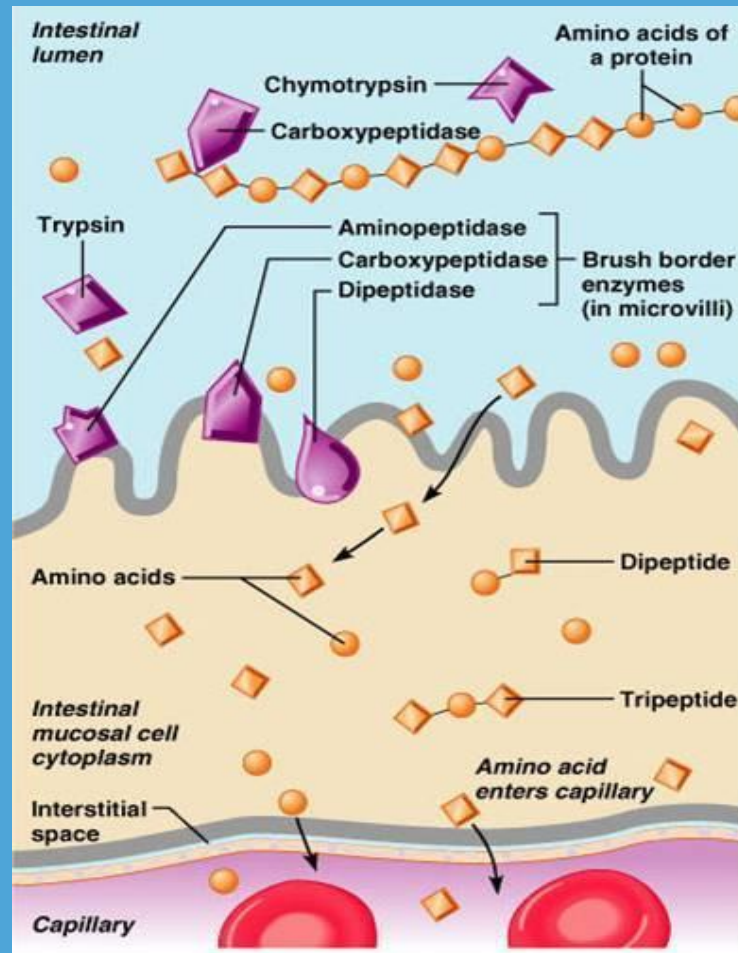
Лактазна дефициенција

- Најчеста причина за селективна малабсорпција на јаглени хидрати.
- Лактазната активност почнува да се губи на 2 годишна возраст!
- Лактазната дефициенција е најголема кај азиската популација .
- **КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА**
Гасови, надуеност и дијареа, по консумација на млеко и млечни производи. Осмотска дијареа поради осмотската активност на неапсорбираната лактоза, како и создавањето на кратковерижни масни киселини под дејство на бактериските ензими.

Конгенитална ентеропептидазна (ентерокиназна) инсуфициенција

- **ЕНТЕРОКИНАЗАТА**- протеаза од четкастата гранична мембрана на ентероцитите, одговорна за активација на трипсиногенот , а со тоа и на останатите протеази во луменот.
- **КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА**
- Вродениот дефицит води до тешка малапсорпција на протеини, која води до дијареа во детството , хипопротеинемични едеми и ретардација во растот





ЦЕЛИЈАЧНА БОЛЕСТ

- Имуно-посредувано системско нарушување , а не само ентеропатија испровоцирана од глутен кај генетски осетливи индивидуи , со интестинални и екстраинтестинални манифестации.
- (ESPHGAN –guidelines 2012)
- Глутен сензитивна ентеропатија –воспаление на тенкото црево кое е испровоцирано од глутенот од житото или глијадините од р’жта и јачменот.

Normal Intestine

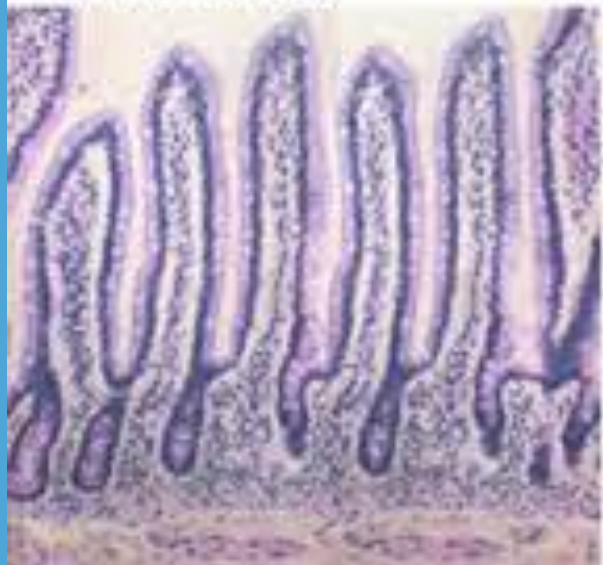


Gluten Impact

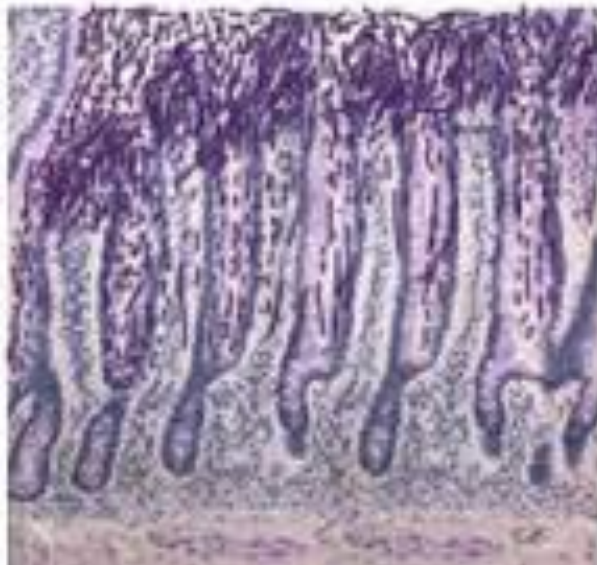
Celiac Intestine



Healthy normal villi of the small intestine(as seen under the microscope)



Damaged villi of the small intestine



Sprue

- **КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА**
- -рано во детството или во втората до четвртата декада од животот
- Воденеста дијареа, загуба на ТТ и ретардација во растот (кај деца)
- Кај возрасни, може да се манифестира со со анемија или остеопороза без дијареа!
- **Екстраинтестинални манифестации:**
 - **Dermatitis herpetiformis**
 - **Периферна невропатија, атаксија, епилепсија**
 - **Депресија , параноја**
 - **Неплодност, спонати абортуси**
 - **Кус раст, хроничен хепатитис, кардиомиопатија**

Dermatitis herpetiformis



- **IgA-Tissue Transglutaminase (TTG)** (кај позитивните се пристапува кон дуоденална биопсија)
- **IgA endomysial antibodies (EMAs)**, е тест кој се прави во случај на слаб позитивитет на TTG
- **Серонегативна целијакија** кај 1,7 – 15% од популацијата
- Хистолошки наод од дуоденална биопсија:
- Мукозно израмнување, отсуство на вили, хиперплазија на крипти, инфилтрација на ламина проприја со лимфоцити и плазма клетки
- **ТРЕТМАН:**
- На безглутенска храна 90% имаат подобрување на симптомите во тек на 2 недели
- **Пченицата, ржта и јачменот се исфрлаат од исхраната**
- Толеранција на пченка и ориз.

Тропска спру

- **Воспалителна болест на цр**евото која се јавува како последица на предоминантен пораст на колиформни бактерии (во Индија и Југоисточна Азија)
- **КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА** со дијареа и магалобластна анемија
- **ТРЕТМАН**
- Антибиотици со широк спектар, Б12 и фолна кислеина

Виплова болест

- *Tropheryma Whipplei* – Gram⁺ aktinomiceta, живее во почвата

КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА

- **гастроинтестинални симптоми**
- **системски симптоми**
 - Зголемена температура
 - Болки во зглобови
 - Невролошки манифестации
 - ендокардитис
- *Израмнување на вилите, инфилтрација со макрофаги кои се исполнети со микроорганизмот*
- **ТРЕТМАН:** долготрајна антибиотска терапија со широк спектар

Синдром на кратко црево

- Ресекција или хируршко премостување на тенкото црево
 - Кронова болест
 - Мезентерична исхемија
 - Радијациски ентеритис
- Тежината на малапсорпцијата зависи од локацијата и големината на ресекцијата , како и функцијата на резидуелното црево.
- Најдобро се поднесува ограничена јејунална ресекција , илеалната ја компромитира ресорпцијата на жолчни соли и вит Б12.
- **Механизмите на малабсорпција се :**
 - Мала абсорптивна површина
 - Брз транзит
 - Прекумерен бактериски раст

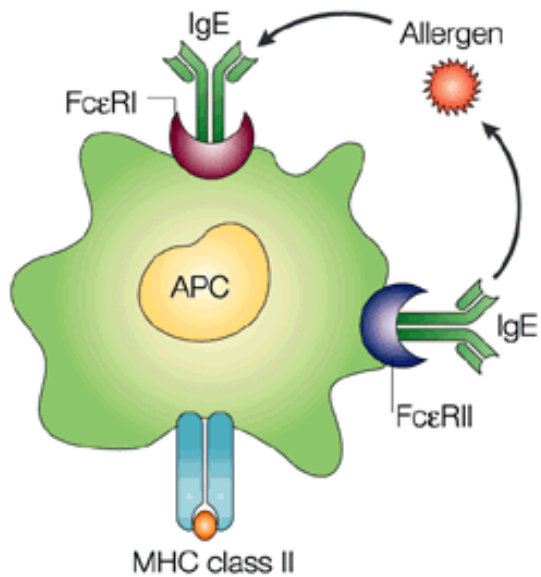
Нарушен дотур на хранливи субстанции во системската циркулација

- НАРУШЕНА ЛИМФНА ДРЕНАЖА

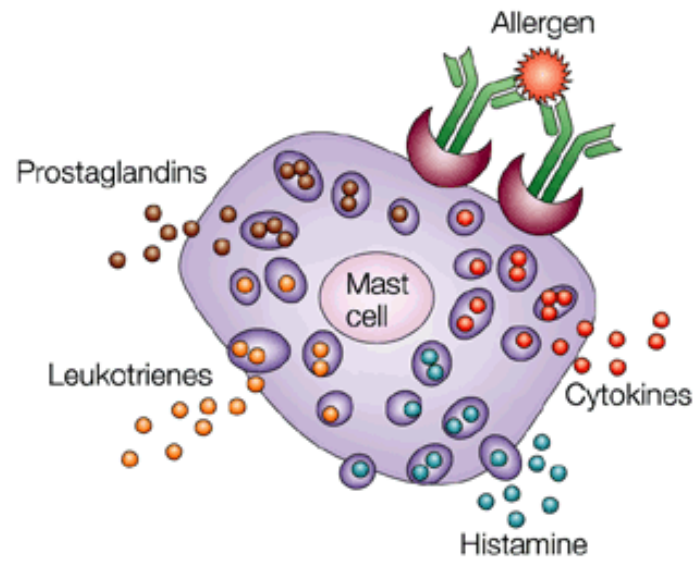
ВИСТИНСКИ СЕКРЕТОРНИ ДИЈАРЕИ

- КАРЦИНОИД СИНДРОМ
- ГАСТРИНОМ
- ВИПОМ
- МЕДУЛАРЕН КАРЦИНОМ НА ТИРЕОИДЕАТА
 - Секреција на **калцитонин** (воденеста дијареа)
 - Секретагоги како: **простагландини, ВИП, серотонин**
- НЕ-ЕНДОКРИНИ МАЛИГНИТЕТИ
 - **Вилозен аденом** (секреција на простагландини-Индометацин)
 - **Системска мастоцитоза** (секреција на хистамин-прекумерна желудечна стимулација, секреторен ефект врз цревата)

a Internalization



b Degranulation and release



Други диареи

- **ВЕШТАЧКА ДИЈАРЕА**
 - Предизвикана од земање лаксативи
- **ДИЈАБЕТИЧНА ДИЈАРЕА**
 - Профузна , воденаста, ургентна нокна дијареа,
 - Нефропатија, неуропатија –пореметен мотилитет –третман: Клонидин /лоперамид за инконтиненција
- **АЛКОХОЛНА ДИЈАРЕА**
 - Нејасна етиологија

- *ИНФЛАМАТОРНА ЦРЕВНА БОЛЕСТ*
- *ЕОЗИНОФИЛЕН ГАСТРОЕНТЕРИТИС*
- *КОЛАГЕНОЗЕН И ЛИМФОЦИТЕН КОЛИТИС*
- *ЕНТЕРОПАТИЈА СО ЗАГУБА НА ПРОТЕИНИ*
- *РАДИЈАЦИСКИ ЕНТЕРИТИС*
- *СИНДРОМ НА ИРИТАБИЛНО ЦРЕВО*

ХРОНИЧНА ДИЈАРЕА



ДИЈАГНОЗА

- *ИСТОРИЈА НА БОЛЕСТ И ФИЗИКАЛЕН ПРЕГЛЕД*
- *БИОХЕМИСКИ АНАЛИЗИ*
- *ТЕХНИКИ ЗА ВИЗУЕЛИЗАЦИЈА*
- *ЕНДОСКОПИЈА И БИОПСИЈА*

ТЕРАПИЈА

- **ЗА ЛЕСНА ДО УМЕРЕНО ТЕШКА ДИЈАРЕА**

- Агенси за зголемување на волуменот на столицата (каолин-пектин, псилиум и метил-целулоза)
- Лекови кои делуваат на мотилитетот: бизмут-салицилат, опијати, лоперамид, клонидин, фенотијазини соматостатин (дилатација на цревото и намалена перисталтика)

- **ЗА СЕКРЕТОРНА И ДРУГА ТЕШКА ДИЈАРЕА**

- Октреотид во случај на карциноиден синдром (ја инхибира туморската секреција)
- Алосетрон – (серотонин 3 –рецептор антагонист , кај IBS)
- Indometacin –ја намалува секрецијата на простагландини
- Гликокортикоиди кај IBD