



Год утверждения (частота пересмотра):
2020 год, первый пересмотр (пересмотр каждые 3 года)

Профессиональные ассоциации:
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41

Диареи у взрослых. Клинические рекомендации. Проект

Сарсенбаева А. С.¹, Лазебник Л. Б.²

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (454092, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64)

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. АИ Евдокимова (Москва, ул Вучетича 9а стр 1)

Diarrhea in adults. Clinical guidelines. Project

A. S. Sarsenbaeva¹, L. B. Lazebnik²

¹ South-Ural State Medical University (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

² Moscow State Medical and Dental University. A. I. Evdokimov

Для цитирования: Сарсенбаева А. С., Лазебник Л. Б. Диареи у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 4–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41

For citation: Sarsenbaeva A. S., Lazebnik L. B. Diarrhea in adults. Clinical guidelines. Project. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 4–41. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41

✉ **Corresponding author:**

**Сарсенбаева
Айман Силкановна**
Aiman S. Sarsenbaeva
aiman-ss@yandex.ru

Сарсенбаева Айман Силкановна, кафедра терапии ИДПО, профессор, доктор медицинских наук
Лазебник Леонид Борисович, кафедра Поликлинической терапии, профессор, доктор медицинских наук
Aiman S. Sarsenbaeva, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 8580282400*
Leonid B. Lazebnik, Department of Polyclinic therapy, Professor, doctor of medical Sciences

Ключевые слова: диарея, кишечник, воспалительные заболевания кишечника

Keywords: diarrhea, intestines, inflammatory bowel disease

Термины и определения

Диарея – это частый (три раза и больше) жидкий стул (жидкий настолько, что принимает форму сосуда, в которую он попадает) в течение 24 часов (Определение ВОЗ, 1988 г.).

Концепция диареи у пациентов часто фокусируется вокруг консистенции стула [5]. Действительно, консистенция фекалий определяется водоудерживающей способностью стула (т.е. количеством несвязанной «свободной» воды) и это, возможно, лучше всего определяет понятие диареи. Однако, количественная оценка этого в клинической практике может оказаться затруднительной, поэтому рекомендуется использовать бристолевскую шкалу (диаграмму) стула – Тип 5 и выше [240].

Понятие хронической диареи включает также систематически обильный стул, вес которого превышает 300 г/сут. Однако, у людей, употребляющих

Краткая информация

До настоящего времени существует проблема надлежащего обследования пациента с хронической диареей, поскольку имеет место широкое распространение среди населения случаев так называемой «нетяжелой», «не опасной» функциональной диареи, но в тоже время существует опасность дебюта серьезного органического заболевания с диареей. Именно этот широкий спектр причин феномена диареи затрудняет введение конкретных рекомендаций.

Еще одной проблемой в разработке рекомендаций является большой спектр диагностических методов, необходимых для установления причины диареи, и в силу этого нет одного теста, который можно было обозначить стандартом диагностики.

Распространенность диареи

Хроническая диарея является одной из самых распространенных причин для направления пациента на стационарный этап лечения. Показатели распространенности в западных популяциях трудно оценить, отчасти из-за различий в численности населения, но также из-за трудностей с определением. В двух популяционных исследованиях Talley et al. сообщается о распространенности «хронической диареи» от 7% до 14% среди пожилых людей, доля которых, вероятно, включает пациентов с нарушением моторики (т.е. «функциональными заболеваниями кишечника»). Используя определение, основанное на учащенной кратности стула без наличия боли в животе, оценка распространенности хронической диареи в западной популяции составляет 4–5% [10]. Как свидетельствуют данные Canavan C, West J, Card T., СРК может поражать 10–13% населения [13, 14].

Целиакия, как заболевание, сопровождающееся в преобладающем большинстве случаев диареей, определяется как состояние повышенной иммунологической чувствительности к пищевому глютену у генетически восприимчивых людей [29]. Эпидемиологические исследования по скринингу когорты здоровых взрослых добровольцев в США, Великобритании и других европейских странах постоянно сообщают о распространенности целиакии от 0,5 до 1% в популяции [30, 31, 32].

пищу, богатую растительными волокнами, такой вес стула может быть и в норме. Следует также отметить, что масса стула редко исследуется на ранних стадиях заболевания [4].

Также нет единого мнения и относительно продолжительности симптомов, определяющих хроническую диарею в отличие от острой. Однако, большинство исследователей признают, что симптомы, сохраняющиеся более 4 недель, предполагают неинфекционную этиологию [8].

Как повышенная частота, так и измененная консистенция указывают на органическую этиологию, с учетом этого, **хроническая диарея – это стойкое отклонение от нормы с консистенцией стула между типами 5 и 7 по Бристолевской шкале стула и увеличение частоты более чем на 4 недели** [9].

Многие методы не нашли широкого применения из-за недостаточной чувствительности, специфичности или простоты использования [15].

Настоящие рекомендации представляют систематизацию литературного материала по проблеме хронической диареи у взрослых, вопросам дифференциального диагноза, современных методов обследования и характеристике лечебных мероприятий при оказании помощи и реабилитации больных с диареей. Настоящие рекомендации разработаны касательно неинфекционных хронических диарей, но с в связи с необходимостью дифференциального диагноза, в некоторых случаях мы были вынуждены обращаться к проблеме инфекционных диарей тоже.

При этом, существуют некоторые свидетельства того, что распространенность целиакии увеличивается [33, 34, 35], и наоборот, распространенность целиакии у пациентов, обращающихся к медицинской помощи с хронической диареей, колеблется от 3% до 10% [46, 47].

Недавний метаанализ эпидемиологических данных показал, что 68% (95% ДИ от 64% до 72%) населения мира страдают дефицитом лактазы [157], и это приближается к 100% в населении ханьского Китая [158].

Опухоли, секретирующие гормоны, возникающие из гастроэнтеропанкреатической ткани, являются редкими причинами диареи. Распространенность функциональных эндокринных опухолей поджелудочной железы составляет приблизительно 10 на миллион населения, заболеваемость колеблется от $\frac{1}{10}$ [6] случаев в год в случае гастриномы до менее $\frac{1}{10}$ [7] случаев в год для vasoактивных интестинальных пептидных (VIP) ом и глюкагономы [230]. Даже этот показатель заболеваемости может быть завышенным. Диарея возникает как часть симптомокомплекса, варьирующего в зависимости от типа опухоли (например, 100% случаев при ВИПоме, приблизительно 65% при гастриноме). Хотя отмечается, что распространенность диареи у глюкагономы составляет 15%, но, вероятно, что это переоценка ситуации.

От 4% до 20% пациентов, посещающих районные гастроэнтерологические клиники, имели искусственную диарею, спровоцированную злоупотреблением слабительных средств, и по

некоторым данным, злоупотребление слабительными является самой распространенной причиной диареи неопределенного происхождения [15].

Этиология и патогенез диарей

Классификация причин хронической диареи по Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Guyatt G, Oxman AD, Akl EA и др. [1, 2]:

Общая группа (наиболее частые причины)

1. СРК – диарея
2. Диарея желчных кислот (хологенная)
3. Диарея, обусловленная рационом питания:
 - 3.1. FODMAP мальабсорбция
 - 3.2. Дефицит лактазы широко распространен в некавказских этнических группах
 - 3.3. Искусственные подсластители (например, сорбит, ксилит в жевательной резинке, безалкогольные напитки)
 - 3.4. Кофеин (например, кофе, кока, энергетические напитки)
 - 3.5. Избыток алкоголя
 - 3.6. Избыток (непереносимость лакрицы)
4. Новообразования толстой кишки
5. Воспалительное заболевание кишечника
 - 5.1. Язвенный колит
 - 5.2. болезнь Крона
 - 5.3. Микроскопический колит
6. Глютенная болезнь
7. Лекарственные средства
 - 7.1. Антибиотики, в частности макролиды (например, эритромицин)
 - 7.2. Нестероидные противовоспалительные препараты
 - 7.3. Магнийсодержащие продукты
 - 7.4. Гипогликемические агенты (например, метформин, глиптины)
 - 7.5. Противоопухолевые препараты
 - 7.6. Другие (например, фуросемид, олестра)
8. Переливная диарея (диарея переполнения)

Нечастые причины:

1. Синдром избыточного бактериального роста (тонкой кишки)
2. Мезентериальная ишемия
3. Лимфома
4. Хирургические причины (например, резекции тонкой кишки, недержание кала, внутренние свищи)
5. Хронический панкреатит
6. Радиационная энтеропатия
7. Рак поджелудочной железы
8. Гипертиреоз
9. Сахарный диабет
10. Лямблиоз (и другие хронические инфекции)
11. Кистозный фиброз

Редкие причины:

1. Другие энтеропатии тонкой кишки (например, болезнь Уиппла, тропический спру, амилоид, кишечная лимфангиэктазия)
2. Гипопаратиреоз
3. Болезнь Аддисона
4. Опухоли, секретирующие гормоны (VIPома, гастринома, карциноид)
5. Вегетативная невропатия
6. Искусственная диарея
7. Диарея Брейнерда (возможная инфекционная причина не определена)

Механизмы развития диарей

Диарея возникает тогда, когда в стуле человека резко увеличивается содержание воды – от 60 до 90%, масса кала будет превышать 300 г в сутки.

При нарушенном всасывании питательных веществ из пищи у больных диагностируется *полифекалия*: выделение большого количества каловых масс, которые состоят из остатков пищи, которые остались неувоенными.

Роль микробиоты в регуляции моторики кишечника

Микробиота регулирует моторику кишки – время транзита, объем, консистенцию и частоту стула, обеспечивая тем самым продвижение по кишке пищевого гомуса и его поэтапное разложение, а затем всасывание и синтез необходимых организму молекул: короткоцепочечных жирных кислот, витаминов, бактериоцинов, антиоксидантов, стероидов, газов, нейротрансмиттеров и тд., выделяемая клетками пищеварительной системы слизь, обрабатывающая компоненты пищевого гомуса и находящаяся в теснейшем взаимодействии с печеночными метаболитами, микрофлора кишки, взаимодействующая с клетками кишечной

стенки – энтероцитами, представляют собой единый целостный орган, управляющий жизнедеятельностью макроорганизма [258].

Микробиом кишечника человека представлен 8-ю миллионами уникальных бактериальных генов. Эти бактерии метаболически активны и организованы так, чтобы выполнять определенные функции, необходимые для нормальной жизнедеятельности человека.

Микроорганизмы, входящие в состав кишечной микрофлоры здорового человека:

1. Грамположительные облигатно-анаэробные бактерии:

Тип диареи	Патогенетические механизмы	Характеристика стула	Таблица 1. Патогенез диареи [241, 242]
I. Секреторная (повышенная секреция воды и электролитов в просвет кишки)	Пассивная секреция Увеличение гидростатического давления вследствие поражения лимфатических сосудов кишечника (лимфангиэктазия, лимфома, амилоидоз, болезнь Уиппла) Увеличение гидростатического давления вследствие недостаточности правого желудочка сердца 1.2 Активная секреция 1.2.1 Секреторные агенты, связанные с активацией системы аденилатциклаза-цАМФ 1.2.1.1 Желчные кислоты 1.2.1.2 Жирные кислоты с длинной цепью 1.2.1.3 Бактериальные энтеротоксины (холерный, кишечной палочки) 1.2.2 Секреторные агенты. Связанные с другими внутриклеточными вторичными мессенджерами 1.2.2.1 Слабительные (бисакодил, фенолфталеин, касторовое масло) 1.2.2.2 ВИП, глюкагон, простагландины, серотонин, кальцитонин, субстанция Р 1.2.2.3 Бактериальные токсины (стафилококки, клостридий перфрингенс и др),	Обильный, водянистый	
II. Гиперосмолярная (сниженная абсорбция воды и электролитов)	2.1 Нарушения переваривания и всасывания 2.1.1 Нарушения всасывания (глютенная энтеропатия, ишемия тонкой кишки, врожденные дефекты абсорбции) 2.1.2 Нарушения мембранного пищеварения (дисахаридная недостаточность и др) 2.1.3 Нарушения полостного пищеварения 2.1.3.1 Дефицит панкреатических ферментов (хронический панкреатит, рак поджелудочной железы) 2.1.3.2 Дефицит желчных солей (механическая желтуха, болезни и резекция подвздошной кишки) 2.2 Недостаточное время контакта химуса с кишечной стенкой 2.2.1 Резекция тонкой кишки 2.2.2 Энтеро-энтероанастомоз и межкишечный свищ (болезнь Крона)	Полифекалия Стеаторея	
III Гипер-и гипокинетическая (повышенная или замедленная скорость транзита кишечного содержимого)	3.1 Повышенная скорость транзитная химуса по кишечнику 3.1.1 Неврогенная стимуляция (синдром раздраженного кишечника. Диабетическая энтеропатия) 3.1.2 Гормональная стимуляция (серотонин, простагландины, секретин, панкреозимин) 3.1.3 Фармакологическая стимуляция (слабительные антрохинонового ряда, изофенин, фенобарбитал) 3.2 Замедленная скорость транзита 3.2.1 Склеродермия) сочетается с синдромом бактериального обсеменения тонкой кишки) 3.2.2 Синдром слепой петли	Жидкий или кашицеобразный, необильный	
IV. Экссудативная («сброс» воды и электролитов в просвет кишки)	4.1 Воспалительные болезни кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) 4.2 Кишечные инфекции с цитотоксическим действием (дизентерия, сальмонеллез) 4.3 Ишемическая болезнь тонкой и толстой кишки 4.4 Энтеропатия с потерей белка	Жидкий необильный, слизь кровь	

- бифидобактерии – присутствующие в кишечнике на протяжении всей жизни антагонисты патогенных микроорганизмов грамположительные строгие анаэробы, синтезируют аминокислоты (молочную, уксусную, пантотеновую, фолиевую), белки, витамины группы В. К, РР, обеспечивают резорбцию кальция, железа, витамина Д и тд;
 - лактобактерии – подавляющие гнилостные и гноеродные бактерии грамположительные микроаэрофилы;
 - эубактерии – грамположительные строгие неспорообразующие анаэробы, участвующие в деконъюгации желчных кислот и трансформации холестерина в копростанол;
 - пептострептококки – строгие грамположительные анаэробы, потенциальные факторы инфицирования;
 - клостридии – строгие грамположительные спорообразующие анаэробы, принимающие участие в деконъюгации желчных кислот, поддерживающие колонизационную резистентность, но способные стать причиной эндогенной инфекции
2. Грамотрицательные облигатно-анаэробные бактерии:
- бактериоиды – неспорообразующие полиморфные строгие анаэробные палочки, принимающие участие в расщеплении желчных кислот, обладают факторами патогенности,

- секретируют гиалуронидазу, гепариназу, нейтроминазу, фибринолизин, бета-лактамазу и энтеротоксин;
- фузобактерии – неспорообразующие полиморфные строгие анаэробы, секретирующие лейкотоксин, гемагглютинины, гемолизины, фактор агрегации тромбоцитов и т.п.
 - вейлонеллы – облигатно-анаэробные кокки, слабосбраживающие сахара и способные к редукции нитратов
3. Факультативно-анаэробные микроорганизмы:
- Enterobacteriaceae – условно-патогенные грам-отрицательные эшерихии, клебсиеллы, протей, энтеробактеры, цитробактеры, аррации – подерживают местный иммунитет, принимают

- участие в витаминобразовании, имеют ряд патогенных свойств, вызывая энтериты, холероподобные и дизентериеподобные заболевания
- стафилококки – грамположительные кокки, присутствуют в кишечнике в небольших количествах, не становятся патогенами до ослабления иммунного биобаланса;
 - стрептококки – грамположительные кокки, вырабатывающие в процессе сбраживания углеводов молочную кислоту, закисляющую среду обитания;
- Бациллы – грамположительные палочковидные почвообитающие спорообразующие бактерии. При попадании в кишечник в больших количествах способны вызывать пищевые токсикоинфекции

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения

Нарушение пищеварения [258] может происходить на уровне полостного и мембранного гидролиза пищевых веществ. Причинами недостаточности полостного пищеварения являются болезни желудка (гастрогенная мальдигестия) и гепатобилиарной системы (хологенная мальдигестия)

Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях тонкой кишки. вследствие дистрофии и атрофии ее слизистой оболочки снижается синтез собственно кишечных ферментов глюкоамилазы, мальтазы, лактазы, сахаразы, трегалазы и способность мембраны энтероцитов адсорбировать полостные ферменты.

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения – заболевание, характеризующееся плохой переносимостью пищевых продуктов вследствие снижения ферментативной активности слизистой оболочки тонкой кишки

Симптомы энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения (нарушение стула, метеоризм, боли или дискомфорт в животе) наблюдаются примерно у 25% населения. Широкая распространенность объясняется неблагоприятным влиянием на сложную и весьма уязвимую структуру тонкой кишки множества факторов внешней среды: острых кишечных инфекций, лекарственных средств,

Энтеропатию с нарушением мембранного пищеварения следует отличать от пищевой аллергии.

Причиной вздутия живота (метеоризм), нарушения стула (чаще поносы), боли и /или дискомфорта в животе является вторичный (приобретенный) дефицит дисахаридаз – ферментов слизистой оболочки толстого кишечника, обеспечивающие конечные стадии гидролиза углеводов. Нарушение кишечного пищеварения способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Как следствие – брожение и гниение пищевых веществ в полости кишечника,

вызывающие метеоризм, нарушение стула и другие симптомы энтеропатии.

В опубликованном во «Всемирном журнале гастроэнтерологии» в марте 2014 обзоре суммированы данные по роли воспаления и иммунных факторов в кишечной стенке в патофизиологии СРК. Несмотря на функциональный характер заболевания, субклиническое воспаление в стенке кишечника в настоящее время не только признается ведущими мировыми экспертами в области СРК, включая Дроссмана Д. Сегодня субклиническое воспаление рассматривается и как фактор риска возникновения СРК, и как его патогенетическое звено. А наличие повышенного уровня специфических маркеров воспаления у больных с СРК (кальпротектин и проч.) позволяют рассматривать его и как потенциальный симптом СРК в будущем. Ключевую роль в субклиническом воспалении в кишечной стенке играют

- ее инфильтрация тучными клетками, ассоциированными в первую очередь с выбросом гистамина и опосредованным им реакциями, включая отек, активированные макрофаги, продуцирующие мощнейший провоспалительный цитокин ФНО-α, а также нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, связанное с генетическими факторами или перенесенной кишечной инфекцией, особенно значимой для формирования СРК с диареей – снижение продукции ИЛ-10 и повышение выработки провоспалительных цитокинов – ИЛ-1,-6,-8. Данные факты обуславливают необходимость использования в терапии СРК и всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся воспалением, нарушением целостности слизистого слоя, плотности клеточных контактов, микроциркуляции противовоспалительных компонентов.

3. Кодирование причин диареи по МКБ-10

Ниже приводятся коды наиболее распространенных причин хронической диареи у взрослых, что также демонстрирует полиэтиологичность диареи

- L20.8/ L27.2/ L50/ K52.2/ T78.1 Пищевая аллергия
- Z93.2/ Z93.3 Кишечная стома у взрослых
- C18, C19 Рак сигмовидной и ободочной кишки у взрослых

- C 20 Рак прямой кишки
- K90.0 Целиакия
- K 91.1 Синдром оперированного желудка (демпинг-синдром, постваготомический, постгастрорезекционный)
- B77 (B77.0/B77.8/B77.9) Аскаридоз
- A03.0 Шигеллез у взрослых

- A 04.7 Энтероколит, вызванный *C.difficile*
- A06 Амебиоз
- K50.0 – Болезнь Крона тонкой кишки
- K50.1 – Болезнь Крона толстой кишки
- K50.8 – Другие разновидности болезни Крона
- K50.9 – Болезнь Крона неуточненная
- K51.0 – Язвенный (хронический) энтероколит
- K51.0 – Язвенный (хронический) илеоколит
- K51.0 – Язвенный (хронический) проктит
- K51.0 – Язвенный (хронический) ректосигмоидит
- K51.4 – Псевдополипоз ободочной кишки
- K51.5 – Мукозный проктоколит
- K51.8 – Другие язвенные колиты
- K51.9 – Язвенный колит неуточненный
- K 52.8 Другие уточненные неинфекционные гастроэнтериты и колиты (в т.ч. микроскопический, эозинофильный)
- K58 Синдром раздраженного кишечника
- K 58.0 Синдром раздражённого кишечника с диареей
- K 59.1 Функциональная диарея
- M 35.8 Хронический продуктивный неактивный генерализованный васкулит (вероятно АНЦА-васкулит) с поражением артерий мелкого и среднего калибра кожи, скелетных мышц, легких, миокарда, почек, тонкого кишечника
- E 85.3 Вторичный системный амилоидоз с преимущественным поражением сосудов тонкого кишечника

4. Факторы риска, повышающие вероятность развития органической диареи

1. Семейный анамнез: особенно при неопластических, воспалительных заболеваниях кишечника или целиакии.
2. Предыдущая операция: обширные резекции подвздошной и правой ободочной кишок приводят к диарее из-за отсутствия абсорбционной поверхности и, следовательно, мальабсорбции жиров и углеводов, уменьшения времени транзита или изменения пула желчных кислот, включая мальабсорбцию [21]. Проблемой диареи может стать избыточный бактериальный рост. Особенно при операциях шунтирования, в том числе и при бариатрических операциях для лечения морбидного ожирения. При коротких резекциях терминального отдела тонкой кишки диарея может быть хологенной, обычно возникающая после еды и дающая положительный ответ на голодание и назначение секвестрантов желчных кислот. Хроническая диарея может также возникнуть у 10% пациентов после холецистэктомии [22].
3. Предшествующее заболевание поджелудочной железы.
4. Системные заболевания: тиреотоксикоз и гипопаратиреоидная болезнь, сахарный диабет [23], заболевания надпочечников или системный склероз могут предрасполагать к диарее через различные механизмы, включая эндокринные эффекты, вегетативную дисфункцию, избыточный бактериальный рост кишечника или применение сопутствующей лекарственной терапии.
5. Алкоголь: диарея часто встречается при злоупотреблении алкоголем. Механизмы включают прямое токсическое воздействие на кишечный эпителий, быстрый транзит через кишечник, снижение активности дисахаридаз кишечника и снижение функции поджелудочной железы [24].
6. Диета: чрезмерное употребление кофеина (например, кофе, энергетических напитков), молока у пациентов с дефицитом лактазы, пищевых добавок (например, сорбита), фруктозы и других FODMAP (ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов).
7. Лекарственные средства: до 4% случаев хронической диареи могут быть вызваны медикаментами (в частности, добавками магния, антигипертензивными средствами (например, ингибиторами АПФ) и нестероидными противовоспалительными средствами, более новыми глиптинами (ингибитором дипептидилпептидазы-4), теофиллинами, антибиотиками, антиаритмическими и противоопухолевыми средствами) [25].
8. Недавние зарубежные поездки или другие потенциальные источники инфекционных желудочно-кишечных патогенов.
9. Недавняя антибиотикотерапия и инфекция *Clostridium difficile*: в настоящее время доступно множество различных тестов для выявления *C. difficile*, но большинство клинических лабораторий используют коммерческий иммуноферментный анализ на токсин *C. difficile*.

5. Отличительные клинические особенности хронической диареи у взрослых (с позиций дифференциального диагноза)

Клинические особенности диареи в значительной степени зависят от ее причины, продолжительности, тяжести и локализации поражения кишечника.

Функциональная диарея

В международной классификации болезней диарея выделена под отдельной рубрикой K 59.1 Функциональная диарея – постоянный или периодически повторяющийся симптом, характеризующийся пассажем кашицеобразного или водянистого стула без абдоминальных болей или ощущения дискомфорта. Диагностическими критериями функциональной диареи является мягкий (кашицеобразный) или водянистый стул без боли,

который появляется у больного по крайней мере в 75% случаев опорожнения кишечника.

Ведущими признаками при синдроме раздраженного толстого кишечника (Клинические рекомендации РГА Лечение больных с синдромом раздраженного кишечника, 2016 год) являются боли в брюшной полости, которые чаще сочетаются с запорами, менее часто с поносами или смешанной поносов запорами, а иногда возникают и при

нормальном стуле. С целью улучшения качества диагностики синдрома раздраженного кишечника международной группой экспертов в 1998 г на очередном Конгрессе гастроэнтерологов в Риме были предложены следующие критерии синдрома раздраженного кишечника. Продолжительность болезни должна быть не менее 3 месяцев, в течение которых у больного наблюдаются следующие симптомы [253]:

1. Боль или дискомфорт в животе: а) уменьшающиеся после стула и/или, б) связанные с изменением частоты стула и/или, в) связанные с изменением консистенции стула. Два или более указанных ниже симптомов, возникающих не реже одного раза четыре дня.
2. Изменение частоты стула (свыше 3 раз в день или реже 3 раз в неделю).
3. Изменение формы стула (например, водянистый/неоформленный или слишком твердый стул).
4. Изменение прохождения стула (ощущение неполного опорожнения, затрудненное опорожнение, внезапное опорожнение).
5. Выделения слизи из прямой кишки.
6. Вздутие или ощущение распирания живота. Допускается, что у больного с синдромом раздраженного кишечника могут быть и другие, внекишечные, симптомы: тошнота, чувство переполнения в подложечной области после приема небольшого количества пищи, дизурические явления, слабость и др.

В небольшой группе больных боли отсутствуют, а преобладающим симптомом является диарея. При запорах стул твердый, в виде маленьких шариков. При поносах стул скудный по объему, жидкий или мягкой консистенции, может быть и гетерогенным, когда оформленная первая порция сменяется жидкой или кашицеобразной. Как при поносах, так и при запорах возможна примесь слизи, но никогда не обнаруживается кровь, если нет геморроя или сфинктерита. Слизь появляется, вероятно, в результате преобладания парасимпатической иннервации на функцию бокаловидных клеток. Иногда слизи очень много, она выделяется комками или лентами, прозрачная или беловатого цвета. Следует иметь в виду некоторые критерии, свойственные синдрому раздраженного кишечника.

- Синдром чаще развивается у больных относительно молодого возраста и имеет периодическое, рецидивирующее, но не прогрессирующее течение. Он продолжается многие годы, но клиническая картина болезни практически не меняется. Внезапное появление симптомов, особенно в пожилом возрасте, делает диагноз синдрома раздраженного кишечника менее вероятным и диктует необходимость тщательного обследования.
- Симптомы раздраженного кишечника появляются, как правило, только в период бодрствования. Если боли и другие симптомы возникают ночью будят больного, характеризуются постоянством и сопровождаются лихорадкой, тяжелой диареей, диагноз синдрома раздраженного кишечника мало вероятен.

- Течение синдрома периодическое, повторяющиеся эпизоды обострения стереотипны. Появление новых симптомов должно служить основанием для проведения контрольных исследований.
- Значительная потеря массы тела и анорексия не характерны для синдрома. Появление этих симптомов свидетельствует или о депрессии, обусловленной эндогенным заболеванием, или о наличии органического (т.е. не функционального) заболевания органов пищеварения.

Клиническая симптоматика **рака ободочной кишки** зависит от стадии заболевания, гистологического строения опухоли, ее локализации, пространственности процесса [246]. В значительной мере симптомы определяются также развитием прогрессирующей анемии, сужением кишки или кровотечением. Клинические симптомы рака правых и левых отделов ободочной кишки имеют свои особенности. Опухоль слепой кишки отличается длительным бессимптомным течением или характеризуется неопределенными болями в животе, вздутием, урчанием, нарушениями стула с преобладанием поносов. Опухоли поперечной ободочной и в особенности сигмовидной ободочной кишок довольно рано могут осложняться непроходимостью и кровотечением, в связи с чем устанавливаются значительно раньше, чем опухоли слепой кишки.

Рак ректосигмоидного отдела встречается как в форме изъязвившейся аденокарциномы (тогда главным клиническим проявлением его является выделение крови и слизи при дефекации), так и в форме скирра. Следует подчеркнуть, что все перечисленные симптомы рака ободочной кишки являются проявлениями далеко зашедших или даже запущенных его форм. Напротив, начальные и ранние стадии рака бедны симптомами. Больные отмечают в таких случаях неопределенные боли в животе и некоторые нарушения нормального ритма дефекации с преобладанием запоров. До тех пор, пока опухоль не кровоточит и не нарушает функцию кишечника, заболевание протекает совершенно бессимптомно и распознается только при колоноскопии [248].

Главными симптомами при **язвенном колите** (Клинические рекомендации РГА Лечение взрослых больных с язвенным колитом, 2015) являются частый жидкий стул с кровью и слизью. В острой фазе болезни часто повышается температура тела, частота стула увеличивается до 30 раз в сутки. Появляются обезвоживание и анемия. Нередко начало болезни может быть менее выражено. Частота стула в этих случаях не превышает 1–4 раз в день, выделения крови незначительные. Больной может ощущать дискомфорт в животе и в прямой кишке, недомогание, повышение утомляемости, плохой аппетит, снижается масса тела.

К микроскопическим признакам язвенного колита относятся:

1. Деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки),

2. «Неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток,
3. Базальный плазмодитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений.

Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

На формирование клинической картины **болезни Крона** (Клинические рекомендации РГА Диагностика и лечение взрослых пациентов с Болезнью Крона, 2016) решающее влияние оказывают локализация и острота развития патологического процесса. Наиболее общими клиническими симптомами болезни являются диарея, боли в животе, лихорадка и потеря массы тела. Диарея развивается у большинства больных, но по механизмам патогенеза может отличаться. При поражении подвздошной кишки нарушается всасывание желчных солей, что ведет к повышенной секреции ионов и воды в толстой кишке. Болезнь Крона с первично хроническим течением характеризуется рецидивирующей диареей, анемией, гипопропротеинемией, отеками и другими симптомами нарушенного всасывания. Выразительнее болевого синдрома и лихорадки зависит от степени воспаления и нарушения проходимости кишки. Гранулематозный колит характеризуется болями в животе, лихорадкой, нарушениями стула в виде неоформленного, иногда с кровью и слизью. Морфологическими признаками болезни Крона служат:

1. Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
2. Саркоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке резецированного участка и только в 15–36% случаев – при биопсии слизистой оболочки);
3. Фокальная (дискретная) лимфоплазмодитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
4. Трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
5. Поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением;
6. Прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).

В отличие от ЯК, крипт- абсцессы при БК формируются редко, а секреция слизи остается нормальной.

Клиническими проявлениями **лимфоцитарного колита** (K52.8) служат учащенный жидкий стул (до 4–6 раз в сутки), иногда схваткообразные боли в животе. Заболевание возникает преимущественно на 5–6-й декадах жизни и одинаково часто выявляется у мужчин и женщин. Заболеваемость составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность – 3,7–9,8 случаев на

100 тыс. населения (F. Fernandez-Banares, 2005). Лимфоцитарный колит характеризуется обычно доброкачественным течением. Диарея носит интермиттирующий характер, возможны длительные эпизоды спонтанной ремиссии. Синдром мальабсорбции (с анемией и гипоальбуминемией) возникает очень редко. Иногда со временем происходит трансформация лимфоцитарного колита в коллагеновый колит.

Гистологически лимфоцитарный колит характеризуется диффузным увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов. У здоровых людей, а также у больных с острым бактериальным колитом или язвенным колитом на 100 эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки приходится 4,4–5,2 лимфоцитов. При лимфоцитарном колите число лимфоцитов в слизистой оболочке составляет 24 на 100 эпителиальных клеток. При этом лимфоциты определяются не равномерно, а располагаются отдельными группами, скапливаясь преимущественно в восходящем отделе ободочной кишки и куполе слепой кишки. В отличие от больных язвенным колитом, при лимфоцитарном колите увеличивается число эозинофилов в собственной пластинке, тогда как содержание нейтрофильных гранулоцитов изменяется незначительно. В отдельных участках слизистой оболочки толстой кишки отмечаются уплощение и смещение эпителия, а также исчезновение крипт.

Наиболее вероятной в настоящее время представляется концепция аутоиммунного происхождения коллагенового колита. Это подтверждается его нередким сочетанием с поражением щитовидной железы, спру, сахарным диабетом, обнаружением антинуклеарных антител.

Клиническая картина. Коллагеновый колит также развивается преимущественно на 5–6-й декадах жизни. У женщин коллагеновый колит встречается в 10–20 раз чаще, чем у мужчин, что также косвенно подтверждает его аутоиммунную природу. В 40% случаев наблюдается острое начало заболевания.

Ведущим клиническим симптомом заболевания является диарея с объемом стула до 4 л в сутки. Диарея носит секреторный характер и является следствием усиленного выделения в просвет кишечника воды и электролитов. Прежде предполагали наличие связи между частотой и объемом стула толщиной, и распространенностью коллагенового слоя. Последние исследования показали, что тяжесть диареи обуславливается не толщиной коллагенового слоя, а выраженностью воспаления.

К другим клиническим симптомам, помимо диареи, относят схваткообразные боли в животе, иногда – тошнота, рвота, потеря массы тела. У 10% больных отмечаются воспалительные изменения суставов в виде моно- или полиартрита с поражением лучезапястных суставов и суставов кисти.

Коллагеновый колит имеет чаще всего (в 85% случаев) хроническое интермиттирующее и, в целом, доброкачественное течение. Неблагоприятный исход наблюдается только в случаях множественных аутоиммунных проявлений.

Коллагеновый колит характеризуется гистологически субэпителиальным гомогенным отложением

коллагеновых волокон толщиной 10–100 цм. В норме субэпителиальный слой коллагена в толстой кишке имеет толщину от 2 до 5 дм и представлен преимущественно коллагеном IV типа. У больных коллагеновым колитом этот слой состоит из коллагена III типа и фибронектина. Как и при лимфоцитарном колите, при коллагеновом колите могут отмечаться участки повреждения эпителия слизистой оболочки с увеличением содержания лимфоцитов и эозинофилов в собственной пластинке. Иногда встречаются локальные участки криптита, однако абсцессы крипт выявляются крайне редко. Известно, что подобные виды колитов наблюдаются, как правило, у больных с синдромом Шегрена, ревматоидным артритом и целиакией, т.е. заболеваниями, ассоциирующимися с HLA A1-и HLA A3-антигенами. Подозревается также патогенное влияние на дифференциацию и формирование фибробластов микробной флоры кишечника.

Изолированный эозинофильный колит (проктоколит); эозинофильный гастроэнтероколит

Эозинофильный колит представляет собой широкое понятие и рассматривается как вид аллергической реакции I типа на пищевой аллерген (у маленьких детей чаще всего это аллергия к белкам коровьего молока). Заболевание обычно локализуется в желудке и тонкой кишке, реже – захватывает весь пищеварительный тракт (гастроэнтероколит). Изолированный эозинофильный колит (проктоколит), в отличие от эозинофильного гастроэнтероколита, обусловлен только клеточной реакцией на аллергию.

Особенности эозинофильного колита:

1. Семейная предрасположенность (не во всех случаях).
2. Другие аллергические заболевания и симптомы (не всегда).
3. Эозинофилия (не всегда).
4. Повышение количества IgE в крови (не всегда).

В зависимости от того, какой слой стенки поражен сильнее, выделяют 3 основных клинических варианта течения заболевания:

1. При поражении слизистой – железодефицитная анемия, экссудативная энтеропатия и умеренная стеаторея. Основное проявление – синдром нарушенного всасывания; у больных наблюдается непереносимость отдельных продуктов.
2. При преимущественном поражении мышечной оболочки – утолщение и ригидность стенки желудка и проксимального отдела тонкой кишки, симптомы кишечной непроходимости. Рентгенологически выявляют стеноз привратника. Следует проводить дифференциальную

Функция колоноцитов существенно нарушается за счет наличия большого количества соединительной ткани. В результате нарушаются процессы всасывание электролитов и воды в толстой кишке, что приводит к хронической преимущественно секреторной диарее. Уменьшаются глубина гаустр и высота полулунных складок, также снижается моторно-эвакуаторная функция кишки. Толстая кишка приобретает вид трубки с ровными стенками при коллагеновом колите.

I стадия заболевания (лимфоцитарный или микроскопический колит) характерен неспецифической воспалительной реакцией, которая может проявляться выраженной инфильтрацией стенки кишки лимфоидными клетками.

II стадия заболевания (коллагеновый колит) отличается от предыдущей тем, что под базальной мембраной эпителиоцитов обнаруживается коллагеновый слой.

Некоторые авторы считают эозинофильный колит вариантом так называемого «гиперэозинофильного синдрома» (HES), однако большинство относят его именно к гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии.

Эозинофильный колит встречается в любом возрасте. Наиболее часто выявляется у детей. Описаны случаи эозинофильного колита у новорожденных и детей младшего возраста. У мужчин встречается несколько чаще, чем у женщин.

диагностику со стенозом привратника другой этиологии, энтеритом, колитом, болезнью Крона.

3. Поражение субсерозных тканей – асцит с эозинофилией в асцитической жидкости. Встречаются смешанные формы (например, сочетание кишечной непроходимости с асцитом). Понос отмечается в 30–60% случаев независимо от формы болезни.

Диагностика складывается из:

- тщательно собранного анамнеза (семейный анамнез, связь с приемом пищи);
- выявления сопутствующей аллергической патологии;
- клинической диагностики колита (гастроэнтероколита, проктоколита);
- тестов (клинических и аллергологических);
- инструментальные методы исследования (эндоскопия, биопсия) применяются редко, т.к. диагноз может быть установлен в большинстве случаев клинически.

Тесты

1. **Элиминационные диагностические диеты.** Простейшим типом элиминационной диеты является исключение из рациона «подозреваемых продуктов» на срок 2–4 недели или дольше. Продолжительность диагностической элиминационной диеты может быть уменьшена до 3–5 дней у детей с ранним клиническим ответом (исчезновением симптомов). При отсутствии

подозреваемых аллергенов из рациона исключаются теоретически наиболее значимые пищевые аллергены.

2. **Кожный тест (prick-test)** на коровье молоко или другие белки пищи. Этот метод часто используется для скрининга пациентов с подозрением на IgE-опосредованную пищевую аллергию. Положительный результат теста

просто подразумевает наличие специфических антител IgE к пище, но, к сожалению, является плохим предиктором клинических симптомов. Отрицательный результат кожного теста имеет высокую точность прогноза (по оценкам – более 95%). Положительная прогностическая точность широко варьируется, но по оценкам, как правило, ниже чем 50%. У детей в возрасте до 2 лет, отрицательная прогностическая точность результата теста хуже чем у детей старшего возраста, однако положительный результат теста, скорее всего, будет прогностически значимым.

3. Пищевая провокация.

Развивающаяся при целиакии частичная, а у ряда больных даже субтотальная атрофия ворсинок, глубокие дистрофические изменения энтероцитов приводят к резкому уменьшению всасывательной поверхности тонкой кишки. В слизистой оболочке нарушается синтез ферментов и повреждаются транспортные системы, обеспечивающие активный перенос нутриентов и ионов в просвет кишки. Нарушения мембранного пищеварения и всасывания, развивающиеся у больных, являются определяющими в формировании клинической картины целиакии.

В настоящее время признано, что у большинства пациентов могут быть более тонкие симптомы, характерные для взрослых, и существует понятие «пред целиакии» [38, 39]. Среди определенных групп распространенность целиакии будет выше (например, диабет 1 типа, аутоиммунное заболевание щитовидной железы или родственник первой степени с целиакией) [43].

Диарея может присутствовать у 43–85% пациентов с недавно диагностированной целиакией [40, 41, 42, 44].

Клиническая картина болезни у взрослых чаще малосимптомна [40, 41, 42]. Она может длительное время ограничиваться неопределенными болями в животе, вздутиями, эпизодической диареей и повышенной утомляемостью. Провоцирующими факторами обострения заболевания или проявления первых клинических симптомов целиакии являются чаще всего беременность и роды, нервно-психические травмы, реже интеркуррентные заболевания, острые кишечные инфекции. В типичных случаях клиническая картина заболевания характеризуется диареей с полифекалией и стеатореей, развитием синдрома нарушенного всасывания III и реже II степени тяжести.

Обращает на себя внимание изменение окраски кожных покровов. Оно может выражаться в пигментации на открытых частях тела – лице, шее, кистях, голенях и стопах – по типу синдрома пеллагры, в других случаях – в виде диффузной гиперпигментации кожных покровов, наиболее выраженной в местах физиологических сгибов, в складках ладоней, в области сосков, половых органов, белой линии живота, как проявления гипопункции коркового вещества надпочечников, в углах рта, реже за ушами и у крыльев носа часто появляются мокнущие трещины. Ногти становятся тусклыми, истонченными с поперечной исчерченностью, расслаиваются. Могут возникать

изменения формы ногтей по типу часовых стекол и утолщение дистальных фаланг пальцев рук – симптом барабанных палочек. Постоянным признаком является глоссит: язык становится малиново-красным, с атрофированными сглаженными сосочками, приобретает вид полированного. Часто выявляется гингивит – десны рыхлые, легко кровоточат. У подавляющего большинства больных целиакией можно видеть признаки нарушения минерального обмена. Клиническими проявлениями кальциевой недостаточности являются парестезии, судороги, боли в мышцах, костях, положительный симптом мышечного валика, в тяжелых случаях остеопороз трубчатых костей конечностей, позвоночника, костей таза. Клинические симптомы гипокалиемии характеризуются вялостью, мышечной слабостью, в отдельных случаях выраженной адинамией, повторными приступами динамической кишечной непроходимости.

Проявлениями белковой недостаточности являются потеря массы тела, гипопротейнемия. В тяжелых случаях появляются гипопротейнемические отеки, локализующиеся чаще всего в области голени и стоп, асцит. Железодефицитная анемия отмечается у всех больных целиакией. У большинства она впервые выявляется в детском возрасте, у остальных – в различные периоды жизни, часто развивается во время беременности. Как правило, анемия рефрактерна к лечению препаратами железа. В ряде случаев анемия возникает раньше других проявлений нарушения абсорбции или даже является единственным симптомом. В литературе имеется довольно много сообщений, в которых приводятся истории болезни больных, длительное время страдавших тяжелой железодефицитной анемией, резистентной к лечению препаратами железа. При биопсии тонкой кишки у них была выявлена атрофия, характерная для глютеновой энтеропатии. После перехода на диету, лишенную глютена, впервые был достигнут хороший терапевтический результат. Типичная клиническая симптоматика развивается примерно у половины больных целиакией. У остальных, клинические симптомы могут ограничиться так называемыми внекишечными манифестациями: железодефицитной анемией, язвенным стоматитом, геморрагическим диатезом, артропатией, бесплодием, нейропсихическими и другими системными отклонениями. Более чем у половины больных наблюдаются симптомы эндокринной недостаточности, клинически проявляющиеся гипотонией, полидипсией, гипопункцией половых желез, выражающейся в снижении потенции у мужчин и нарушении менструального цикла у женщин с развитием вторичной аменореи.

Запоры не типичны для этого заболевания, но не исключают диагноза целиакии. Геморрагический синдром в виде кровоизлияний, повышенной кровоточивости является следствием значительного дефицита витаминов С, Р и прежде всего К. Приступы динамической кишечной непроходимости объясняются атонией гладких мышц кишечника вследствие значительного дефицита в организме калия и магния. Миопатия наблюдалась крайне редко. Развитию ее способствует

гипокалиемию, недостаток в организме витамина D. Дефицит кальция и витамина D обуславливает развитие остеопороза, остеопении и полиартралгии.

Нейропсихические симптомы в ряде случаев объясняются нарушением всасывания витамина B12 и фолиевой кислоты, а недостатком витамина E в организме объясняется дисфункция мозжечка. У пожилых пациентов пресенильная деменция объясняется атрофией мозга, связанной с начальными проявлениями целиакии.

В зависимости от наличия и сочетания признаков гистологическая картина целиакии классифицируется в соответствии с модифицированной системой Marsh [247].

Marsh I. Инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами – самое раннее гистологическое проявление глютенковой энтеропатии. Инфильтрация эпителия лимфоцитами сохраняется на всех стадиях целиакии, однако на поздних (атрофических) стадиях (Marsh IIIВ – С) оценить содержание межэпителиальных лимфоцитов в эпителии бывает достаточно сложно из-за выраженной регенераторно-дистрофической псевдостратификации эпителия.

Marsh II. Первое проявление гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки – удлинение крипт (гиперпластическая стадия целиакии). На данной стадии отношение длины ворсинки к глубине крипты уменьшается до 1:1. Параллельно с удлинением крипт происходит некоторое расширение ворсинок. Инфильтрация эпителия лимфоцитами сохраняется. Оценка отношения длины ворсинки к глубине крипты должна производиться только в правильно ориентированном препарате.

Marsh III. В последующих (атрофических) стадиях целиакии происходит постепенное укорочение и расширение ворсинок параллельно с углублением крипт (Marsh IIIА) вплоть до полного исчезновения ворсинок (Marsh IIIС). В таких случаях строение слизистой оболочки тонкой кишки напоминает толстую кишку. Для этой стадии также характерны изменения поверхностного эпителия, связанные с его повреждением и попыткой регенерации: увеличение размеров клеток, базофилия цитоплазмы, увеличение размеров ядра, просветление ядерного хроматина, потеря ядрами базальной ориентации (псевдостратификация эпителия), размытость и нечеткость щеточной каемки (может вообще исчезнуть) [7, 16].

С учетом широкой распространенности **лекарственно-индуцированных диарей** и неоднородности групп препаратов, способных вызвать нарушение стула, следует подробнее остановиться на характеристике диарей после длительного приема лекарственных препаратов: антибиотиков, слабительных, препаратов, понижающих кислотность в желудке, содержащих магний, нестероидных противовоспалительных средств.

Лекарственно-индуцированные диареи при применении слабительных средств – осмотическую диарею (ОД) вызывают – соли магния, полиэтиленгликоль, антидиабетические средства (акарбоза, миглитол), ингибиторы ангиотензинпревраща-

ющих средств, пропранолол, хинидин, гидралазин, прокаинамид, препараты лактулозы

- секреторную диарею (СД) – метформин, орлистат, экзенатид, хинидин, дигоксин, тиклопидин, метформин
- воспалительную диарею (ВД) – солевые слабительные, нестероидные противовоспалительные средства; олмесартан, тиклопидин, кокаин, эрготамин
- моторную диарею (МД) – тиклопидин

Химиотерапевтические средства

СД – идарубицин, эпирубицин, пентостатин, доксетакел, флюцитозин;

МД – иринотекан;

ВД – 5 флуорацил, метотрексат, иринотекан, цисплатин, доксорубицин, ипилимумаб, ритуксимаб, меркаптопурин.

Иммуносупрессивные средства – микофенолат мофетил.

Психотропные средства – пароксетин, сертралин, литий.

Гастроинтестинальные средства – ингибиторы протонной помпы, H2 блокаторы связаны с коллагенозным и лимфоцитарным колитами, повышают риск развития болезни Крона при сочетании применении.

Антибиотико-ассоциированная диарея определяется как три и более эпизода неоформленного стула в течение 2 или более последовательных развившихся на фоне или после приема антибактериальных препаратов (или в течение 4 недель после их отмены). Диарея чаще осмотического типа.

Псевдомембранозный колит – это редкое, но опасное заболевание, вызываемое спорообразующим анаэробным микробом *Clostridium difficile* (Клинические рекомендации РГА, 2016). Несмотря на то что клинические проявления ПМК весьма вариабельны, чаще всего у больных наблюдаются длительная диарея, интоксикация, боль в животе и лейкоцитоз, возникающие, как правило, на фоне антибиотикотерапии.

В клинической картине ПМК доминирует диарейный синдром, который в отдельных случаях бывает единственным проявлением заболевания. Диарейный синдром будучи наиболее постоянным клиническим признаком ПМК, в дебюте заболевания выявляется в 100% случаев. В отдельных случаях манифестация заболевания может начинаться с лихорадки. Частота дефекаций в сутки достигает пяти и более раз, доходя иногда до 20–30.

Стул, как правило, водянистый, небольшого объема, но, учитывая кратность дефекаций, у больных могут развиваться водно-электролитные расстройства разной степени выраженности. Диарея носит упорный характер и может сохраняться до восьми–десяти недель. В отдельных случаях расстройство стула может носить перемежающийся характер, когда диарея сменяется оформленным стулом, сохраняющимся в течение одного-двух дней.

Часто стул содержит примесь слизи, тогда как примесь крови не характерна. Рвота встречается достаточно редко и выявляется в более поздние сроки заболевания, свидетельствуя о тяжести его течения.

Фактически одновременно с диарейным синдромом у больных выявляются боли в животе разной интенсивности, преимущественно спастического характера, которые усиливаются при пальпации живота. Чаще всего боль не имеет четкой локализации и определяется по ходу кишечника.

В большинстве случаев температура тела у больных с ПМК держится на фебрильных цифрах, однако в последние годы участились случаи заболевания, при которых регистрируется гектическая лихорадка, превышающая 40 °С.

Характерным для ПМК является достаточно выраженный лейкоцитоз периферической крови, достигающий 15х10⁹/л, а в ряде случаев выявляются даже лейкомоидные реакции, при которых количество лейкоцитов может достигать 40х10⁹/л. Имеются отдельные наблюдения, когда псевдомембранозный колит у больных развивается на фоне лейкопении. Как правило, лейкопения регистрируется у больных, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей.

ПМК у таких больных протекает исключительно тяжело и часто носит фульминантное течение с развитием бактериемии. Именно фульминантное течение ПМК представляет наибольшую трудность в плане диагностики в силу необычности выявляемой клинической симптоматики, поскольку в этом случае наблюдается комбинированное поражение толстого и тонкого кишечника.

Для фульминантного течения ПМК характерно быстрое прогрессирование процесса. Почти у половины больных регистрируются запор и признаки кишечной непроходимости. У таких пациентов выявляются признаки «острого живота», лихорадка бывает выше 38,4 °С.

При компьютерной томографии брюшной полости выявляется асцит и значительное утолщение стенки толстой кишки. Несмотря на отчетливые клинические признаки «острого живота», свободный воздух в брюшной полости не определяется. Особенностью ведения таких больных является то, что базисная медикаментозная терапия оказывается малоэффективной и требуется радикальное хирургическое вмешательство (субтотальная колэктомия). Летальность при фульминантном течении ПМК достигает 58%.

Учитывая длительный и упорный характер диареи, у больных с псевдомембранозным колитом часто выявляются тяжелые электролитные расстройства (гипокалиемия), гиповолемия, снижение плазменного уровня альбуминов, развитие отеков вплоть до анасарки, гипотензия.

Анамнестически у пациентов до развития клинической симптоматики может быть перенесенное хирургическое лечение, применение антибактериальных препаратов, ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов, противоопухолевых препаратов, наличие воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, хронических болезней почек.

ПМК может осложняться развитием токсического мегаколона, перфорацией толстой кишки с развитием перитонита, инфекционно-токсическим шоком. Также заболевание может принять рецидивирующий характер, что влечет необходимость

длительной антибактериальной терапии, чаще всего комбинации двух или нескольких препаратов.

Гистологическое исследование показывает, что бляшки состоят из фибрина, муцина, смещенных эпителиальных клеток, разрушенных лейкоцитов и микробной флоры толстого кишечника [249, 250, 251].

При синдроме избыточного бактериального роста при первом акте дефекации стул нередко бывает оформленным, при последующих кашицеобразный или жидкий, скудный, мягкой консистенции, возникает императивно в утренние часы после завтрака (синдром утреннего натиска), не наблюдается в ночное время. Общая масса кала не превышает 200 г/сутки. Присутствует ощущение неполного опорожнения.

Признаком панкреатита при отсутствии болей становится заметное изменение в стуле. Калькулезный («каменный») панкреатит, поражающий головку железы, ведет к трудноизлечимым запорам. При поражении всех отделов железы, наоборот, появляется вздутие живота и жидкий стул. Вскоре после приема пищи в животе начинает «бурлить», образуются газы, происходит вздутие и наступает диарея. Начинается панкреатический понос – зловонный, кашицеобразный жидкий кал с жирным блеском, плохо смываемый [255]. Изменяется цвет кала: стул выглядит светлым, серого или перламутрового цвета, с вкраплениями непереваренных частиц пищи, в первую очередь мяса.

Если в начале заболевания чаще случаются запоры, а при обострениях – поносы, у людей с хроническим течением панкреатита устанавливается переменчивый стул: запоры сменяются поносами, и наоборот. Заметным признаком панкреатита считается неприятный, зловонный запах кала, связанный с гниением белков в кишечнике.

К наиболее частым клиническим проявлениям пищевой аллергии с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта относятся: рвота, колики, анорексия (отсутствие аппетита, отказ от еды), запоры (задержка стула), диарея (жидкий стул), аллергический энтероколит, зуд в полости рта или в горле.

Частый, жидкий стул является одним из наиболее распространенных клинических симптомов пищевой аллергии как у взрослых, так и у детей. Особенно часто диарея наблюдается при пищевой аллергии к молоку. Стул при поносе, связанном с пищевой аллергией, носит водянистый характер до 6 раз в сутки.

Ишемический колит в транзиторной, или обратимой, стадии встречается наиболее часто. Для него характерно внезапное начало с болей в левой подвздошной области. Боли в животе сопровождаются вздутием, диареей, тенезмами и кровотечениями из прямой кишки с лихорадкой и лейкоцитозом. Болевой синдром транзиторной стадии ишемического колита связан с физической нагрузкой и пищеварением. При осмотре живота могут наблюдаться напряжение и симптомы раздражения брюшины в левой подвздошной области, кровотечения при транзиторной форме ишемического колита не бывают массивными. В большинстве случаев симптомы болезни исчезают уже

через несколько дней, и больные выздоравливают через 2–3 нед. При развитии ишемической стриктуры появляются симптомы частичной кишечной непроходимости: схваткообразные боли, плохое отхождение газов и кала. При ректоскопии в просвете кишки выявляется кровянистая слизь при отсутствии поражения слизистой оболочки. При гангренозной форме ишемического колита развитию катастрофы в брюшной полости нередко может предшествовать обострение сердечной недостаточности. В клинической картине на первый план выступают сильнейшая боль животе, шок и кровавая диарея. При пальпации живота определяются признаки раздражения брюшины в левой подвздошной области. Позднее развиваются перитонит и токсемия. Возникающая на фоне тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний гангрена кишечника служит причиной смерти у половины больных. У больных с ишемическим рецидивирующим колитом нередко развивается ишемическая стриктура толстой кишки. Определенное значение для диагностики ишемического колита может иметь связь болей в левой подвздошной области с физической нагрузкой и приемом пищи, наличие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, пожилой и старческий возраст. Основными методами диагностики ишемического колита являются рентгенологический и эндоскопический. На обзорном снимке брюшной полости видны большое количество воздуха в толстой кишке, уровни жидкости и расширение кишки. Осторожная контрастная клизма дает возможность обнаружить различной протяженности патологические изменения. В измененных сегментах кишки можно видеть отсутствие гаустраций, гладкие или зазубренные контуры кишки, напоминающие «зубья пилы», дефекты, обусловленные псевдополипами, и стенозы. При наличии подслизистых кровоизлияний в кишке появляются картины, напоминающие вдавления большого пальца руки. Характерны также мешковидные выпячивания по контуру кишки вследствие образования псевдивертикулов. По мере улучшения состояния больного описанные рентгенологические признаки ишемического колита уменьшаются или полностью исчезают. При колоноскопии на ранних стадиях ишемического колита слизистая оболочка отечна, легко кровоточит, со сливными геморрагиями. Могут быть видны синюшные буллезные выпячивания, создающие рентгенологическую картину наподобие «отпечатка большого пальца». В более выраженной стадии обнаруживают неправильной формы язвы, окруженные геморрагически измененной слизистой оболочкой. В последующем возможна трансформация язв в псевдополипы. Точная диагностика поражения нижней брыжеечной артерии возможна при селективной ангиографии или доплерографии. При гангренозной форме ишемии нижней брыжеечной артерии у больного развивается картина «острого живота» и диагноз, как правило, устанавливается во время операции. В последние годы появились сообщения об увеличении заболеваемости ишемическим колитом среди лиц моложе 40 лет. Объясняют увеличение

числа больных в Японии распространением европейского питания среди населения. Наиболее характерными ранними симптомами заболевания являются ректальные кровотечения, боли в животе и запоры. Основным методом диагностики – колоноскопия. У всех 65 больных поражалась левая часть толстой кишки, у 13 из них выявлено сужение пораженного участка кишки. У 22 больных наблюдалась гиперемия слизистой оболочки, у 37 – эрозии и язвы. Изъязвления чаще встречались у больных, которым колоноскопия была сделана в первые 3 дня заболевания.

Нарушения функции кишечника могут сопутствовать или быть одним из проявлений эндокринных заболеваний (сахарного диабета, тиреотоксикоза, микседемы, болезни Аддисона, гипокортицизма и др.). Поэтому возможность эндокринной патологии должна учитываться при дифференциальной диагностике синдрома.

Для диабетической энтеропатии характерны приступы частого жидкого стула, сопровождающиеся болями в животе. Общее состояние страдает мало, но поносы отличаются резистентностью к лечению. Если хроническая диарея продолжается длительное время, то развивается синдром нарушенного всасывания I или II степени тяжести.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки тонкой и толстой кишок не изменена. При рентгенологическом исследовании можно видеть быструю эвакуацию бариевой взвеси из тонкой кишки (менее 2 ч). Функциональные абсорбционные тесты не изменены.

Нарушения в работе органов желудочно-кишечного тракта при тиреотоксикозе может быть чрезвычайно выражено, и в некоторых случаях занимают центральное место в клинической картине тиреотоксикоза. Чаще всего больные жалуются на нарушение аппетита, приступы болей в животе, учащенный кашицеобразный стул, иногда неукротимую рвоту. Подобные диспепсические явления нередко имитируют тяжелые заболевания желудка и кишечника, а также печени. У многих больных указанных симптомов тиреотоксикоза со стороны желудочно-кишечного тракта не наблюдается. В редких случаях наблюдается спастический запор.

Понос у больных тиреотоксикозом обусловлен гиперкинезом желудочно-кишечного тракта, однако возможны и тиреотоксические поражения паренхиматозных органов (печени, поджелудочной железы), чем, по-видимому, следует объяснить наличие жира на каловых массах при поносе, который иногда наблюдается при тяжелом течении болезни.

Клиническая картина амилоидоза тонкой кишки характеризуется хронической диареей, синдромами экссудативной энтеропатии и нарушенного всасывания, кишечной непроходимостью, желудочно-кишечными кровотечениями. Синдром нарушенного всасывания отличается быстро прогрессирующим течением. В связи с одновременной экссудацией белка в просвет кишки преобладают нарушения белкового обмена в виде стойкой гипопротейемии, резистентной к заместительной терапии, отеков. Такая особенность

формирования синдрома нарушенного всасывания объясняется сочетанием его с экссудативной энтеропатией, для которой характерна массивная потеря плазменных белков в полость кишечника. Необходимо также отметить, что для первичного генерализованного амилоидоза характерен полиморфизм клинической картины, так как наряду с кишечником могут поражаться сердце, почки, эндокринная и нервная системы. Часто первыми симптомами могут быть длительно повышенная температура тела, значительно увеличенная СОЭ. При поражении тонкой кишки характерно быстро прогрессирующее течение. В результате больших потерь белка наблюдается стойкая гипопропротеинемия с отеками. Вовлечение в патологический процесс кишечника возможно при обоих вариантах амилоидоза. Отложение амилоида в слизистой оболочке кишечника при различных вариантах амилоидоза может протекать бессимптомно, но в определенной части случаев манифестируется хронической диареей, экссудативной энтеропатией, синдромом нарушенного всасывания или кишечной непроходимостью (энтеропатический тип амилоидоза). Амилоид депонируется в межклеточном пространстве и постепенно по мере накопления вызывает деформацию и сжатие клеток. Сморщенные энтероциты и другие клетки не могут полноценно работать. Поэтому степень тяжести амилоидоза определяется выраженностью повреждения клеток кишки. Инфильтрация ворсинок и сдавление энтероцитов амилоидными массами приводит к нарушению транспортных систем энтероцитов. Отложение амилоида в сосудах способствует ухудшению микроциркуляции. Имеет значение также поражение вегетативных узлов, приводящее к нарушению моторной функции тонкой кишки.

Клиническая картина с болезнью Уиппла характеризуется симптомами нарушенного всасывания и внекишечными проявлениями. У большинства больных наблюдались поносы, снижение массы тела и боли в животе. Внекишечные манифестации болезни Уиппла весьма многообразны. Наиболее типичны лимфаденопатии забрюшинных, режес и периферических желез, полиартропатии, периодическая лихорадка. Менее часто наблюдаются пигментация кожи, миокардиты, плевроперикардиты, перитонит, амилоидоз, нервно-психические синдромы (снижение памяти, нарушение поведения, офтальмоплегия, нистагм, парез лицевого нерва).

Клинические формы лямблиоза:

1. С преимущественным поражением пищеварительного тракта:
 - а) интестинальная форма в виде дуоденита и энтерита
 - б) панкреатобилиарная с билиарной дисфункцией (характерна стеаторея),
 - в) гастритическая форма
 - г) сочетанная (интестинальная форма с поражением желудка и панкреатобилиарной системы)
2. С преимущественным поражением других органов и систем:

В начальной стадии болезнь чаще протекает с преобладанием внекишечных симптомов (боль в животе, суставах, кашель, субфебрильная температура; Характерные симптомы нарушенного всасывания с диареей, стеатореей и похуданием наблюдаются уже в период развернутой клинической картины болезни Уиппла [241]. Однако и в этот период кишечные симптомы могут затухать вследствие поражением других органов. Так, примерно у половины больных увеличиваются лимфатические узлы, на коже появляются геморрагии и узловатая эритема. У $\frac{1}{3}$ больных расширяются границы сердца, появляются сердечные шумы и нарушение сердечного ритма в результате поражения миокарда. По мере прогрессирования болезни нарастают кахексия и системные поражения. У больных может развиваться перикардит, панкардит, полисерозит с выпотом в перикард, плевральную и брюшную полости, суставы. Возможны тяжелые поражения нервной системы с парезом глазодвигательных мышц, атаксией, нистагмом и тремором [242]. Иногда развиваются психические расстройства в форме деменции, нарушений сна. Могут появляться полифагия и полидипсия, свидетельствующие об эндокринных нарушениях

Диагноз устанавливают на основании гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки. Биоптаты получают обычно во время дуоденоскопии из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки [241]. При дуоденоскопии можно наблюдать гиперемии, отек и резкое утолщение складок кишки из-за лимфостаза. В биоптатах выявляется инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки крупными пенистыми PAS-положительными клетками (своеобразные макрофаги). Ворсинки могут быть булавовидной формы за счет большого количества лимфы, жира жирных кислот.

При электронной микроскопии в слизистой оболочке тонкой кишки находится большое количество мелких грамположительных бацилл, которые исчезают при повторных биопсиях после длительного лечения антибактериальными препаратами. PAS-положительные макрофаги при болезни Уиппла можно обнаружить также в лимфатических узлах, сердечной мышце, легких, печени и нервных стволах [9, 10, 11]

Лямблиоз может принимать хроническое течение, в силу этого стоит помнить о возможности лямблиоза как причине хронической диареи у взрослых [252].

- а) интоксикационно-аллергическая с кожными проявлениями,
- б) астеноневротический синдром,
- в) анемический синдром,
- г) смешанный вариант.
3. По течению заболевания:
 - а) острое (до 1 месяца),
 - б) подострое (1–3 месяцев),
 - в) хроническое (более 3 месяцев)
4. Периоды заболевания:
 - а) инкубационный период
 - б) период клинических проявлений

- в) период реконвалесценции (включено лямблионосительство)
 - г) хронизация
5. По наличию осложнений:

- а) специфические (крапивница, отек Квинке, гипокалиемическая миопатия, офтальмопатия)
- б) неспецифические (наслоение интеркуррентных заболеваний, белковая энергетическая недостаточность).

Клиническая картина лямблиоза:

1. Инкубационный период.
2. Период острых клинических проявлений (зловонная пеннистая диарея без обезвоживания (очень характерна непереносимость молочных продуктов), тошнота, потеря аппетита, метеоризм, кореподобная сыпь, субфебрильная температура. Объективно: налет на языке, болезненность при пальпации живота.

Интоксикационно – аллергический вариант: упорный кожный зуд, крапивница, кореподобная

сыпь, фолликулярный кератоз, ринит, артралгии, блефарит, конъюнктивит, вариант приступа бронхиальной астмы, отек Квинке

Астеноневротический вариант: повышенная нервная возбудимость, раздражительность, утомляемость, пониженное настроение, плаксивость. головные боли, головокружение

Для клиники хронического лямблиоза характерны рецидивирующие боли в животе, чаще без определения локализации, метеоризм, неустойчивый жидкий стул.

Хирургические причины диарей

Послеоперационная диарея развивается в результате хирургического вмешательства. Основная этиология диареи может объясняться дисфункцией пилорического отдела, нарушением всасывания соли желчи, избыточным бактериальным ростом или резекцией кишечника, с уменьшением всасывательной поверхности.

Операция на верхнем отделе желудочно-кишечного тракта может привести к повреждению или раздражению блуждающего нерва, что сопровождается уменьшением объема желудка в случае резекции желудка. Быстрое опорожнение желудка может привести к осмотической диарее и связанному с ней синдрому «демпинга». Хирургическое вмешательство также может явиться причиной синдрома избыточного бактериального роста, приводящего к хронической диарее. Операции желудочно-кишечного тракта, с формированием слепой петли (например, по Бильрот II или анастомоз по Ру) могут предрасполагать к застою и чрезмерному росту из-за патологической подвижности и застоя кишечного содержимого [225]. Кроме того, подвержены риску послеоперационной диареи те, кто перенес обструкцию тощей кишки,

сквозной энтеро-энтеро анастомоз или создание дистального резервуара подвздошной кишки по Коху. Таким же образом, стриктура тонкой кишки может привести к бактериальному стазу и чрезмерному бактериальному росту. Это ожидаемо не только после операции, но также и после лучевой терапии, при болезни Крона, вследствие лекарственной терапии [226].

Резекция тонкой и толстой кишки явно снижает поглощающую способность. В крайнем случае это приводит к синдрому короткой кишки, который клинически характеризуется хронической диареей, обезвоживанием, нарушениями электролитного режима и недоеданием. Тяжесть и лечение зависят от места и степени резекции кишечника, от того, есть ли заболевание в остаточной кишке и степень адаптации оставшейся кишки. Однако даже простая ограниченная правосторонняя гемиколэктомия может привести к диарее в результате потери илеоцекального клапана и резорбционной способности правой половины ободочной кишки. Это увеличивает риск развития бактериального роста из-за ретроградного движения бактерий из толстой кишки в тонкую [227].

Редкие причины диареи

Нейроэндокринные опухоли

Клинические симптомы карциноида обусловлены как самой опухолью (частичная или полная непроходимость, кровотечения), так и выбросом в кровь большого количества серотонина и брадикинина. Приступы часто провоцируются приемом алкоголя, эмоциями и употреблением большого количества пищи, так как все эти факторы вызывают повышение уровня катехоламинов в крови.

Классический карциноидный синдром наблюдается редко и появляется при метастазах карциноида в печень, так как в пораженной печени нарушается метаболизм серотонина печеночной моноаминоксидазой.

Очень редко встречается так называемый атипичный карциноидный синдром с гиперинсулинизмом, гиперпродукцией АКТГ, гистамина и простагландинов. Клинически карциноидный

синдром характеризуется четырьмя основными симптомами.

1. Кожные симптомы: приливы, длительный цианоз, телеангиэктазии.
2. Бронхолегочные симптомы: бронхиальная астма, тахипноэ, гиперпноэ.
3. Сердечные симптомы: кардиопатия, стеноз легочного ствола, недостаточность трикуспидального клапана, правожелудочковая недостаточность.
4. Желудочно-кишечные симптомы: схваткообразные боли, диарея, непроходимость кишечника. Раньше всех наблюдаются желудочно-кишечные симптомы. У больного появляются внезапные схваткообразные боли в животе (по типу колик), сопровождающиеся громким урчанием и обильным поносом с примесью слизи (диарея является

характерной и встречается в 50% случаев [234] при карциноидном синдроме, на который приходится 20% нейроэндокринных опухолей тонкой кишки [235]. Это почти всегда происходит в контексте метастазов в печень, даже если основная локализация остается не установленной. Клинический диагноз «злокачественное заболевание» обычно очевиден. В дальнейшем возможно постепенное нарастание симптомов тонкокишечной непроходимости.

Позже возникают внезапные приступы удушья с резкой гиперемией кожи, сердцебиением. Кожа приобретает синюшно-красный цвет, появляется множество теле- ангиэктазий. Со стороны сердечно-сосудистой системы обращают на себя внимание признаки правожелудочковой недостаточности.

Искусственная диарея

Это диарея, вызванная злоупотреблением слабительных средств или чрезмерным объемом жидкости, признана достаточно распространенной причиной хронических симптомов диареи в западных популяциях.

При подобных состояниях целесообразным считается повторное исследование анализов кала

и мочи для констатации присутствия самих лекарственных препаратов слабительного действия или их метаболитов. Проверка на «злоупотребление слабительными» должна включать обнаружение антрахинонов, бисакодила и фенолфталеина в моче и магния и фосфатов в кале, и должна проводиться в специализированной лаборатории.

К ним относятся цианоз, расширенные шейные вены, тахикардия. При инструментальном исследовании выявляют стеноз легочного ствола, недостаточность трикуспидального клапана, развивающихся в результате фиброза эндотелия под влиянием серотонина. Часто присоединяется бронхиальная астма.

При исследовании органов брюшной полости обращает на себя опухоль, чаще локализуется в червеобразном отростке, илеоцекальном углу, прямой кишке, но может быть в желудке и других отделах тонкой и толстой кишок

Гистологическое исследование биоптатов во время эндоскопии редко дает положительный результат в связи с тем, что опухоль, как правило, располагается в подслизистой основе

по возрасту, в соответствии с риском неоплазии и воспаления, но также следует учитывать высокую распространенность хологенной диареи желчными кислотами, которая может имитировать заболевание кишечника.

Общий алгоритм обследования пациента с хронической диареей

Первоначальная оценка жалоб и состояния пациента с хронической диареей по данным скрининговых анализов крови и кала должна ориентировать врача на необходимость дальнейшего исследования (инструментального, специального лабораторного), если это так, следует сосредоточиться на заболеваниях толстой кишки, тонкой кишки или поджелудочной железы как причины хронической диареи. Этот анализ может быть реально выполнен в условиях первичной медицинской помощи.

Большая часть хронической диареи обусловлена аномалиями толстой кишки. Исследования толстой кишки должны быть стратифицированными

после соответствующих исследований у пациентов с персистирующей диареей и при отсутствии патологии по этим результатам, возможно констатировать «идиопатическую» диарею или недиагностированную искусственную диарею [238]. Поскольку общий прогноз в этой группе, по-видимому, благоприятный [239], дальнейшие исследования в этой группе не оправданы, и им может быть назначено симптоматическое лечение.

После соответствующих исследований у пациентов с персистирующей диареей и при отсутствии патологии по этим результатам, возможно констатировать «идиопатическую» диарею или недиагностированную искусственную диарею [238]. Поскольку общий прогноз в этой группе, по-видимому, благоприятный [239], дальнейшие исследования в этой группе не оправданы, и им может быть назначено симптоматическое лечение.

Диагностика и дифференциальный диагноз при хронической диарее у взрослых

В таблице 3 представлены дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня

ассимиляции пищевых веществ. Несмотря на сходство клинических симптомов мальдигестии

Клинические и лабораторно-инструментальные показатели	Характеристика полостного пищеварения	Характеристика мембранного пищеварения	Характеристика всасывания
Диарея	Может отсутствовать	Связана с пищевой непереносимостью	Систематическая, обильная, чаще водянистая
Полифекалия	+++	+/-	+++
Стеаторея	+++	+/-	+++
Пищевая непереносимость	-	+++	-
Качественные нарушения трофики	+/-	+/-	+++
Остеопороз, боль в костях	-	-	+++
Снижение железа сыворотки крови	-	-	++
Снижение фолиевой кислоты	-	-	++
Снижение витамина B12	-	-	++
Гипохолестеринемия	-	-	+++
Тест с эластазой	+++	-	-
Тест с Д-ксилозой	Норма	Норма	Снижен

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки нарушений уровня ассимиляции пищевых веществ

таблица 3
(продолжение)

Клинические и лабораторно-инструментальные показатели	Характеристика полостного пищеварения	Характеристика мембранного пищеварения	Характеристика всасывания
Водородный тест с лактозой	Норма	Положительный при гиполактазии	Положительный
Гистологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки	Нормальная	Нормальная	Дистрофия или атрофия
Гистохимические исследования ферментов тонкой кишки	Норма	Снижение ферментов	Снижение ферментов

и мальабсорбции, имеются и некоторые отличия. Так, диарея и качественные нарушения трофики чаще наблюдаются при патологии всасывания.

Пищевая непереносимость чаще имеет место при недостаточности мембранного пищеварения

Алгоритм диагностики хронических (персистирующих) диарей:

1. Синдром раздраженного кишечника. Клиническая оценка:

1.1. Установление диагноза хронической диареи, наличия сопутствующей патологии, «тревожных симптомов».

1.1.1. Сбор жалоб и анамнеза – необходимый метод установления диагноза хронической диареи (уровень доказательности-1, Сила рекомендаций- сильная).

При опросе пациента уточняется: количество актов дефекации в течение суток; характер испражнений (консистенция кала, цвет, запах); наличие примесей (кровь, слизь, непереваренные фрагменты пищи) в кале; наличие ложных позывов, чувства неполного опорожнения кишечника; температурной реакции, интоксикации; выявление клинических особенностей у каждого конкретного пациента имеет прямое значение для выбора дальнейшей диагностической и лечебной тактики, принятия решения о госпитализации

1.1.2. Сбор жалоб и анамнеза, проведение физикального обследования на наличие сопутствующей патологии: приема лекарственных препаратов, наличия инфекционных, эндокринных, хирургических заболеваний т.д., осмотр перианальной области, с целью исключения воспаления перианальной области, свищей, пальцевое исследование прямой кишки (уровень доказательности – 1, Сила рекомендаций – сильная).

1.1.3. Скрининговые анализы крови для исключения анемии, целиакии, копрограмма (уровень доказательности-1, Сила рекомендаций- сильная).

Патологические первоначальные скрининговые исследования, такие как высокая скорость оседания эритроцитов, анемия или низкий уровень альбумина, имеют высокую специфичность в отношении наличия органических заболеваний [26]. Наличие дефицита железа является чувствительным показателем энтеропатии тонкой кишки, особенно целиакии [27] но, очевидно, не является специфическим тестом. Базовый скрининг для выявления мальабсорбции должен включать полный анализ крови, мочевины и электролиты, тесты функции печени, витамин B12, фолиевая кислота,

кальций, ферритин, скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок. Тесты функции щитовидной железы также должны быть выполнены на этой стадии определением тиреостимулирующих гормонов, которые следует рассматривать как надежные предикторы диагноза гипертиреоза.

1.1.4. Серологические тесты на целиакию

Серологическая диагностика целиакии у взрослых пациентов с хронической диареей признается доступной и обязательной [43].

Антитела к эндомизию (ЕМА) и тканевой трансглутаминазе (ТТG IgA) обладают комбинированной чувствительностью и специфичностью более 90% при использовании в комбинации в отобранных популяциях с высокой распространенностью целиакии [48, 49]. Однако, когда распространенность целиакии низкая (до 1%), как было обнаружено в скрининговых популяциях, положительная прогностическая ценность этих тестов падает примерно до 80% или менее [48–49].

Чувствительность серологических тестов также падает значительно ниже 90%, в зависимости от гистологической стадии (по Marsh менее 3, атрофия ворсинок) [48–52].

Уровень иммуноглобулина IgA также необходим, так как ЕМА и ТТG основаны на Ig A. При наличии дефицита IgA следует проводить IgG ЕМА или IgG ТТG [53], а если у врача остаются сомнения, то биопсия двенадцатиперстной кишки должна выполняться даже в присутствии отрицательных антител. Антителоотрицательная целиакия составляет 6,4–7% случаев пациентов с глютеновой болезнью [48–53].

1.1.5. Иммунодефицит и инфекции

Иммунодефицитные состояния усложняют диагностику причины диареи. Первым шагом является выявление иммунодефицита. Помимо общих первичных и гематологических причин, клиницисты должны знать, что хроническая диарея является распространенным симптомом у пациентов, недавно диагностированных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [54]. После выявления иммунодефицита следует исключить потенциальную хроническую инфекцию такими патогенами, как криптоспоридия или норовирус.

Хроническая диарея из-за инфекционных возбудителей протекает атипично для иммуноком-

петентного пациента. Протозойные инфекции, такие как лямблиоз и амебиаз, чаще всего приводят к хронизации инфекции. Исследование трех свежих испражнений на наличие яйцеклеток, кист и паразитов остается основой диагностики и имеет чувствительность приблизительно 60–90% для обнаружения этих организмов. Если есть сомнения по поводу персистирующей инфекции *Giardia*, то использование ИФА кала (чувствительность 92% и специфичность 98%) в значительной степени заменяет потребность в биопсии кишечника и поиск цист в образце теплого кала [55–58]. У этой категории пациентов эффективен короткий курс лечения метронидазолом или тинидазолом [58]. Серологическое тестирование (непрямой тест на гемагглютинацию или ИФА) может быть полезным дополнением в случаях амебного абсцесса печени, особенно в эндемичных областях [59].

Исключением является инфекция *Clostridium difficile*, где диарея может сохраняться из-за неэффективности начального лечения или быстрого рецидива, который постоянно встречается у каждого

четвертого пациента в группе плацебо недавних клинических испытаний [60, 61, 62].

Разработка широкого разнообразия подходов к тестированию в Европе привело к рекомендациям для стандартизированного двухэтапного подхода [63]. На первом этапе выявляется присутствие в организме методом иммуноферментного анализа фермента глутаматдегидрогеназы (EIA), амплификацией нуклеиновых кислот или ПЦР. Второй этап направлен на выявление активного *C. Difficile* с продукцией токсина EIA. Такая комбинация чувствительного и специфичного теста дает высокие отрицательные и положительные прогностические значения, если тесты совпадают. Там, где это не так, клиническое суждение о вероятности инфекции будет определять необходимость лечения. Выделяется также феномен постинфекционного СРК после инфекции *C. difficile* [64]. Клиницисты должны опасаться необоснованного назначения антимикробной терапии только на основе ПЦР, особенно при отсутствии явных доказательств выработки токсина.

Рекомендации по скрининговым тестам анализов крови и кала (1 этап) [243]

- Мы рекомендуем провести первичный скрининг-анализ крови (общий анализ крови, ферритин, тканевая трансглутаминаза / ЕМА и тест функции щитовидной железы), а также анализ кала на воспаление (фекальный кальпротектин) на этапе первичной помощи (уровень доказательности 3, сила рекомендации) сильный).
- Мы рекомендуем скрининг на целиакию с использованием серологических тестов (тканевая трансглутаминаза или ЕМА), которые имеют высокую чувствительность и специфичность для заболевания (уровень доказательности 1, сила рекомендации сильна).
- Если дефицит IgA, мы рекомендуем использовать IgG ЕМА или IgG TTG (уровень доказательности 2, сила рекомендации сильная).
- ВИЧ-инфекция должна быть исключена у лиц с ослабленным иммунитетом и имеющих хроническую диарею (уровень доказательности 2, сила рекомендации сильна).
- Мы рекомендуем комбинированное тестирование на инфекцию *Clostridium difficile*; подтверждение присутствия в организме с помощью иммуноанализа или ПЦР фермента глутаматдегидрогеназы и определение того, являются ли они продуцирующими токсин (токсичность EIA) (уровень доказательности 2, сила рекомендации сильная).

Итогом данного диагностического этапа после получения не измененных основных анализов крови и скрининга стула может явиться диагноз – Синдром раздраженного кишечника (уровень доказательности 2. Сила рекомендаций – сильная)

2. Рак или воспаление:

- 2.1. Тотальная колоноскопия с илеоскопией для исключения рака кишечника, воспалительных эрозивных и язвенных изменений кишечника при диарее и ректальном кровотечении (степень доказательности 1, сила рекомендаций сильная) [240].
- 2.2. Фекальный иммунохимический тест (FIT) (тест исключения, при отсутствии видимой крови в стуле) (степень доказательности 1, Сила рекомендаций – слабая).

Обнаружение избытка крови в фекалиях использовалось в течение многих лет в диагностике колоректального рака. Более новый метод FIT для определения фекального гемоглобина, который использует иммунохимический метод для определения крови. Текущие европейские рекомендации по скринингу колоректального рака [72] рекомендуют использовать фекальный гемоглобин. Новые исследования показывают, что у пациентов с более низким уровнем поражения ЖКТ, предполагающим наличие колоректального рака, FIT-тестирование

имеет высокую отрицательную прогностическую ценность (0,99) с оптимальным диапазоном от 7 до 10 мкг/г фекалий [73, 74, 75]

- 2.3. Фекальный кальпротектин (для исключения воспаления толстой кишки у лиц с симптомами СРК и в возрасте до 40 лет (степень доказательности 1, Сила рекомендаций – сильная)

Недавно было показано, что воспалительный маркер фекального кальпротектина имеет значение и является предметом диагностического руководства NICE (DG11) [66]. Кальпротектин выделяется при воспалительных процессах, вызванных дегрануляцией нейтрофильных гранулоцитов. Когда воспаление находится в кишечном тракте, кальпротектин высвобождается в просвет кишечника и является достаточно стабильным для измерения в фекалиях. NICE рекомендует использовать фекальный кальпротектин в качестве опции при дифференциальной диагностике СРК и ВЗК у взрослых с недавно появившимися симптомами поражения

нижних отделов ЖКТ, при которых рак не подозревается. NICE рекомендует обычно значение 50 мкг/г в качестве уровня принятия решения, выше которого ВЗК является более вероятным, хотя другие причины повышения уровня кальпротектина включают колоректальный рак, инфекционный гастроэнтерит и воздействие нестероидных противовоспалительных препаратов [69, 254].

Есть некоторые доказательства того, что уровни кальпротектина > 250 мкг/г фекалий указывают на активное воспаление, довольно хорошо коррелирующее с эндоскопическим воспалением [67, 70].

Проблема неопределяемых уровней все еще остается неясной, хотя одно исследование, которое рассматривало 12-месячный результат неопределяемых уровней кальпротектина (50–249 мкг / г фекалий), отметило 8% вероятности развития ВЗК по сравнению с 1% с уровнями <50 мкг/г фекалий [71].

2.4. Эндоскопическая и гистологическая оценка

2.4.1. Колоноскопия

Нарушение стула в виде диареи считается поздним показанием для выявления злокачественной неоплазии. Почти у половины пациентов с диареей была выявлена неоплазия с локализацией в области селезеночного изгиба, что указывает на необходимость полной колоноскопии, а не гибкой сигмоидоскопии у этих пациентов [78, 79]. Колоноскопия также имеет диагностическую значимость для других состояний в диапазоне от 7% до 31%, причем наиболее часто встречаются ВЗК и микроскопический колит. Следовательно, необходимы как правосторонняя, так и левосторонняя биопсия толстой кишки [80–83].

Рутинная илеоскопия еще больше увеличивает ценность колоноскопии. Это привело к положительному диагнозу у 18% пациентов без ВИЧ, которые жаловались на диарею [84].

У пациентов, у которых есть подозрение на ВЗК, ценность илеоскопии и биопсии еще более повышена: у 36% пациентов с нормальной колоноскопией и диареей было поражение терминального отдела подвздошной кишки [85], предполагается, что при хронической диарее неопределенного происхождения колоноскопия и илеоскопия с биопсией приведут к постановке диагноза примерно в 15–20% случаев.

Колоноскопия более чувствительна, чем контрастное рентгенологическое исследование с барием (ирригоскопия), а также, учитывая и необходимость получения гистологии для исключения колита, исследования толстой кишки с контрастированием барием больше не указываются при хронической диарее [86–87].

2.4.2. Гибкая сигмоидоскопия

Ректороманоскопия (жесткая сигмоидоскопия) уже давно используется в амбулаторных условиях для быстрой оценки прямой кишки и стула. Это является приемлемым обследованием у тех молодых пациентов, у которых по клиническим признакам имеется функциональное расстройство кишечника. Некоторые авторы приходят к выводу, что в этой возрастной группе большинство патологий встречается в дистальной части толстой кишки и, следо-

вательно, доступно для диагностики с помощью гибкого сигмоидоскопа. В одном исследовании, которое изучало распространенность и анатомическое распределение патологии толстой кишки у пациентов с хронической диареей, не связанной с ВИЧ, у 15% пациентов была патология толстой кишки [88].

Около 99% этих диагнозов можно было установить по результатам биопсий дистального отдела толстой кишки с помощью гибкого сигмоидоскопа, причем первичными диагнозами являлись микроскопический колит, болезнь Крона и язвенный колит. Другие источники указывают на необходимость полной колоноскопии при хронической диарее с неопределенной этиологией [57–62].

2.4.3. Эзофагогастродуоденоскопия

Значимость эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта для установления причины диареи будет зависеть от когорты пациентов, которых исследуют и той цели, которая ставится перед ЭГДС (взятие биопсии из тонкой кишки при целиакии или для выявления внекишечных локализаций при Болезни Крона)

2.4.4. Визуализация тонкой кишки и визуализация при воспалении

2.4.4.1. Визуализация тонкой кишки на предмет патологии (например, воспалительное заболевание кишечника)

Исследования тонкой кишки с применением бария имеют низкую чувствительность и специфичность в выявлении аномалий тонкой кишки [89].

Ультрасонография может быть использована для оценки кишечника, и ее преимущества включают неинвазивность и доступность. Показано, что ультрасонография обладает высокой чувствительностью при обнаружении патологии терминального отдела подвздошной кишки, но его точность при поражении близлежащих отделов к терминальному отделу подвздошной кишки, ниже по сравнению с КТ и МРТ [90, 91, 92].

Существенными недостатками ультрасонографии являются сложность просмотра желудочно-кишечного тракта во всей его полноте и высокая зависимость от опыта исполнителя (оператор-зависимая методика) [93, 94, 95].

Методы поперечного сечения, такие как КТ и МРТ, стали предпочтительными тестами визуализации для оценки тонкой кишки. Специализированные методы визуализации тонкой кишки, такие как КТ и МР-энтерография и энтероклизис (с интубацией кишки), стали предпочтительными, поскольку сравнительные исследования показали их превосходство по сравнению с ультрасонографией [93, 94, 95].

Недавние подтвержденные исследования сообщили о высокой точности МР-энтерографического исследования аномалий тонкой кишки по сравнению с хирургическими данными [98].

В нескольких сравнительных исследованиях сообщается, что МРТ обладает более высокой чувствительностью, чем КТ, при выявлении заболеваний тонкой кишки и новообразований [101, 103, 105].

Текущий доказательный анализ показывает, что КТ или МРТ (в зависимости от доступности) должны быть предпочтительным начальным тестом для диагностики аномалий тонкого кишечника у пациентов с хронической диареей. МРТ является предпочтительным вариантом, поскольку он не влечет за собой облучение в высоких дозах по сравнению с компьютерной томографией [105].

2.4.4.2. Видео капсульная эндоскопия

Капсульная эндоскопия играет роль либо средства для выявления аномалий тонкой кишки, либо для дальнейшей оценки тонкой кишки после негативного рентгенологического (МР или КТ) исследования. Тем не менее, в некоторых центрах это можно рассматривать как исследование тонкой кишки первой линии из-за его неинвазивного характера (переносимость и приемлемость для пациента), а также из-за повышенной диагностической ценности при сравнении с помощью мета-анализа и систематического обзора относительно других малых исследований кишечника [106].

При рассмотрении целиакии капсульная эндоскопия не рекомендуется, и пациентам следует рекомендовать сделать биопсию двенадцатиперстной кишки, чтобы получить гистологический результат. Для пациентов, которые не могут или не хотят проходить гастроскопию, капсульная эндоскопия тонкой кишки может помочь выявить атрофию ворсинок при наличии целиакии.

Рекомендации по выбору диагностических методов при хронической диарее (2 этап)

- Мы рекомендуем использовать фекальный кальпротектин у молодых пациентов (в возрасте до 40 лет) с хронической диареей, у которых подозрение на воспаление, а не на рак (степень доказательности уровень 1, сила рекомендации сильная).
- Рекомендуется интерпретировать уровень фекального кальпротектина до 50 мкг/г как отличительный признак функционального расстройства кишечника от органического / воспалительного заболевания кишечника (уровень доказательности 1, сила рекомендации сильная).
- У пациентов с типичными симптомами функционального заболевания кишечника, без отклонений при физикальном обследовании и нормальном результате скринингового анализа крови и анализа кала (кальпротектин) может быть поставлен положительный диагноз СРК (уровень доказательности 2, сила рекомендации сильная).
- Для пациентов с симптомами, подозрительными на рак толстой кишки (без ректального кровотечения), мы предлагаем фекальное иммунологическое тестирование как исключающий тест, чтобы определить необходимость направления или срочность исследований в первичной или вторичной помощи; (Уровень доказательности 2 уровня, сила рекомендации слабая)
- У пациентов с хронической диареей мы рекомендуем колоноскопию (с илеоскопией) и биопсию в качестве предпочтительного исследования нижней кишки (уровень доказательности 1, сила рекомендации сильная).
- У более молодых пациентов (до 40 лет) с нормальным фекальным кальпротектином и с подозрением на функциональное расстройство кишечника, мы рекомендуем гибкую сигмоидоскопию с биопсией (уровень доказательности 3, сила рекомендации сильная).
- Мы рекомендуем либо МР-энтерографию, либо видео-капсульную эндоскопию (VCE) (в зависимости от локальной доступности), а не КТ в качестве исследования первой линии для диагностики воспаления в тонкой кишке (уровень доказательности 1, сила рекомендации сильная).
- Мы не рекомендуем капсульную эндоскопию для диагностики целиакии из-за недостаточности доказательств (уровень доказательности 5 уровня, сила рекомендации сильная).
- Ультрасонография тонкой кишки, хотя и привлекательна из-за ее неинвазивного характера и отсутствия радиационного облучения, играет ограниченную диагностическую роль, поэтому ее нельзя рекомендовать регулярно (если не доступны другие методы) (уровень доказательности 4, сила рекомендации сильная)
- Энтероскопия имеет ограниченную диагностическую ценность для хронической диареи, и мы рекомендуем ее в основном для целенаправленного изучения поражения тонкой кишки (уровень доказательности 4, сила рекомендации сильная).

3. Повторная клиническая оценка

- 3.1. Если симптомы диареи сохраняются, несмотря на первичное обследование и лечение,

2.4.4.3. Энтероскопия

Энтероскопия тонкой кишки была оценена как дополнительное исследование к ультрасонографии и капсульной эндоскопии, либо как средство для выявления аномалий тонкой кишки, либо для дальнейшей оценки тонкой кишки после негативного рентгенологического исследования [107].

Ключевой особенностью энтероскопических исследований при оценке воспаления или неясного кровотечения является неизменно высокий уровень доказательства ложных отрицательных результатов предшествующей ЭГДС и колоноскопии, подчеркивая необходимость обеспечения адекватной визуализации и биопсии двенадцатиперстной кишки и подвздошной кишки. Энтероскопия может иметь определенную ценность для получения биоптатов тощей кишки при определении редких причин диареи, например, циклоспориоза, стронгилоидоза, диареи, вызванной спру, или с мальабсорбцией /повышенным уровнем IgA TTG и результатами диагностически не значимой биопсии двенадцатиперстной кишки [108].

Аппаратная энтероскопия (двойной баллон, одиночный баллон или спираль) дополняет капсульную эндоскопию и должна быть в резерве для уточнения характера поражения (и получения гистологии) или терапевтического вмешательства, когда аномалии выявляются с помощью визуализации тонкой кишки или капсульной эндоскопии [106].

- рекомендуется направление на дальнейшие исследования (уровень доказательности 5, Сила рекомендаций- сильная)
- 3.2. Анализы крови и стула для исключения синдрома мальабсорбции (исследование осмолярности кала, концентрации натрия и хлора, углеводы кала и оценка кишечной проницаемости, концентрация альфа-1-антитрипсина), кишечная потеря белка (позволяет проводить мониторинг состояния слизистых оболочек кишечника при хронических воспалительных заболеваниях и оценивать эффективность терапии по интенсивности потери белка) [3], кишечной инфекции (особенно у иммунокомпрометированных или пожилых людей) (уровень доказательности 2, Сила рекомендаций сильная)
 - 3.3. У лиц с функциональным расстройством кишечника или СРК- диареей для исключения или подтверждения хологенной диареи показано определение сывороточного предшественника желчных кислот 7 α -гидрокси-4-холестен-3он [116] (в зависимости от доступности теста) (степень доказательности 1, сила рекомендации сильная)
 - 3.4. Колоноскопия с биопсией восходящей и нисходящей ободочной кишки (не прямой кишки) для исключения микроскопического колита [136] и если тест с предшественником желчных кислот 7 α -гидрокси-4-холестен-3он не доступен (степень доказательности уровень 1, Сила рекомендаций сильная)
 - 3.5. Водородный дыхательный тест или диета с исключением из рациона лактозы/углеводов при подозрении на малдигестию лактозы [160, 161] (уровень доказательности 3, Сила рекомендации слабая)
 - 3.6. Пассаж бария по тонкому кишечнику для оценки состояния тонкой кишки не рекомендуется в связи с низкой чувствительностью и специфичностью метода (уровень доказательности 5, Сила рекомендаций сильная)
 - 3.7. Для диагностики прогрессирующего заболевания поджелудочной железы со значительными морфологическими изменениями, КТ-сканирование стало исходным выбором для выбора, учитывая низкую чувствительность ультрасонографии в этой ситуации (приблизительно 60%) [184, 185] и при оценке злокачественной опухоли поджелудочной железы)

Рекомендации по выбору диагностических методов при хронической диарее (3 этап)

1. Мы рекомендуем тестирование кала на эластазу в качестве предпочтительного неинвазивного теста на функцию поджелудочной железы (уровень доказательности 1 уровень, сила рекомендации сильная).
2. МРТ (с протоколом MRCP) является методом исследования выбора для диагностики хронического панкреатита. Если недоступно, КТ будет следующим методом выбора (уровень доказательности 2 уровня, сила рекомендации сильная).
3. В случаях, когда есть серьезные подозрения на недостаточность поджелудочной железы, но первоначальные скрининговые тесты являются отрицательными, мы предлагаем дальнейшую визуализацию с помощью эндосонографии (EUS) или МРХП (MRCP) с секретинном (если имеется) (уровень доказательности 3, сила рекомендации слабая).
4. Мы предлагаем культивирование аспириатов тонкой кишки, так как это наиболее чувствительный тест для диагностики избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБР), но методы плохо стандартизированы, и положительные результаты могут не отражать клинически значимый СИБР (уровень доказательности 2, сила рекомендации слабая).
5. При отсутствии оптимального теста для подтверждения наличия избыточного бактериального роста и у пациентов с высокой вероятностью СИБР мы рекомендуем эмпирическое назначение антибиотиков (уровень доказательности 3, сила рекомендации сильная).

4 этап

4.1. Хирургические причины диареи или структурные нарушения

1. Аноректальная манометрия и эндоанальное УЗИ (при условии исключения другой локальной патологии и исчерпаны консервативные меры) (степень доказательности –3, Сила рекомендации сильная)
2. МРТ или КТ с контрастированием для исследования свищей (степень доказательности- 3, Сила рекомендации сильная)

4.2. Пострадиационная диарея

становится все более распространенным явлением, учитывая, что за последние три десятилетия число выживших больных раком увеличилось втрое. Многие из причин хронической диареи, обсуждаемой в других разделах данного руководства, часто встречаются у людей, которые лечились от ЖКТ и других

видов рака (например, диарея желчных кислот, недостаточность поджелудочной железы). В настоящее время доступны конкретные рекомендации относительно того, как исследовать таких пациентов, особенно в отношении поздних эффектов лучевой терапии [166].

4.3. Диарея как следствие быстрого кишечного транзита

Многие состояния, связанные с диареей, были отнесены к нарушениям моторики кишечника и увеличением времени прохождения кишечника. К ним относятся послеоперационные состояния (например, ваготомиа), эндокринные состояния (например, гипертиреоз), диарея желчных кислот, вегетативная невропатия (например, диабет) и, чаще всего, первичная функциональная диарея. Оценка вклада нарушенной моторики и транзита в диарейные заболевания затруднена тем фактом, что:

- a. многие из этих состояний имеют многофакторную этиологию;
- b. доступные тесты имеют ограниченную способность идентифицировать причину симптомов;
- c. широкий индивидуальный разброс в нормальных значениях исключает окончательный диагноз во всех случаях, кроме самых тяжелых.

Детальные измерения подвижности могут быть получены с помощью манометрии тонкого кишечника или толстой кишки, в идеале с технологией высокого разрешения, которая четко визуализирует пропульсивные и ретроградные сокращения, которые способствуют и препятствуют транзиту [167].

Измерения давления являются ненормальными при наличии обструкции и грубой нервно-мышечной дисфункции, но результаты у пациентов

с тяжелыми симптомами плохо коррелируют с патологией при биопсии тонкой кишки [168].

У пациентов с хронической диареей и СРК результаты почти всегда нормальные, и такие инвазивные методы плохо переносятся [169, 170].

Только пациенты, которые остаются без диагноза после традиционного исследования и неудачной медикаментозной терапии, должны быть рассмотрены в качестве претендентов для проведения манометрии [171].

В будущем неинвазивная МРТ может сыграть роль в диагностике диарейных состояний. Недавние исследования показали, что этот метод может обеспечить измерения как моторики, так и транзита, и может выявить специфические отклонения у пациентов с СРК с преобладанием диареи [172].

5. Редкие причины хронической диареи

Поиск гормонально активных опухолей показан только тогда, когда исключены другие причины диареи (в силу редкости патологии) (степень доказательности 4, Сила рекомендации сильная)

Подтверждение диагноза в каждом случае требует констатации повышенной концентрации гормонов в сыворотке крови. Секретирующая VIP опухоль может рассматриваться в контексте больших объемов секреторной диареи (> 1 л / день), дегидратации и гипокалиемии. Нормальные значения для циркулирующего VIP составляют менее 170 пг/мл, в то время как средние концентрации VIP в сыворотке у пациентов с функционирующими опухолями находятся в диапазоне от 675 до 965 пг/мл [232].

Поскольку уровни гормонов в сыворотке вариабельны, анализ должен быть выполнен во время эпизода диареи. Уровни гастрина в сыворотке у пациентов с гастриномами значительно выше нормальных значений (150 пг / мл), в среднем составляют приблизительно 1000 пг / мл. Тем не менее,

сопоставимые значения могут быть обнаружены у пациентов с пернициозной анемией, другими типами атрофического гастрита или терапией, подавляющей продукцию соляной кислоты желудка [233]. Повышенные уровни, хотя и не в той же степени, также встречаются при других состояниях, таких как сахарный диабет, почечная недостаточность и ревматоидный артрит.

Повышенная суточная продукция мочевой 5-гидроксииндолуксусной кислоты (выше контрольных значений) обладает высокой чувствительностью и специфичностью (88%) [236] для этого состояния и коррелирует с объемом опухоли, секрецией биологически активного продукта и, часто, с выраженностью симптомов [237].

Тем не менее, следует отметить, что эти изменения должны быть сопряжены с соблюдением пациентом диетических ограничений, и забор анализа должен сопровождаться 3-дневным соблюдением диеты с ограничением пищи, богатой серотонином (такой, к примеру, как бананы) [235].

Рекомендации по выбору диагностических методов при хронической диарее (4 этап)

- Опухоли, секретирующие гормоны, при отсутствии других данных являются редкой причиной диареи, и мы рекомендуем проводить тестирование только в том случае, если не были найдены все другие причины (уровень доказательности 4, сила рекомендации сильная).
- Подтверждение искусственной диареи может быть затруднительно, но, если есть подозрения, мы рекомендуем провести анализ кала на злоупотребление слабительными (Уровень доказательности 5, Сила рекомендации слабая).

Основные группы препаратов, используемые при лечении заболеваний, протекающих с диарейным синдромом

К числу таких препаратов относится большой перечень лекарственных средств с разным механизмом действия [244]: препараты, замедляющие моторику, энтеросорбенты; вяжущие и обволакивающие средства; антибиотики и кишечные антисептики; противовоспалительные препараты; пре-, про-, син- и эубиотики; ферментные препараты; регидранты; препараты для коррекции солевого и электролитного обмена; препараты для энтерального и парентерального питания; противоглистные препараты; 5-аминосалицилаты; глюкокортикостероиды; иммуносупрессоры; моноклональные антитела; генно-инженерные биологические препараты

Энтеросорбенты (от греч enteron – кишка, лат. sorbens- поглощающий) – вещества различной структуры, связывающие экзо-и эндогенные вещества, надмолекулярные структуры и клетки в желудочно-кишечном тракте путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования (полисорб, смекта, энтеросгель)

Вяжущие средства (от лат. *adstringentia* – вязкий)- это группа химических соединений, которые при взаимодействии с белками клеток, тканей, тканевых жидкостей, ферментов образуют на поверхности плотные альбуминаты (черники плоды, черемухи плоды, подорожника большого сок, викалин, викаир);

Антибактериальные препараты – это химические вещества, обладающие способностью избирательно подавлять рост (размножение) или вызывать разрушение (лизис) микробных клеток (бактерий). Механизмом действия противовоспалительных препаратов является способность ингибировать ЦОГ – фермент, катализирующий превращение свободных полиненасыщенных жирных кислот (например, арахидоновой) в простагландины (ПГ), а также другие эйкозаноиды – тромбоксаны (ТрА2) и простаглицлин (ПГ-12).

Доказано, что простагландины имеют разностороннюю биологическую активность:

- а) являются медиаторами воспалительной реакции: они накапливаются в очаге воспаления и вызывают локальное расширение сосудов, отёк, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E2 и ПГ-12);
- б) сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог чувствительности;
- в) повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и др.), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом ПГ-E2);
- г) играют важную физиологическую роль в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (увеличение секреции слизи и щелочи; сохранение целостности эндотелиальных клеток внутри микрососудов слизистой оболочки, способствующее поддержанию кровотока в слизистой; сохранение целостности гранулоцитов и, таким образом, сохранение структурной целостности слизистой оболочки);
- д) влияют на функцию почек: вызывают вазодилатацию, поддерживают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, повышают высвобождение ренина, выделение натрия и воды, участвуют в гомеостазе калия.

Препарат рифаксимин (4-дезоксиметилпиридо [1, 2, -1, 2] имидазо-[5, 4-с] рифамицин SV) является продуктом экспериментального синтеза, созданным на основе предшественника, рифамицина, с целью достижения низкой всасываемости в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при сохранении хорошей антибактериальной активности. Как экспериментальная, так и клиническая фармакология ясно показали, что это вещество является антибиотиком несистемного действия с широким спектром антибактериального действия, включающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные

микроорганизмы. Будучи практически не всасываемым, его доступность через ЖКТ достаточно высокая с концентрациями препарата в просвете кишечника и в фекалиях, которые значительно превышают показатели минимальной подавляющей концентрации против широкого ряда патогенов, наблюдавшихся *in vitro*. Поэтому ЖКТ является первичной целью терапевтического воздействия, а желудочно-кишечные инфекции – главным показанием.

В связи с этим данный антибиотик вне кишечника присутствует в малом количестве, что сводит к минимуму риск развития резистентности у микробов и появления негативных явлений.

Из числа других невсасывающихся кишечных антисептиков можно обозначить: фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, фуразолидон, энтерофурил), ванкомицин, метронидазол

Пробиотики преодолевают «кислый барьер», не разрушаются антибиотиками, обладают прямым и антагонистическим действием против многих условно патогенных микроорганизмов и повышают местный иммунитет. Пробиотики – биологические активные добавки, обеспечивающие рост нормальной микрофлоры (конкуренция связывания рецепторов адгезии), стимуляция продуктов, витаминов и других стимулирующих факторов. Стимуляция эффективности макроорганизма, обладают антиканцерогенным действием, редукция *Hp*-инфекции [259].

Пребиотики не подвергаются гидролизу пищеварительными ферментами человека адсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта. Хорошо известными препаратами из этой группы являются препараты лактулозы и лекарственные средства, представляющие собой концентрат продуктов метаболизма сахаролитических и протеолитических представителей микрофлоры, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры и поддерживающих физиологические способности слизистой оболочки кишечника.

Регидранты стимулируют процессы всасывания электролитов и воды в кишечнике, способствует снижению концентрации циклических нуклеотидов в эритроцитах и в определенной степени придает растворам бактериостатические свойства (регидрон, гастролит, гидровит, гидровит форте, средства для парентеральной регидратации – солевые растворы: ацесоль, хласоль, трисоль, дисоль, лакто соль)

Ферментные препараты – это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процесса пищеварения. Нарушения процесса пищеварения различной степени выраженности встречаются практически при всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Препараты для коррекции солевого и электролитного баланса

Ионы натрия и хлора являются важнейшими неорганическими компонентами внеклеточной жидкости, поддерживающими соответствующее осмотическое давление плазмы и внеклеточной жидкости. 80% натрия расположено вне сосуди-

стого русла, и только 20% остается в сосудистом русле. Следовательно, в/в введенный в составе солевых растворов натрий вскоре окажется в интерстициальном пространстве, т.е. за пределами сосудистой системы. Поэтому волемическое дей-

ствии солевых растворов недостаточно высокое, хотя они до сих пор являются одними их наиболее часто употребляемых средств для срочного восполнения ОЦК.

Кристаллоидные (натрийсодержащие) растворы необходимо рассматривать как инфузионные

Препараты для энтерального и парентерального питания

Механизм всасывания аминокислот в кишечнике: L – аминокислота поступает в энтероцит с импортом ионов Na. Далее специфическая транслоказа переносит аминокислоту через мембрану в кровь. Обмен ионов натрия между клетками осуществляется путём первично – активного транспорта с помощью Na/K – АТФ-азы.

Одна из специфических транспортных систем для некоторых нейтральных аминокислот функционирует в кишечнике, почках и, по-видимому, мозге. Эта система – γ – глутамильный цикл. В ней участвует 6 ферментов, один из которых находится в клеточной мембране, остальные – в цитозоле. Ключевая роль в транспорте аминокислот принадлежит ферменту γ глутамилтрансферазе – гликопротеин, катализирует перенос γ – глутамильной группы от глутатиона на транспортируемую аминокислоту и последующий перенос комплекса в клетку. Аминокислота, связанная с γ – глутамильным остатком, оказывается внутри клетки. Происходит отщепление γ – глутамильного остатка под действием фермента γ – глута-

средства для увеличения объема интерстициального пространства, а не объема циркулирующей крови (изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, дисоль, трисоль, хласоль, лактозол, раствор трисамин, раствор гидрокарбоната натрия).

милциклотрансферазы. Дипептид цистеинглицин расщепляется под действием пептидазы на 2 аминокислоты – цистеин и глицин. В результате – перенос одной молекулы аминокислоты в клетку (внутриклеточную структуру). Следующие три реакции обеспечивают регенерацию глутатиона, благодаря чему цикл повторяется многократно. Для транспорта в клетку одной аминокислоты с участием γ – глутамильного цикла затрачивается 3 молекулы АТФ.

Для энтерального питания препаратами выбора являются полимерные смеси: подразделяются на сухие (Берламин Модуляр, Нутризон, Нутрикомп Стандарт и др.), жидкие смеси, готовые к употреблению (Берламин Модуляр, Нутризон Стандарт, Нутризон Энергия, Нутрикомп Ликвид)

Для парентерального питания препаратами выбора являются аминокислотные смеси: аминофузин и стерамин-С. альвезин, фриамин, мориамин, жировые эмульсии (липофундин) под контролем реологии крови, плазмозамещающее средство (альбумин человека 10%, 20%).

Средство для регидратации и дезинтоксикации (глюкоза 10% и 20%).

Противоглистные препараты

Действующее вещество принимают в форме таблеток. Через желудочно-кишечный тракт оно попадает во все ткани организма и негативно воздействует на паразитов. Препарат изменяет течение биохимических процессов, нарушает углеводный обмен глистов, не позволяет усваивать глюкозу, блокирует передвижение компонентов клетки, что вызывает паралич мышц паразитов и гибель. Альбендазол выводится из организма через кишечник, почки, желчный пузырь.

Механизм действия альбендазола характерен для препаратов из группы бензимидазолов. Бензимидазолы действуют на гельминтов за счет снижения потребления гликогена в кишечнике паразита или путем ингибирования активности фумарат редуктазы. На активность гельминтов оказывает влияние продолжительность действия. Поэтому многократные дозы препаратов более эффективны, чем однократная доза. В основе овоцидного действия альбендазола лежит механизм ингибирования микротубулярной активности, а антигельминтная эффективность связана с ингибированием фумарат редуктазы и нарушением обмена веществ гельминтов. Альбендазол оказывает антигельминтный эффект путем воздействия на энергетический метаболизм гельминтов. Активность альбендазола обусловлена, в основном, ингибированием фумаратредуктазы нематод и, по-видимому, цестод. Относительно механизма действия препарата на трематод данных пока нет. Альбендазол, как и другие бензимидазолы, действует на тубулин, снижая абсорбцию и транс-

порт глюкозы. Альбендазол также ингибирует процесс митоза, нарушая полимеризацию тубулина в микротубулах. Примеры препаратов с противоглистным эффектом (макмирор, тинидазол, немозол, албендазол, орнидазол, секнидазол)

На сегодняшний день можно с уверенностью утверждать, что многообразие причин, которые могут запустить механизмы субклинического воспаления: стресс, и повышения проницаемости слизисто-эпителиального барьера, заставляет нас решать проблему функциональных нарушений именно на уровне слизистой оболочки ЖКТ, и рассматривать противовоспалительную терапию, и терапию, направленную на восстановление эпителиального барьера, как базисный патогенетический подход, разумеется, не исключающий усилий по ослаблению, или уменьшению действия факторов агрессии в качестве комплексных мер по облегчению состояния пациента.

Ребагит является индуктором синтеза собственных простагландинов E2 и I2

Простагландин E2 умеренно расслабляет гладкую мускулатуру ЖКТ, улучшает кровоснабжение ЖКТ, снижает секрецию соляной кислоты, повышает секрецию слизи, бикарбонатов желудка

****Простагландин I2** ингибирует секрецию HCL, стимулированную пищей, гистамином, гастрином, увеличивает секрецию слизи.

Ребагит также представляет дополнительную защиту микроциркуляции слизистой оболочки [260, 261, 262]

Препараты 5-аминосалицилаты

Противовоспалительное действие связывают с ингибированием липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и, соответственно, с торможением синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, эффективным торможением образования цитокинов в слизистой оболочке кишечника, а также с его антиоксидантными свойствами.

плохо абсорбируется в кишечнике (не более 10%). Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием 60–80% сульфацида и 25% 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Связывание с белками плазмы составляет для сульфасалазина – 99%, для сульфацида – 50%, для 5-АСК – 43%. В печени сульфацид биотрансформируется в основном путем гидроксирования с образованием неактивных метаболитов, 5-АСК – путем ацилирования. С калом выводится 5% сульфацида и 67% 5-АСК; 75–91% всосавшегося сульфасалазина выводится почками в течение 3 дней

Сульфасалазин на сегодняшний день имеет ограниченное применение в терапии язвенного колита в связи с особенностями фармакодинамики и побочными эффектами. Сульфасалазин расщепляется кишечной флорой в основном в слепой и ободочной кишке с образованием активных компонентов – 5-аминосалицилата (АСА) и сульфацида, которые, видимо, обуславливают побочные явления – тошноту, токсическое действие на эритроциты и олигоспермию. Использование сульфасалазина для лечения болезни Крона в значительной степени ограничено местом его расщепления (т.е. случаями поражения ободочной кишки)

Месалазин ингибирует синтез ПГ, тормозит хемотаксис, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов, секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами, обладает антиоксидантными свойствами. Относится к таблеткам (кишечнорастворимым), начинают растворяться в тонкой кишке через 110–170 мин, полностью растворяются через 165–225 мин после приема. В илеусе из таблеток высвобождается 15–30% месалазина, в толстой кишке – 60–75%, в кровь попадает лишь 10%. Концентрация в плазме низкая – после приема 250 мг С тах составляет 0,5–1,5 мкг/мл. В слизистой оболочке кишечника и печени образует N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту. Связывание месалазина с белками плазмы около 40%, метаболита – 75–83%. При ректальном введении в суточной моче обнаруживается 10–30% дозы. Т 1/2 месалазина 0,5–1,5 ч, N-ацетил-5-аминосалициловой кислоты – 5–10 ч

Соединение 5-АСК с молекулой-переносчиком обеспечивает высвобождение 100% месалазина в толстой кишке, но при этом возможно нерасщепление молекулярной связи при грубых нарушениях микрофлоры. Оболочка с высвобождением месалазина «по времени» обеспечивает равномерную концентрацию 5-АСК как в тонкой, так и в толстой кишках, но если воспаление локализовано только в толстой кишке, 30–50% действующего вещества инактивируется без клинического эффекта. Оболочка с рН-зависимым высвобождением 5-АСК обеспечивает высвобождение 100% месалазина при

достижении определенных значений рН (>6 – начиная с терминальных отделов тонкой кишки или >7 – начиная с правых отделов толстой кишки). Однако в ряде случаев при закислении внутрикишечной среды может не происходить растворение оболочки

Пероральные лекарственные формы месалазина (таблетки, гранулы) применяются наиболее часто. Месалазин легко всасывается и уже в слизистой оболочке начинает превращаться в неактивную N-ацетил-5-аминосалициловую кислоту (Ац-5-АСК). Поэтому к оболочке (покрытию) пероральных лекарственных форм, содержащих месалазин, предъявляются определенные фармакокинетические требования. Поскольку наиболее важными местами приложения препарата являются терминальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка, именно в этих отделах кишечника оболочка должна обеспечивать максимальное высвобождение месалазина. На сегодняшний день имеются два основных вида таблеток месалазина, каждому из которых соответствуют зарегистрированные в нашей стране патентованные лекарственные средства:

- таблетки с покрытием из эудрагита L (Салофальк): высвобождение месалазина наступает при рН > 6 и происходит постепенно во время пассажа по кишечнику, при этом 25–30% высвобождается в терминальном отделе подвздошной кишки, а 70–75% – в толстой кишке;
- таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этил целлюлозы (Пентаса): высвобождение месалазина не зависит от рН.

Давая сравнительную характеристику различным видам таблеток месалазина, следует отметить, что таблетки, содержащие микросферы с покрытием из этилцеллюлозы (например, Пентаса), начинают высвобождать месалазин из микросфер путем диффузии уже в желудке (при значениях рН, равных 1), и к моменту поступления препарата в терминальный отдел подвздошной кишки из таблеток Пентасы высвобождается уже до 20% принятой дозы месалазина. В подвздошной кишке количество высвобожденного месалазина составляет уже 30–40%, при этом 70–80% из этого количества (то есть 20–33% от общей принятой дозы препарата) составляет неактивная Ац-5-АСК.

Общий уровень суточного выделения 5-АСК и Ац-5-АСК (с мочой и калом) при приеме Пентасы составляет только 74% (при 98%-м уровне выделения при приеме таблеток Салофалька), то есть до 25% 5-АСК остается в микросферах и в конечном итоге не освобождается из лекарственной формы. Биодоступность 5-АСК в толстой кишке у препаратов с покрытием из эудрагита L также существенно превышает таковую у препаратов с покрытием из этилцеллюлозы (71–78% по сравнению с 45–55%). Оценивая другие значимые фармакокинетические показатели, такие как скорость высвобождения 5-АСК в кишечнике, максимальная внутрипросветная концентрация 5-АСК и средняя концентрация 5-АСК в биоптатах, прямо коррелирующие с заживлением слизистой оболочки кишечника – эндоскопической и гистологической ремиссией у пациентов с ВЗК также можно обратить

внимание на более низкие значения указанных параметров у препаратов с покрытием из этилцеллюлозы. Низкие значения коэффициента 5-АСК/Ац-5-АСК, характерные для препаратов с покрытием из этилцеллюлозы, свидетельствует о высоком уровне инактивации действующего вещества (в ткани – 1,25 по сравнению с 3,36 у препаратов с покрытием из эудрагита L; в плазме – 0,14–0,20 и 0,78 соответственно). Низкой эффективностью препаратов месалазина с покрытием из этилцеллюлозы, как при язвенном колите, так и при болезни Крона, по крайней мере, по двум причинам. Во-первых, – в результате «потери» части препарата за счет высвобождения 5-АСК уже в двенадцатиперстной и тощей кишке (с последующим всасыванием и ацетилированием, то есть инактивацией). Во-вторых, – вследствие неполного высвобождения 5-АСК из микросфер. Препараты месалазина с pH-зависимым высвобождением, с оболочкой из эудрагита S применяются при лечении НЯК и толстокишечной формы болезни Крона. У ряда больных, с закливанием кишечного содержимого, таблетки могут не растворяться. В этом случае следует перейти на препараты месалазина

Глюкокортикостероидные препараты

Обладают противовоспалительными, антиаллергическими, антиэкссудативными и противоотечными свойствами. Механизм действия, обуславливающий эти свойства, основан на уменьшении выделения медиаторов воспаления из тучных клеток, базофилов и макрофагов, перераспределении и подавлении миграции воспалительных клеток, а также на мембраностабилизирующем эффекте. Специфичность механизма действия

Иммуносупрессоры

По механизму действия тиопурины относятся к антиметаболитам. Они нарушают синтез ДНК и РНК в клетках, снижают количество Т-лимфоцитов, продукцию иммуноглобулинов и подавляют клеточно-опосредованные воспалительные процессы. Тиопурины нарушают передачу сигналов, необходимых для активации Т-лимфоцитов, что способствует снижению образования естественных киллеров, цитотоксичных Т-лимфоцитов и редуцированию в целом реакций клеточного иммунитета.

Азатиоприн – препарат, который по химическому строению и биологическому действию близок к меркаптопурину. По сравнению с меркаптопурином иммунодепрессивное действие выражено сильнее, а цитотоксическая активность меньше. Среднее время проявления положительного действия 6-меркаптопурина и азатиоприна составляет от 3 мес и более. Поэтому эти препараты могут использоваться

Моноклональные антитела к ФНО-альфа

Механизм действия основан на нейтрализации ФНО- α , разрушении клеток, продуцирующих ФНО- α , путем связывания с комплементом, а также апоптозе Т-клеток путем воздействия на IgG1-Fc-регион. В механизме действия имеют также значение индукция апоптоза лимфоцитов/моноцитов при связывании с мембранным ФНО- α . Соответственно являются иммуносупрессивными препаратами с механизмом

с покрытием из эудрагита L (Салофальк), с растворением оболочки при pH > 6. При лечении тотальных и левосторонних форм НЯК обязательно следует помимо подобных таблеток месалазина добавлять к лечению ректальные формы 5-АСК (клизмы или свечи), т.к. концентрация месалазина к дистальным отделам толстой кишки значительно падает. Препараты месалазина с pH-зависимым высвобождением, с оболочкой из эудрагита L (Салофальк таблетки) применяются при лечении НЯК, илеоцекальной и толстокишечной формы болезни Крона. При лечении тотальных и левосторонних форм НЯК обязательно следует помимо подобных таблеток Салофалька добавлять к лечению ректальные формы 5-АСК (клизмы или свечи), т.к. концентрация месалазина к дистальным отделам толстой кишки значительно падает.

Ректальные формы месалазина

1. Суппозитории Салофальк 250 и 500 мг. 1.0 г
2. Суппозитории Пентаса 1 г
3. Суспензия ректальная Салофальк (микроклизмы) 2 г/30 мл и 4 г/60 мл
4. Пена ректальная Салофальк дозированная 1 г

связана с индукцией ряда протеинов (например, макрокортина), которые влияют на метаболизм арахидоновой кислоты (ингибируя фосфолипазу А) и предупреждают образование медиаторов воспаления (лейкотриенов и простагландинов).

- **Системные ГКС** (преднизолон, метилпреднизолон)
- **Топические ГКС** (будесонид – буденофальк, кортимент)

в сочетании с кортикостероидами с целью предупреждения рецидивов. 6-меркаптопурин ингибирует синтез и взаимопревращения пуриновых нуклеотидов, что ведет к торможению синтеза ДНК в пролиферирующих клетках во время S-фазы клеточного цикла. Метотрексат относится к метаболитам и антагонистам фолиевой кислоты. Он препятствует синтезу пуриновых нуклеотидов и тимидилата, нарушает синтез ДНК и РНК, тормозит деление и рост клеток, вызывает их гибель. Токсичность метотрексата низкая и проявляется в основном в виде тошноты, спастических болей в брюшной полости и нарушении функции печени. Таким образом, показаниями к назначению иммунодепрессантов и антиметаболитов служат наличие свищей и периаанальных поражений при болезни Крона, зависимость от кортикостероидов, стремление уменьшить дозу и при возможности полностью отменить глюкокортикостероиды.

действия, схожими с азатиоприном. Кроме того, путем ретроградного сигнального воздействия или индукцией определенных регуляторных Т-клеток, приводят к стимуляции секреции противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и TGF-

В таблице приводятся сведения о зарегистрированных в настоящий момент в РФ препаратах для генно-инженерной биологической терапии.

Таблица 8.
Препараты для генно-инженерной биологической терапии (сведения из инструкций к препаратам)

Название	МНН	Показания	Индукционный курс	Поддерживающая доза	Кратность, путь введения
Ремикейд	Инфликсимаб	ЯК, БК	5 мг/кг, 0–2–6 нед	5 мг/кг	8 недель, в/венно капельно
Хумира	Адалimumаб	ЯК, БК	160 мг – 0-я нед 80 мг – 2-я нед 40 мг – 4-я нед	40 мг	2 недели, подкожно
Симзия	Цертолизумаб пэгол	БК	400 мг – 0-я нед, 2-я нед, 4-я нед	400 мг (2 инъекции)	4 недели, подкожно
Симпони	Голimumаб	ЯК	200 мг – 0 нед 100 мг – 2 нед	100 мг	4 недели Подкожно
Энтивио	Ведолизумаб	БК, ЯК	300 мг 0–2–6 недели	300 мг	8 недель, Внутривенно, инфузионно
Яквинус	Тофацитиниб	РА, ЯК с ВКП	Таб 5 мг x 2 раза/ сут	5 мг (10 мг) x 2 раза/сут	Постоянно, ежедневно
Стелара	Устекинумаб	Псориаз, БК с ВКП	45 мг – 0 нед, 45 мг – 4 нед	45 (90) мг	12 недель, подкожно

Показания для госпитализации при диарее [257]:

- Признаки дегидратации
- Изменение ментального статуса
- Лихорадка более 39 град
- Видимая кровь в стуле
- Обильная диарея (частый и большой объем)
- Частая рвота с признаками обезвоживания
- Субоптимальный ответ на оральную регидратационную терапию
- Отсутствие улучшения в течение 48 часов
- Отсутствие мочеиспускания в течение предыдущих 12 часов

Хирургическое лечение: вопрос о необходимости экстренного хирургического лечения встает при угрожающих жизни состояниях, таких как перфорация кишки, кровотечения (при болезни Крона, дивертикулярной болезни толстого кишечника), свищи (при болезни Крона), токсическая дилатация ободочной кишки (при язвенном колите, псевдомембранозном колите, в некоторых случаях при инфекционном колите иной этиологии, реже при болезни Крона), кишечная непроходимость (при болезни Крона). Операцией выбора при перфорации толстой кишки рекомендуется субтотальная резекция ободочной кишки

Реабилитация

Общими мерами профилактики рецидива диареи являются рациональное применение лекарственных препаратов, прежде всего антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов. Также актуальным является профилактическое и восстановительное лечение препаратами, обладающими одновременно свойствами пробиотиков, антагонистов условно-патогенной и патогенной флоры, содержащих *Saccharomyces boulardii*, что может оказаться эффективным в профилактике рецидивов псевдомембранозного колита после прекращения приема метронидазола или ванкомицина, после антибиотикоассоциированной диареи: *Saccharomyces boulardii* (Энтерол) внутрь по 250 мг 2 р/сут. Курс – до 10 дней.

Диспансерное наблюдение больных с язвенным колитом необходимо проводить пожизненно и может быть прервано только при удалении толстой кишки. Цель диспансерного

с формированием илеостомы. При токсической дилатации ободочной кишки операция выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одноствольной илеостомией

Невозможность радикального излечения пациентов с БК нередко приводит к повторным резекциям, увеличивая риск синдрома короткой кишки. Современная тактика направлена на выполнение ограниченных резекций, а при возможности – проведение органосохраняющих вмешательств (стриктуропластика, дилатация стриктур) [245]

К числу плановых показаний к хирургическому вмешательству относят случаи формирования стриктуры желудочно-кишечного тракта, инфильтрат брюшной полости (при болезни Крона), наличие неоплазии (независимо от этиологии), анальные трещины, парапроктит (при аноректальном поражении), а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития.

Лечение больного с диареей считается эффективным в том случае, если уменьшается частота стула, консистенция становится более плотной, исчезают патологические примеси и не возникают новые симптомы.

наблюдения – профилактика колоректального рака, в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже, чем каждые 3 года, у части – периодичность диспансерного наблюдения с проведением колоноскопии может быть иной

С точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК целесообразно регулярно оценивать наличие эндоскопической ремиссии (заживления слизистой оболочки). Для этих целей рекомендуется каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию.

Периодичность и объем диспансерного наблюдения при болезни Крона определяется индивидуально, но большинству рекомендовано [250]:

Каждые 3 месяца исследование уровня С-реактивного белка, фекального кальпротектина

Каждые 3 месяца (а у пациентов, получающих иммуносупрессоры – ежемесячно) выполнять общий анализ крови;

Каждые 6 месяцев выполнять УЗИ кишечника (при доступности экспертного исследования)

Ежегодно выполнять рентгенологическое или МР-исследование кишечника для исключения стриктурирующих и иных осложнений

Ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а также УЗИ ректальным датчиком (при доступности экспертного исследования)

Прогностически неблагоприятными факторами при БК являются курение, дебют заболевания в детском возрасте, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип заболевания и распространенное поражение тонкой кишки.

С пациентом-курильщиком в обязательном порядке должна быть проведена беседа о необходимости прекращения табакокурения

Планирование беременности необходимо в период ремиссии ВЗК. Применение беременными большинства препаратов для лечения ВЗК сопряжено с низким риском неблагоприятного воздействия на плод, за исключением метотрексата, талидомида и асакола. Отмена анти-ФНО или переход на монотерапию возможны лишь у ограниченного числа пациенток с низким риском реактивации болезни Крона. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами, не противопоказанными при беременности, может быть продолжено, если польза для матери превышает потенциальные риски для плода.

Приложение А 1

Состав рабочей группы

ФИО	Ученая степень	Ученое звание	Профессиональная ассоциация
Лазебник Л.Б.	Доктор медицинских наук	профессор	Научное общество гастроэнтерологов России
Голованова Е.В.	Доктор медицинских наук	профессор	Научное общество гастроэнтерологов России
Орешко ЛС	Доктор медицинских наук	профессор	Научное общество гастроэнтерологов России
Левченко С.В.	Кандидат медицинских наук	Доцент	Научное общество гастроэнтерологов России
Сарсенбаева А.С.	Доктор медицинских наук	Доцент	Научное общество гастроэнтерологов России
Тарасова Л.В.	Доктор медицинских наук	Доцент	Научное общество гастроэнтерологов России
Туркина С.В.	Доктор медицинских наук	Доцент	Научное общество гастроэнтерологов России
Хлынова О.В.	Доктор медицинских наук	профессор	Научное общество гастроэнтерологов России
Сагалова О.И.	Доктор медицинских наук	–	Национальное общество инфекционистов
Мирончев О.В.	Кандидат медицинских наук	Доцент	Научное общество гастроэнтерологов России

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Проведение верхней и нижней эндоскопии для исключения органических причин диареи (с морфологической верификацией)	A (высокой силы)	1 (высокий)
Проведение (по показаниям) КТ, МРТ для изучения состояния тонкой кишки, исключения осложнений диареи (токсической дилатации ободочной кишки)	A (высокой силы)	1 (высокий)
Проведение лабораторных исследований кала на копрограмму, цисты лямблий, на токсины <i>Cl. difficile</i> , на кальпротектин фекальный	A (высокой силы)	1 (высокий)
Проведение лабораторных исследований крови на маркеры аутоиммунных заболеваний (антитела к тканевой трансглутаминазе, к эндомиозию IgM, IgG), ASCA, АНЦА	A (высокой силы)	1 (высокий)
Назначение энтеросорбентов, регидратантов, пробиотиков	A (средней силы)	2 (средний)
Направление больного в специализированное гастроэнтерологическое /хирургическое или инфекционное отделение при показаниях для госпитализации	A (высокой силы)	1 (высокий)

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые клинические рекомендации имеют своей целью ознакомить практикующих врачей с современными представлениями об этиологии, патогенезе диареи, дифференциальном диагнозе и диагнозе при хронической диарее у взрослых.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: врачи гастроэнтерологи, врачи терапевты, врачи общей практики (семейные врачи)

В состав группы разработчиков настоящих рекомендаций входят члены Научного общества гастроэнтерологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов. Каждый основной раздел был написан назначенным членом группы разработчиков после всестороннего обзора литературы, включая американские и европейские руководства. Это включало обзор

электронных баз данных (Medline, Pubmed) с использованием ключевых слов таких как «диарея», «хроническая диарея», «синдром раздраженного кишечника», «частота стула», «исследование», «диагностика». Дополнительные термины связаны с конкретными условиями, указанными в тексте (например, целиакия, хологенная диарея, мальабсорбция, синдром избыточного бактериального роста).

Классификация рекомендаций

В соответствии с рекомендациями BSG по разработке руководящих принципов группа разработчиков применила систему оценок (Guyatt G., Oxman AD, Aki EA, et al. Grade guedelines:1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J. Clin. Epidemiol. 2011; 64: 383–94 10/ 1016/j.jclinepi.2010.04.026[PubMed] [Cross Ref] [Google Scholar])

Сила рекомендаций была сильной, умеренной или слабой. В тех случаях, когда рекомендация была единогласной, использовалась «сильная» рекомендация, а в тех случаях, когда решение принималось большинством голосов и рекомендация была умеренной или слабой – «мы предлагаем»

Доказательства, основанные на уровнях 1–5 оценивались согласно Оксфордскому центру доказательной медицины (Oxford University. Centre for evidence-based medicine. Oxford Oxford university, 2009 [Google Scholar])

Для уровня 1А – С – колеблется от систематических обзоров с однородностью, отдельные рандомизированные клинические исследования (РКИ);

Обзор литературы проведен в период с 2002 по 2017 год.

При подготовке настоящих рекомендаций были проведены две очные конференции и несколько телефонных совещаний.

В рекомендациях использована модифицированная система Delphi. Окончательное решение принималось после того, как согласие было достигнуто 70% группы разработчиков.

уровень 2А – С- колеблется от систематических обзоров когортных исследований, низкое качество исследований и результатов исследований; уровень 3А-В – колеблется от систематических обзоров с неоднородностью и отдельный случай-контроль исследования; Уровень 4 – неудовлетворительное качество когорты или серии случаев; уровень 5-мнение экспертов без критической оценки

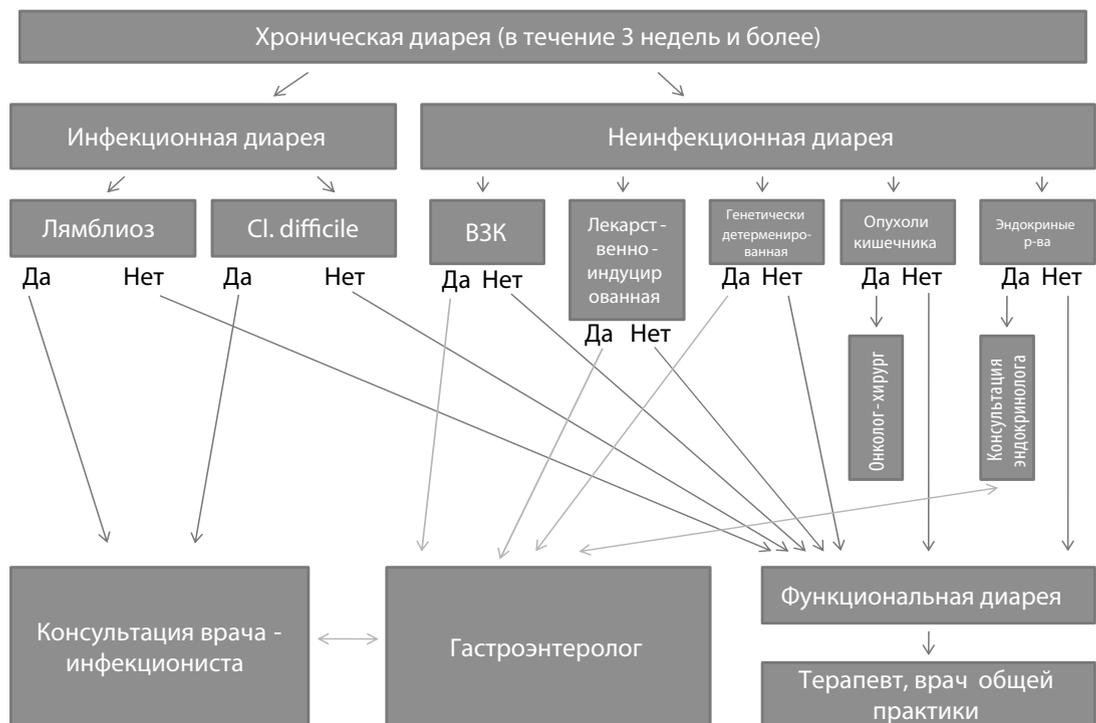
Конкретные РКИ, касающиеся исследования «хронической диареи», отсутствуют. Наша классификация доказательств была основана на уровне доказательств (1–5) и силе нашей рекомендации (сильная умеренная или слабая).

Клинические рекомендации будут подлежать пересмотру каждые 3 года с учетом новых изменений и альтернативных методов исследования.

Цель клинических рекомендаций – разработать оптимальную схему обследования пациентов с хронической диареей, которая позволила бы добиться максимально точного диагноза при минимальном числе и инвазивности исследований.

Приложение Б

Алгоритм действий врача по ведению больного с хронической диареей:



Приложение 1.

Особенности клинических симптомов при наиболее распространенных заболеваниях, сопровождающихся гематохезией [246, 248]

Язвенный колит	Болезнь Крона	Инфекционный колит	Рак толстой кишки	Псевдомембранозный колит
Кровянистая диарея –90–100% Боль в животе при тенезмах Пальпируемые образования – редко Стриктуры, свищи – редко	Боль в животе Кровянистая диарея –50% Пальпируемые образования часто Стриктуры, свищи –часто	В начале стул, обильный, каловый. к концу 1-х суток, чаще на 2–3-й день болезни стул исчезает – кочмочек мутной слизи (гноя) с примесью крови – «ректальный плевок»	Боль во время дефекации, лентовидный стул, кровь и слизь при дефекации	Упорная водянистая диарея с примесью слизи, кровь не характерна, боли одновременно спастического характера, усиливаются при пальпации

Приложение 2.

Особенности эндоскопической картины при наиболее распространенных заболеваниях, сопровождающихся гематохезией [246, 248]

Язвенный колит	Болезнь Крона	Инфекционный колит	Лучевой колит	Псевдомембранозный колит
Проктит – в 100% Непрерывное воспаление Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок или отсутствие Контактная ранимость, эрозии). Спонтанная ранимость, изъязвления	Прооктит – в 50%. регионарное поражение «булыжная мостовая», линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях – стриктуры и устья свищей.	Глубокие эрозии с неровными краями или глубокие язвы с некротическими массами на фоне гиперемии и отека., отек и гиперемия слизистой прямой кишки	Слизистая зернистая, кровоточащая, эрозированная или солитарные, глубокие язвы чаще в в области анастомоза изъязвившейся аденокарциномы	Плотно спаянные фибриновые наложения желто-зеленого цвета

Приложение 3.

Особенности морфологической картины при наиболее распространенных заболеваниях, сопровождающихся гематохезией [246, 248]

Язвенный колит	Болезнь Крона	Инфекционный колит	Лучевой колит	Псевдомембранозный колит
Гистологическое распространение – слизистая Клеточные инфильтраты полиморфно-ядерные уменьшение бокаловидных клеток часто Гранулемы отсутствуют	Гистологическое распространение – трансмуральное Клеточные инфильтраты лимфоцитарные Уменьшение бокаловидных клеток отсутствует Гранулемы имеют диагностическое значение	Дистрофические поражения с лизисом клеток. В межкриптовом эпителии наблюдаются участки микронекроза и эрозивные поражения эпителиа, обширные кровоизлияний	Поверхностные изменения носят неспецифический характер, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки не имеет диагностической ценности	Биоптаты состоят из фибрина, муцина, слущенных эпителиальных клеток, разрушенных лейкоцитов и микробной флоры толстого кишечника

Список сокращений

БК – болезнь Крона

ВД – воспалительная диарея

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МД – моторная диарея

ОЦК – объем циркулирующей крови

ОД – осмотическая диарея

ПГ – простагландины

ПМК – псевдомембранозный колит

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СД – секреторная диарея

СО – слизистая оболочка

ФНО – фактор некроза опухоли

ЯК – язвенный колит

ЕМА – антитела к эндомиозию

ТТГ – тканевая трансглутаминаза

Литература | References

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J* 2010;182: E839–E842. 10.1503/cmaj.090449.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383–94. 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- Oxford University. Centre for evidence-based medicine. Oxford: Oxford University, 2009.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–407. 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
- Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, et al. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology* 1995;108:1729–38. 10.1016/0016-5085(95)90134-5.
- O'Donnell LJ, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudo-diarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *BMJ* 1990;300:439–40. 10.1136/bmj.300.6722.439.
- Madoff RD, Williams JG, Caushaj PF. Fecal incontinence. *N Engl J Med* 1992;326:1002–7. 10.1056/NEJM199204093261507.
- Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464–86. 10.1016/S0016-5085(99)70513-5.
- Stotzer P-O, Abrahamsson H, Bajor A, et al. Are the definitions for chronic diarrhoea adequate? Evaluation of two different definitions in patients with chronic diarrhoea. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3:381–6. 10.1177/2050640615580219.
- Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, et al. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992;136:165–77. 10.1093/oxfordjournals.aje.a116483.
- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978;2:653–4. 10.1136/bmj.2.6138.653.
- Sood R, Camilleri M, Gracie DJ, et al. Enhancing diagnostic performance of symptom-based criteria for irritable bowel syndrome by additional history and limited diagnostic evaluation. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1446–54. 10.1038/ajg.2016.308.
- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71–80. 10.2147/CLEP.S40245.
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712–21. 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Duncan A, Hill PG. A UK survey of laboratory-based gastrointestinal investigations. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 4):492–503. 10.1177/000456329803500403.
- Jones R. Primary care research and clinical practice: gastroenterology. *Postgrad Med J* 2008;84:454–8. 10.1136/pgmj.2008.068361.
- Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai Working Party Report: Chronic diarrhea: Definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:6–25. 10.1111/jgh.12392.
- Whitehead WE, Palsson OS, Simrén M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:281–3. 10.1080/17474124.2017.1292130.
- Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, et al. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990;31:77–81. 10.1136/gut.31.1.77.
- Thompson WG. Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel compared with peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *Gut* 1984;25:1089–92. 10.1136/gut.25.10.1089.
- Arrambide KA, Santa Ana CA, Schiller LR, et al. Loss of absorptive capacity for sodium chloride as a cause of diarrhea following partial ileal and right colon resection. *Dig Dis Sci* 1989;34:193–201. 10.1007/BF01536050.
- Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut* 1987;28:1500–4. 10.1136/gut.28.11.1500.
- Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993;68:691–702. 10.1016/S0025-6196(12)60606-5.
- Person J. Alcohol and the small intestine. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:3–15. 10.3109/00365529108996478.
- Jain NK, Rosenberg DB, Ulahannan MJ, et al. Sorbitol intolerance in adults. *Am J Gastroenterol* 1985;80:678–81.
- Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264–71.
- Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, et al. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2099–102.
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000;46(Suppl 3–4): IV1–IV5.
- American Gastroenterological Association. Medical position statement: celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522–5.
- West J, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52:960–5. 10.1136/gut.52.7.960.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286–92. 10.1001/archinte.163.3.286.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383–91. 10.1016/S0140-6736(03)14027-5.
- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42:530–8. 10.3109/07853890.2010.514285.
- Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217–25. 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x.
- Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88–93. 10.1053/j.gastro.2009.03.059.
- Green PHR. The many faces of celiac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(4): S74–S78. 10.1053/j.gastro.2005.02.016.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636–51. 10.1053/gast.2001.22123.

38. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, et al. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007;335:558–62. 10.1136/bmj.39316.442338.AD.
39. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease – active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150–1. 10.1136/gut.34.2.150.
40. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504–8. 10.1016/S0140-6736(01)06581-3.
41. Sanders DS, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002;78:31–3. 10.1136/pmj.78.915.31.
42. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126–31. 10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x.
43. Richey R, Howdle P, Shaw E, et al. [Recognition and assessment of celiac disease in children and adults: summary of NICE guideline]. *Praxis* 2009;98:1233–5. 10.1024/1661-8157.98.21.1233.
44. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, et al. The Canadian Celiac Health Survey. *Dig Dis Sci* 2007;52:1087–95. 10.1007/s10620-006-9258-2.
45. Lo W, Sano K, Lebowitz B, et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:395–8. 10.1023/A:1021956200382.
46. Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2520–8. 10.1111/j.1572-0241.2007.01438.x.
47. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007;334:729. 10.1136/bmj.39133.668681.BE.
48. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128(4): S25–S32. 10.1053/j.gastro.2005.02.012.
49. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, et al. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology* 2001;48:462–4.
50. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:85–91.
51. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888–94. 10.1111/j.1572-0241.1999.983_f.x.
52. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:219–21. 10.1097/00004836-200303000-00007.
53. Harrison E, Li K-K, Petchey M, et al. Selective measurement of anti-tTG antibodies in coeliac disease and IgA deficiency: an alternative pathway. *Postgrad Med J* 2013;89:4–7. 10.1136/postgradmedj-2011-130188.
54. Elfstrand L, Florén CH. Management of chronic diarrhea in HIV-infected patients: current treatment options, challenges and future directions. *HIV/AIDS* 2010;2:219–24. 10.2147/HIV.S13191.
55. Isaac-Renton JL. Laboratory diagnosis of giardiasis. *Clin Lab Med* 1991;11:811–27.
56. Rosenblatt JE, Sloan LM, Schneider SK. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Giardia lamblia* in stool specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993;16:337–41. 10.1016/0732-8893(93)90086-M.
57. Mank TG, Zaat JOM, Deelder AM, et al. Sensitivity of microscopy versus enzyme immunoassay in the laboratory diagnosis of giardiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:615–9. 10.1007/BF02447929.
58. Zaat JOM, Mank TG, Assendelft WJJ. A systematic review on the treatment of giardiasis. *Trop Med Int Health* 1997;2:63–82. 10.1046/j.1365-3156.1997.d01-132.x.
59. Dhanalakshmi S, Meenachi C, Parija SC. Indirect haemagglutination test in comparison with ELISA for detection of antibodies against invasive amoebiasis. *J Clin Diagn Res* 2016;10: DC05–8. 10.7860/JCDR/2016/21566.8326.
60. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281–9. 10.1016/S1473-3099(11)70374-7.
61. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med Overseas Ed* 2011;364:422–31. 10.1056/NEJMoa0910812.
62. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med Overseas Ed* 2017;376:305–17. 10.1056/NEJMoa1602615.
63. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 2014;14:1208–19. 10.1016/S1473-3099(14)70991-0.
64. Wadhwa A, Al Nahhas MF, Dierkhising RA, et al. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:576–82. 10.1111/apt.13737.
65. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:182–93. 10.1016/j.cgh.2016.07.028.
66. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17: xv–xix. 10.3310/hta17550.
67. Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, et al. Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? *Frontline Gastroenterol* 2015;6:14–19. 10.1136/flgastro-2013-100420.
68. McFarlane M, Chambers S, Dhaliwal A, et al. Is NICE too optimistic about savings from faecal calprotectin testing? *Value Health* 2015;18: A623. 10.1016/j.jval.2015.09.2189.
69. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362–6. 10.1136/gut.45.3.362.
70. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, et al. Faecal calprotectin more accurately predicts endoscopic remission of Crohn's disease than serological biomarkers evaluated using balloon-assisted enteroscopy. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:2027–34. 10.1097/MIB.0000000000001202.

71. McFarlane M, Chambers S, Malik A, et al. Clinical outcomes at 12 months and risk of inflammatory bowel disease in patients with an intermediate raised fecal calprotectin: a 'real-world' view. *BMJ Open* 2016;6: e011041 10.1136/bmjopen-2016-011041.
72. Karsa Lv, Lignini TA, Patnick J, et al. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:381–96. 10.1016/j.bpg.2010.06.004.
73. Mowat C, Digby J, Strachan JA, et al. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut* 2016;65:1463–9. 10.1136/gutjnl-2015-309579.
74. Quyn AJ, Steele RJ, Digby J, et al. Application of NICE guideline NG12 to the initial assessment of patients with lower gastrointestinal symptoms: not FIT for purpose? *Ann Clin Biochem* 2018;55:69–76. 10.1177/0004563217707981.
75. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, et al. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:354–63. 10.1111/apt.13865.
76. Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:556–8. 10.1136/bmj.39484.712616.AD.
77. Rezaie A, Park SC, Morales W, et al. Assessment of anti-vinculin and anti-cytolethal distending toxin B antibodies in subtypes of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2017;62:1480–5. 10.1007/s10620-017-4585-z.
78. Neugut AI, Garbowski GC, Wayne JD, et al. Diagnostic yield of colorectal neoplasia with colonoscopy for abdominal pain, change in bowel habits, and rectal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1179–83.
79. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162–8. 10.1056/NEJM200007203430301.
80. Marshall JB, Singh R, Diaz-Arias AA. Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? *Am J Gastroenterol* 1995;90:372–6.
81. Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL, et al. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1091–5. 10.1111/j.1572-0241.2001.03745.x.
82. Shale MJH, Walters JRF, Westaby D. Adequacy of flexible sigmoidoscopy with biopsy for diarrhea in patients under age 50 without features of proximal disease. *Gastrointest Endosc* 2011;73:757–64. 10.1016/j.gie.2010.11.037.
83. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992;33:65–70. 10.1136/gut.33.1.65.
84. Zwas FR, Bonheim NA, Berken CA, et al. Diagnostic yield of routine ileoscopy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1441–3.
85. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93:201–6. 10.1111/j.1572-0241.1998.00201.x.
86. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med Overseas Ed* 2000;342:1766–72. 10.1056/NEJM200006153422401.
87. Arasaradnam RP, Cullis J, Nwokolo C, et al. Bile acid malabsorption and SeHCAT: the 'Cinderella' will be going to the Nuclear Medicine Ball!. *Nucl Med Commun* 2012;33:449–51. 10.1097/MNM.0b013e328351d516.
88. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000;51:318–26. 10.1016/S0016-5107(00)70362-2.
89. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics* 2006;26:641–57. 10.1148/rg.263055162.
90. Castiglione F, Mainenti PP, De Palma GD, et al. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: direct comparison of bowel sonography and magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:991–8. 10.1097/MIB.0b013e3182802b87.
91. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* 2005;236:95–101. 10.1148/radiol.2361040799.
92. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125–45. 10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x.
93. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, et al. MR enteroclysis: technical considerations and clinical applications. *Eur Radiol* 2002;12:2651–8. 10.1007/s00330-002-1507-y.
94. Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, et al. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol* 2006;16:1915–25. 10.1007/s00330-006-0248-8.
95. Rajesh A, Maglinte DDT. Multislice CT enteroclysis: technique and clinical applications. *Clin Radiol* 2006;61:31–9. 10.1016/j.crad.2005.08.006.
96. Negaard A, Paulsen V, Sandvik L, et al. A prospective randomized comparison between two MRI studies of the small bowel in Crohn's disease, the oral contrast method and MR enteroclysis. *Eur Radiol* 2007;17:2294–301. 10.1007/s00330-007-0648-4.
97. Negaard A, Sandvik L, Berstad AE, et al. MRI of the small bowel with oral contrast or nasojejunal intubation in Crohn's disease: randomized comparison of patient acceptance. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:44–51. 10.1080/00365520701494813.
98. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64–79. 10.1148/radiol.2471070611.
99. Horsthuis K, Stokkers PCF, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdom Imaging* 2008;33:407–16. 10.1007/s00261-007-9276-3.
100. Ryan ER, Heaslip ISE. Magnetic resonance enteroclysis compared with conventional enteroclysis and computed tomography enteroclysis: a critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008;33:34–7. 10.1007/s00261-007-9308-z.
101. Sinha R, Murphy P, Sanders S, et al. Diagnostic accuracy of high-resolution MR enterography in Crohn's disease: comparison with surgical and pathological specimen. *Clin Radiol* 2013;68:917–27. 10.1016/j.crad.2013.02.012.
102. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010;59:1056–65. 10.1136/gut.2009.197665.
103. Sinha R, Rajiah P, Ramchandran I, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the gastrointestinal tract: tech-

- nique, indications, and imaging findings. *Radiographics* 2013;33:655–76. 10.1148/rg.333125042.
104. *Desmond AN, O'Regan K, Curran C, et al.* Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut* 2008;57:1524–9. 10.1136/gut.2008.151415.
 105. *Masselli G, Di Tola M, Casciani E, et al.* Diagnosis of small-bowel diseases: prospective comparison of multi-detector row CT enterography with MR enterography. *Radiology* 2016;279:420–31. 10.1148/radiol.2015150263.
 106. *Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al.* Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2015;47:352–86. 10.1055/s-0034–1391855.
 107. *Landi B, Tkoub M, Gaudric M, et al.* Diagnostic yield of push-type enteroscopy in relation to indication. *Gut* 1998;42:421–5. 10.1136/gut.42.3.421.
 108. *Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, et al.* Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57:125–36. 10.1136/gut.2007.129999.
 109. *Smith MJ, Cherian P, Raju GS, et al.* Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:448–5.
 110. *Bannaga A, Kelman L, O'Connor M, et al.* How bad is bile acid diarrhoea: an online survey of patient-reported symptoms and outcomes. *BMJ Open Gastroenterol* 2017;4: e000116. 10.1136/bmjgast-2016–000116.
 111. *Walters JR.* Bile acid diarrhoea and FGF19: new views on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:426–34. 10.1038/nrgastro.2014.32.
 112. *Walters JRF.* Defining primary bile acid diarrhoea: making the diagnosis and recognizing the disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:561–7. 10.1586/egh.10.54.
 113. *Merrick MV, Eastwood MA, Anderson JR, et al.* Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-homotaurocholic acid (SeHCAT). *J Nucl Med* 1982;23:126–30.
 114. *Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ.* Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention. *BMJ* 1985;290:665–8. 10.1136/bmj.290.6469.665.
 115. *Wedlake L, A'HERNR, Russell D, et al.* Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707–17. 10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x.
 116. *Ross S, D'Mello M, Anand SS, et al.* Effect of bile acid sequestrants on the risk of cardiovascular events: a mendelian randomization analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:618–27. 10.1161/CIRCGENETICS.114.000952.
 117. *Sauter GH, Münzing W, von Ritter C, et al.* Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in serum. *Dig Dis Sci* 1999;44:14–19. 10.1023/A:1026681512303.
 118. *Camilleri M.* Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:49–61. 10.1586/17474124.2014.851599.
 119. *Camilleri M, Busciglio I, Acosta A, et al.* Effect of increased bile acid synthesis or fecal excretion in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1621–30. 10.1038/ajg.2014.215.
 120. *Covington J, Westenbrink E, Ouaret N, et al.* Application of a novel tool for diagnosing bile acid diarrhoea. *Sensors* 2013;13:11899–912. 10.3390/s130911899.
 121. *Camilleri M.* Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver* 2015;9:332–9. 10.5009/gnl14397.
 122. *Valentin N, Camilleri M, Altayar O, et al.* Biomarkers for bile acid diarrhoea in functional bowel disorder with diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2016;65:1951–9. 10.1136/gutjnl-2015–309889.
 123. *Kurien M, Evans KE, Leeds JS, et al.* Bile acid malabsorption: an under-investigated differential diagnosis in patients presenting with diarrhea predominant irritable bowel syndrome type symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(7–8):818–22. 10.3109/00365521.2011.574728.
 124. *Bajor A, Törnblom H, Rudling M, et al.* Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut* 2015;64:84–92. 10.1136/gutjnl-2013–305965.
 125. *Nyhlin H, Merrick MV, Eastwood MA.* Bile acid malabsorption in Crohn's disease and indications for its assessment using SeHCAT. *Gut* 1994;35:90–3. 10.1136/gut.35.1.90.
 126. *Sciarretta G, Furno A, Mazzoni M, et al.* Post-cholecystectomy diarrhea: evidence of bile acid malabsorption assessed by SeHCAT test. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1852–4.
 127. *Fernández-Bañares F, Esteve M, Salas A, et al.* Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001;46:2231–8. 10.1023/A:1011927302076.
 128. *Phillips F, Muls ACG, Lalji A, et al.* Are bile acid malabsorption and bile acid diarrhoea important causes of loose stool complicating cancer therapy? *Colorectal Dis* 2015;17:730–4. 10.1111/codi.12932.
 129. *Riemsma R, Al M, Corro Ramos I, et al.* SeHCAT [tauroselcholic (selenium-75) acid] for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17:1–236. 10.3310/hta17610.
 130. *Kurien M, Thurgar E, Davies A, et al.* Challenging current views on bile acid diarrhoea and malabsorption. *Frontline Gastroenterol* 2017: flgastro-2017–100808. 10.1136/flgastro-2017–100808.
 131. *Turner JM, Pattni SS, Appleby RN, et al.* A positive SeHCAT test results in fewer subsequent investigations in patients with chronic diarrhoea. *Frontline Gastroenterol* 2017;8:279–83. 10.1136/flgastro-2017–100826.
 132. *Orekoya O, McLaughlin J, Leitao E, et al.* Quantifying bile acid malabsorption helps predict response and tailor sequestrant therapy. *Clin Med* 2015;15:252–7. 10.7861/clinmedicine.15–3–252.
 133. *Münch A, Aust D, Bohr J, et al.* Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012;6:932–45. 10.1016/j.crohns.2012.05.014.
 134. *Bogomoletz WV, Adnet JJ, Birembaut P, et al.* Collagenous colitis: an unrecognised entity. *Gut* 1980;21:164–8. 10.1136/gut.21.2.164.
 135. *Kingham JG, Levison DA, Ball JA, et al.* Microscopic colitis: a cause of chronic watery diarrhoea. *BMJ* 1982;285:1601–4. 10.1136/bmj.285.6355.1601.
 136. *Langner C, Aust D, Ensari A, et al.* Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 2015;66:613–26. 10.1111/his.12592.

137. *Pardi DS, Kelly CP*. Microscopic colitis. *Gastroenterology* 2011;140:1155–65. 10.1053/j.gastro.2011.02.003.
138. *Rasmussen MA, Munck LK*. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease – microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:79–90. 10.1111/j.1365–2036.2012.05166.x.
139. *Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al*. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:265–76. quiz 77. 10.1038/ajg.2014.431.
140. *Guagnozzi D, Arias Á, Lucendo AJ*. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:851–62. 10.1111/apt.13573.
141. *Kamp EJCA, Kane JS, Ford AC*. Irritable bowel syndrome and microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:659–68. e1; quiz e54–5. 10.1016/j.cgh.2015.09.031.
142. *Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, et al*. American Gastroenterological Association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology* 2016;150:242–6. quiz e17–8. 10.1053/j.gastro.2015.11.008.
143. *Pardi DS, Tremaine WJ, Carrasco-Labra A*. American Gastroenterological Association Institute technical review on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology* 2016;150:247–74. 10.1053/j.gastro.2015.11.006.
144. *von Arnim U, Wex T, Ganzert C, et al*. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:97–103. 10.2147/CEG.S97701.
145. *Cotter TG, Binder M, Harper EP, et al*. Optimization of a scoring system to predict microscopic colitis in a cohort of patients with chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:228–34. 10.1097/MCG.0000000000000565.
146. *Miehlke S, Madisch A, Bethke B, et al*. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008;135:1510–6. 10.1053/j.gastro.2008.07.081.
147. *Münch A, Langner C*. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:228–36. 10.1016/j.cgh.2013.12.026.
148. *Gibson PR, Shepherd SJ*. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252–8. 10.1111/j.1440–1746.2009.06149.x.
149. *Major G, Pritchard S, Murray K, et al*. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:124–33. 10.1053/j.gastro.2016.09.062.
150. *Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al*. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:765–71. 10.1016/j.cgh.2008.02.058.
151. *Yang J, Deng Y, Chu H, et al*. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:262–8. 10.1016/j.cgh.2012.11.034.
152. *Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al*. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1516–25. 10.1038/ajg.2013.198.
153. *Jones HF, Butler RN, Brooks DA*. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300: G202–G206. 10.1152/ajpgi.00457.2010.
154. *De Giorgio R, Volta U, Gibson PR, et al*. Gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016;65:169–78.
155. *Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al*. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320–8. 10.1053/j.gastro.2013.04.051.
156. *Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al*. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015;7:8020–35. 10.3390/nu7095380.
157. *Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT*. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:738–46. 10.1016/S2468–1253(17)30154–1.
158. *Zheng X, Chu H, Cong Y, et al*. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1138–46. 10.1111/nmo.12602.
159. *Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD*. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med Overseas Ed* 1995;333:1–4. 10.1056/NEJM199507063330101.
160. *Böhmer CJM, Tuynman HARE*. The effect of a lactose-restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5-year follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:941–4. 10.1097/00042737–200108000–00011.
161. *Corlew-Roath M, Di Palma JA*. Clinical impact of identifying lactose maldigestion or fructose malabsorption in irritable bowel syndrome or other conditions. *South Med J* 2009;102:1010–2. 10.1097/SMJ.0b013e3181b64c7f.
162. *Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, et al*. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:219–25. 10.1097/00042737–200103000–00001.
163. *Berg LK, Fagerli E, Martinussen M, et al*. Effect of fructose-reduced diet in patients with irritable bowel syndrome, and its correlation to a standard fructose breath test. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:936–43. 10.3109/00365521.2013.812139.
164. *Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al*. A diet low in fodmaps reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67–75. 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
165. *Melchior C, Gourcerol G, Déchelotte P, et al*. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: a prospective study. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:131–7. 10.1177/2050640614521124.
166. *Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJN*. Radiation enteropathy: pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:470–9. 10.1038/nrgastro.2014.46.
167. *Dinning PG, Szczesniak MM, Cook IJ*. Twenty-four hour spatiotemporal mapping of colonic propagating sequences provides pathophysiological insight into constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1017–21. 10.1111/j.1365–2982.2008.01147.x.

168. Lindberg G, Tornblom H, Iwarzon M, et al. Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Gut* 2009;58:1084–90. 10.1136/gut.2008.148296.
169. Posserud I, Stotzer P-O, Bjornsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:802–8. 10.1136/gut.2006.108712.
170. Soffer EE, Bruck R, Bar-Meir S. The role of short-term multilumen duodenojejunal manometry in patients with intestinal motor dysfunction. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12:123–5.
171. Stanghellini V, Cogliandro R, Cogliandro L, et al. Clinical use of manometry for the diagnosis of intestinal motor abnormalities. *Dig Liver Dis* 2000;32:532–41. 10.1016/S1590–8658(00)80011–0.
172. Marciani L, Cox EF, Hoad CL, et al. Postprandial changes in small bowel water content in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2010;138:469–77. 10.1053/j.gastro.2009.10.055.
173. Fine KD, Fordtran JS. The effect of diarrhea on fecal fat excretion. *Gastroenterology* 1992;102:1936–9. 10.1016/0016–5085(92)90316–Q.
174. Thomas PD, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. 2nd edition. *Gut* 2003;52:1v–15. 10.1136/gut.52.suppl_5.v1.
175. Lankisch P, Dröge M, Hofses S, et al. Steatorrhoea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis. *Lancet* 1996;347:1620–1. 10.1016/S0140–6736(96)91107–1.
176. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas* 2014;43:1143–62. 10.1097/MPA.0000000000000237.
177. Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A, et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010;42(Suppl 6): S381–S406. 10.1016/S1590–8658(10)60682–2.
178. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, et al. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2015;53:1447–95. 10.1055/s-0041–107379.
179. Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology* 2016;16:164–80. 10.1016/j.pan.2015.12.006.
180. Lankisch PG, Schmidt I, König H, et al. Faecal elastase I: Not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998;42:551–4. 10.1136/gut.42.4.551.
181. Loser C, Mollgaard A, Folsch UR. Faecal elastase I: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580–6. 10.1136/gut.39.4.580.
182. Sonwalkar SA, Holbrook IB, Phillips I, et al. A prospective, comparative study of the para-aminobenzoic acid test and faecal elastase I in the assessment of exocrine pancreatic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:467–71. 10.1046/j.1365–2036.2003.01451.x.
183. Elphick DA, Kapur K. Comparing the urinary pancreolauryl ratio and faecal elastase-I as indicators of pancreatic insufficiency in clinical practice. *Pancreatology* 2005;5(2–3):196–200. 10.1159/000085271.
184. Buscail L, Escourrou J, Moreau J, et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas* 1995;10:251–7.
185. Kusano S, Kaji T, Sugiura Y, et al. Ct demonstration of fibrous stroma in chronic pancreatitis: pathological correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:297–300. 10.1097/00004728–199903000–00022.
186. Arasaradnam RP, Wicaksono A, O'Brien H, et al. Noninvasive diagnosis of pancreatic cancer through detection of volatile organic compounds in urine. *Gastroenterology* 2018;154:485–7. 10.1053/j.gastro.2017.09.054.
187. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, et al. Pancreatic ductal abnormalities documented by secretin-enhanced mrcp in asymptomatic subjects with chronic pancreatic hyperenzymemia. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1780–6. 10.1038/ajg.2009.158.
188. Testoni PA, Mariani A, Curioni S, et al. MRCP-secretin test-guided management of idiopathic recurrent pancreatitis: long-term outcomes. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1028–34. 10.1016/j.gie.2007.09.007.
189. Bian Y, et al. Quantification of pancreatic exocrine function of chronic pancreatitis with secretin-enhanced MRCP. *World J Gastroenterol* 2013;19:7177–82. 10.3748/wjg.v19.i41.7177.
190. Sanyal R, Stevens T, Novak E, et al. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:124–32. 10.2214/AJR.10.5713.
191. Gillams A, Pereira S, Webster G, et al. Correlation of MRCP quantification (MRCPQ) with conventional non-invasive pancreatic exocrine function tests. *Abdom Imaging* 2008;33:469–73. 10.1007/s00261–007–9286–1.
192. Manfredi R, Perandini S, Mantovani W, et al. Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-I in patients with chronic pancreatitis. *Radiol Med* 2012;117:282–92. 10.1007/s11547–011–0774–6.
193. Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced MRI with secretin-stimulated MRCP for non-calcific chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1598–606. 10.1038/ajg.2015.297.
194. Seicean A. Endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis: Where are we now? *World J Gastroenterol* 2010;16:4253–63. 10.3748/wjg.v16.i34.4253.
195. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:458–66. 10.1016/j.gie.2007.07.028.
196. Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, et al. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2681–7. 10.1007/s10620–009–1084-x.
197. Mariani A, Arcidiacono PG, Curioni S, et al. Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology. *Dig Liver Dis* 2009;41:753–8. 10.1016/j.dld.2009.01.009.
198. Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:88–93. 10.1097/MCG.0b013e31802dfde6.

199. Go VL, Dimagno EP. Assessment of exocrine pancreatic function by duodenal intubation. *Clin Gastroenterol* 1984;13:701–15.
200. Lankisch PG. Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Critical evaluation. *Int J Pancreatol* 1993;14:9–20. 10.1007/BF02795225.
201. Axon AT, Classen M, Cotton PB, et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984;25:1107–12. 10.1136/gut.25.10.1107.
202. Valentini M, Cavallini G, Vantini I, et al. A comparative evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and the secretin-cholecystokinin test in the diagnosis of chronic pancreatitis: a multicentre study in 124 patients. *Endoscopy* 1981;13:64–7. 10.1055/s-2007-1021649.
203. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;88:1973–95. 10.1016/0016-5085(85)90029-0.
204. Keller J, Meier V, Wolfram KU, et al. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13) C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:288–94. 10.1177/2050640614542496.
205. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, et al. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1059–67. 10.1111/j.1365-2036.2011.04625.x.
206. Browning GG, Buchan KA, Mackay C. The effect of vagotomy and drainage on the small bowel flora. *Gut* 1974;15:139–42. 10.1136/gut.15.2.139.
207. Brägelmann R, Armbrecht U, Rosemeyer D, et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients after total gastrectomy. *Eur J Clin Invest* 1997;27:409–16. 10.1046/j.1365-2362.1997.1200674.x.
208. Lewis SJ, Potts LF, Malhotra R, et al. Small bowel bacterial overgrowth in subjects living in residential care homes. *Age Ageing* 1999;28:181–5. 10.1093/ageing/28.2.181.
209. Riordan SM, McIver CJ, Wakefield D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in the symptomatic elderly. *Am J Gastroenterol* 1997;92:47–51.
210. Saltzman JR, Kowdley KV, Pedrosa MC, et al. Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. *Gastroenterology* 1994;106:615–23. 10.1016/0016-5085(94)90693-9.
211. Corazza GR, Menozzi MG, Stocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990;98:302–9.
212. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:333–6. 10.3109/0036527909179892.
213. King CE, Toskes PP. Breath tests in the diagnosis of small intestine bacterial overgrowth. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1984;21:269–81. 10.3109/10408368409165785.
214. Zhao J, Zheng X, Chu H, et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:794–802. 10.1111/nmo.12331.
215. Thompson DG, O'Brien JD, Hardie JM. Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology* 1986;91:853–60. 10.1016/0016-5085(86)90686-4.
216. Saltzberg DM, Levine GM, Lubar C. Impact of age, sex, race, and functional complaints on hydrogen (H₂) production. *Dig Dis Sci* 1988;33:308–13. 10.1007/BF01535755.
217. Erdogan A, Rao SS, Gulley D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:481–9. 10.1111/nmo.12516.
218. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1795–803.
219. Lin EC, Massey BT. Scintigraphy demonstrates high rate of false-positive results from glucose breath tests for small bowel bacterial overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:203–8. 10.1016/j.cgh.2015.07.032.
220. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011;60:334–40. 10.1136/gut.2009.205476.
221. Stotzer PO, Brandberg A, Kilander AF. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in clinical praxis: a comparison of the culture of small bowel aspirate, duodenal biopsies and gastric aspirate. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1018–22.
222. Attar A, Flourié B, Rambaud JC, et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999;117:794–7. 10.1016/S0016-5085(99)70336-7.
223. Sanders DS, Hurlstone DP, Brown S. Does coeliac disease affect colorectal practice? *Int J Colorectal Dis* 2007;22:565–70. 10.1007/s00384-006-0234-2.
224. Cowlam S, Vinayagam R, Khan U, et al. Blinded comparison of faecal loading on plain radiography versus radio-opaque marker transit studies in the assessment of constipation. *Clin Radiol* 2008;63:1326–31. 10.1016/j.crad.2008.06.011.
225. Armbrecht U, Lundell L, Lindstedt G, et al. Causes of malabsorption after total gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction. *Acta Chir Scand* 1988;154:37–41.
226. Swan RW. Stagnant loop syndrome resulting from small-bowel irradiation injury and intestinal by-pass. *Gynecol Oncol* 1974;2:441–5. 10.1016/0090-8258(74)90052-3.
227. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, et al. Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:63–6. 10.1097/00004836-200007000-00015.
228. Costi R, Randone B, Violi V, et al. Cholecystocolonic fistula: facts and myths. A review of the 231 published cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:8–18. 10.1007/s00534-008-0014-1.
229. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol* 2007;3:112–22.
230. Eriksson B, Oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncol* 1989;28:373–7. 10.3109/02841868909111209.
231. Reid MD, Balci S, Saka B, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol* 2014;25:65–79. 10.1007/s12022-013-9295-2.
232. Mekhjian HS, O'Dorisio TM. VIPoma syndrome. *Semin Oncol* 1987;14:282–91.

233. *Ganguli PC, Cullen DR, Irvine WJ.* Radioimmunoassay of plasmagastatin in pernicious anaemia, achlorhydria without pernicious anaemia, hypochlorhydria, and in controls. *Lancet* 1971;1:155–8. 10.1016/S0140-6736(71)91932-5.
234. *Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al.* Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799–805. 10.1016/S0140-6736(98)02286-7.
235. *Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6–32. 10.1136/gutjnl-2011-300831.
236. *Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, et al.* Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990;228:103–13. 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00202.x.
237. *Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al.* Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525–34. 10.1016/S1470-2045(17)30110-9.
238. *Afzalpurkar RG, Schiller LR, Little KH, et al.* The self-limited nature of chronic idiopathic diarrhea. *N Engl J Med* 1992;327:1849–52. 10.1056/NEJM199212243272605.
239. *Hungin AP, Paxman L, Koenig K, et al.* Prevalence, symptom patterns and management of episodic diarrhoea in the community: a population-based survey in 11 countries. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:586–95. 10.1111/apt.13513
240. *Arasardnam RP, Brown S, Forbes A, et al.* Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018;67:1380-1399. doi:10.1136/gutjnl-2017-315909
241. *Парфенов А. И.* Энтерология. Руководство для врачей. Москва, «Триада-Х», 2002, 744 с.
Parfenov A. I. Enterology. Manual for doctors. Moscow. "Triada-X", 2002, 744 p.
242. *Парфенов А. И.* Энтерология. 2-е издание. Издательство: Медицинское информационное агентство. 2009. – 875 с.
Parfenov A. I. Enterology. 2nd edition. Medical Information agency Publ. 2009. 875 p.
243. Медицинский журнал «Медицинские анализы врачам-гастроэнтерологам», 2018 г. 30 с.
Medical journal "Medical tests for gastroenterologists", 2018. 30 p.
244. *Кузнецов В. И.* Клиническая фармакология. Учебник 2-е издание перераб и доп. 2015 г.
Kuznetsov V. I. Clinical Pharmacology. Textbook 2nd Edition revised and ext. 2015.
245. Клинические рекомендации Кишечная стома у взрослых. КР 181,2016
246. Клинические рекомендации Рак ободочной кишки и сигмовидной кишки КР 39, 2016
247. Клинические рекомендации Целиакия у детей КР 404. 2016
248. Клинические рекомендации Рак прямой кишки КР 554. 2016
249. Клинические рекомендации Шигеллез у взрослых КР 498, 2016
250. Клинические рекомендации РГА по ведению больных с Болезнью Крона, 2016
251. Клинические рекомендации Амебиаз у детей, КР 556. 2016
252. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при синдроме диареи инфекционного генеза (Национальные клинические рекомендации) (Общероссийская общественная организация «Российское общество скорой медицинской помощи», 2014.
Lioznov D. A., Karnaukhova E. Yu., et al. Clinical recommendations (protocol) for the provision of emergency medical care in case of diarrhea syndrome of infectious origin. (January 23, 2014 in Kazan / Russian Society for Emergency Medicine, (National Clinical Recommendations), 2014.
253. Боль в животе. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации. Москва-Санкт Петербург-Ростов на Дону, 2014
254. Выявление уровня кальпротектина в копрофильтратах для дифференциальной диагностики и мониторинга эффективности лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника (Национальные клинические рекомендации). Национальная ассоциация клинического питания, Москва, 2015
255. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кистозным фиброзом (муковисцидозом) (Национальные клинические рекомендации). Союз педиатров России. 2015
256. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией (Национальные клинические рекомендации). Союз педиатров России. 2015
257. Всемирная Гастроэнтерологическая Организация, практические рекомендации, 2012
258. *А. И. Парфенов* Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения / Н. И. Белостоцкий, С. Р. Дбар, О. В. Ахмадулина, С. В. Быкова, Е. А. Сабельникова. С. Г. Хомерики //Эффективная фармакотерапия. – 2018-№ 2- с. 20–26
Parfyonov A. I., Belostotsky N. I., Dbar S. R. et al. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. Effective Pharmacotherapy. 2018;2(16):20–26
259. *Л. Б. Лазебник* Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза /РМЖ- 2018- № 7 (1) – с. 2–6.
Lazebnik L. B. Innovations in correction of intestinal dysbiosis of various origins. RMJ. Medical Review. 2018;7(1):2–6.
260. *Suetsugu H et al.* "Effect of rebamipide on prostaglandin EP4 receptor gene expression in rat gastric mucosa" *J Lab Clin Med.* 2000 Jul;136(1):50–7
261. *Kleine A. et al.* "Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats" *Dig Dis Sci.* 1993;38:1441–1449)
262. *Ishihara K. et al.* "Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa", *Arzneimittelforschung* 1992; 42(12), 1462–1466