



COVID-19

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54
УДК 616.34–008.314.4–036.12–08(07)

Диарея при COVID-19 у взрослых

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 when COVID-19 in adults

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. Диарея при COVID-19 у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 42–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54

For citation: Sarsenbaeva A. S., Lazebnik L. B. Diarrhea when COVID-19 in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 42–54. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54

✉ **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

Резюме

Настоящий обзор представляет систематизацию литературного материала по проблеме хронической диареи у взрослых, вопросам дифференциального диагноза и диагноза на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Хроническая диарея — это стойкое отклонение от нормы с консистенцией стула между типами 5 и 7 по Бристольской шкале стула и увеличение частоты более чем на 4 недели. Приводится классификация диареи с позиции частоты встречаемости (наиболее частые причины, нечастые и редкие), дана краткая характеристика клинических и лабораторных признаков наиболее часто встречающихся причин диареи в практике врача терапевта и гастроэнтеролога, представлен обзор литературы об особенностях диареи при COVID-19, предлагаются этапы диагностического поиска.

Ключевые слова: диарея, кишечник, воспалительные заболевания кишечника

Summary

This review provides a systematization of literature on the problem of chronic diarrhea in adults, issues of differential diagnosis and diagnosis at the stage of primary health care. Chronic diarrhea is a persistent deviation from the norm with the consistency of stool between types 5 and 7 on the Bristol stool scale and an increase in frequency of more than 4 weeks. The classification of diarrhea in terms of frequency (the most common causes, infrequent and rare), a brief description of clinical and laboratory signs of the most common causes of diarrhea in the practice of a General practitioner and gastroenterologist, a review of the literature on the features of diarrhea in COVID-19, and the stages of diagnostic search.

Keywords: diarrhea, bowel, inflammatory bowel diseases, COVID-19

Определение

Концепция диареи у пациентов часто фокусируется вокруг консистенции стула [9]. Действительно, консистенция фекалий определяется водоудерживающей способностью стула (т.е. количеством несвязанной «свободной» воды) и это, возможно, лучше всего определяет понятие диареи. Однако, количественная оценка стула в клинической практике может оказаться затруднительной, поэтому рекомендуется использовать бристольскую шкалу (диаграмму) стула – Тип 5 и выше. Понятие хронической диареи включает также систематически обильный стул, вес которого превышает 300 г/

сут. 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 [10].

Как увеличение частоты, 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 Бристольской шкале стула и увеличение частоты более чем на 4 недели [11].

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%. [65] Как свидетельствуют данные Canavan C, West J, Card T., СРК может поражать 10–13% населения [66]. Целиакия, как заболевание, сопровождающееся в преобладающем большинстве случаев диареей, определяется как состояние повышенной иммунологической чувствительности к пищевому глютену у генетически восприимчивых людей. [67]. Эпидемиологические исследования по скринингу когорт здоровых взрослых добровольцев в США, Великобритании и других европейских странах постоянно сообщают о распространенности целиакии от 0,5 до 1% в популяции [68, 69,70]. При этом, существуют некоторые свидетельства того, что распространенность целиакии увеличивается [71,72,73], и наоборот, распространенность целиакии у пациентов, обращающихся к медицинской помощи с хронической диареей, колеблется от 3% до 10% [74,75]. Недавний метаанализ эпидемиологических данных показал, что 68% (95% ДИ от 64% до 72%) населения мира страдают дефицитом лактазы, [76,77]. 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 1/10 [78] случаев в год в случае гастрином до менее 1/10 [79] случаев в год для вазоактивных интестинальных пептидных (VIP)ом и глюкагономы[64]. Даже этот показатель заболеваемости может быть завышенным. Диарея возникает как часть симптомокомплекса, варьирующего в зависимости от типа опухоли (например, 100% случаев при ВИПоми, 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 [12].

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 проблеме диарей является большой спектр диагностических методов, необходимых для установления причины, и в силу этого нет одного теста, который можно было обозначить стандартом диагностики. Многие методы не нашли широкого применения из-за недостаточной чувствительности, специфичности или простоты использования [12].

Классификация причин хронической диареи

no MC, Kho ME, Browman GP, et al., 2010

Наиболее частые причины: синдром раздраженного кишечника (СРК – диарея), диарея желчных кислот (хологенная), диарея, обусловленная рационом питания (FODMAP мальабсорбция, дефицит

лактазы, искусственные подсластители, кофеин, избыток алкоголя, избыток (непереносимость лакрицы), новообразования толстой кишки), воспалительное заболевание кишечника (Язвенный

колит, болезнь Крона, Микроскопический колит), глютенная болезнь, лекарственные средства (антибиотики, в частности макролиды (например, эритромицин), нестероидные противовоспалительные препараты, магний содержащие продукты, гипогликемические агенты (например, метформин, глиптины), противоопухолевые препараты, другие (например, фуросемид, олестра), переливная диарея (диарея переполнения).

Нечастые причины: синдром избыточного бактериального роста (тонкой кишки), мезентериальная ишемия, лимфома, хирургические причины (например, резекции тонкой кишки, недержание

кала, внутренние свищи), хронический панкреатит, радиационная энтеропатия, рак поджелудочной железы, гипертиреоз, сахарный диабет, лямблиоз (и другие хронические инфекции), кистозный фиброз

Редкие причины: Другие энтеропатии тонкой кишки (например, болезнь Уиппла, тропический спру, амилоид, кишечная лимфангиэктазия), гипопаратиреоз, болезнь Аддисона, опухоли, секретирующие гормоны (VIPома, гастринома, карциноид), вегетативная нейропатия, искусственная диарея, диарея Брейнерда (возможная инфекционная причина не определена)

Особенности диареи при COVID-19

В декабре 2019 года в Ухане, Китай, был обнаружен кластер случаев вирусной пневмонии, связанный с рынком морепродуктов и живых животных. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) был идентифицирован как причина и быстро прогрессировал от эпидемии в Китае [80,81,82] к глобальной пандемии. Этот вирус вызвал болезни у миллионов людей и сотни тысяч смертей по всему миру.

Согласно классификации [100], коронавирусы подразделяются на HCoV 229 E, HCoV NL63, вирус свиного трансмиссивного гастроэнтерита, вирус эпидемической диареи свиней, свиной респираторный коронавирус, коронавирус собак, кишечный коронавирус кошек, кошачий инфекционный вирус, кроличий коронавирус, Bat (летучей мыши) коронавирус HKU2, HCoV OC43, HCoV HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2, вирус гематоглинирующего энцефаломиелита, вирус гепатита мышей, вирус сиалодакриоаденита крыс, бычий коронавирус, вирус инфекционного бронхита (курица), коронавирус Турции. Для преобладающего большинства представителей коронавирусов наряду с поражением дыхательной системы характерно вовлечение и пищеварительной системы (кишечника, печени).

При инфицировании SARS-CoV-2 около 5–18% пациентов помимо респираторных симптомов также имеют желудочно-кишечные симптомы, наводящие на мысль о вирусном гастроэнтерите с диареей, тошнотой, рвотой и болью в животе [82–85], хотя в первой клинической статье о характеристиках COVID-19 в Ухане упоминалось, что диарея являлась наиболее распространенным симптомом как у взрослых, так и у детей (2%-49%)

Механизм, с помощью которого SARS-CoV-2 вызывает желудочно-кишечные симптомы, неясен. Существует несколько возможных объяснений желудочно-кишечных симптомов у пациентов COVID-19. Во-первых, было показано, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является рецептором клеток-хозяев SARS-CoV-2. ACE2 экспрессируется не только в клетках альвеолярного эпителия, но, возможно, в большей степени и в эпителии пищевода, тонкого кишечника и толстой кишки, где участвует в транспорте аминокислот [86,87,88], подтверждением явилось, то что РНК вируса обнаруживали в фекалиях у больных с SARS-CoV-2.

Электронная микроскопия на аутопсийных образцах COVID-19 пациентов также показала

повреждение пищевода, желудка и кишечника [99] в виде эпизодической лимфоцитарной инфильтрации в плоском эпителии пищевода и обильной инфильтрации плазматическими клетками и лимфоцитами с интерстициальным отеком в желудке, 12 перстной кишке и прямой кишке. Окрашивание патологических образцов ACE2 показало, что положительные участки в основном распределены в цитоплазме эпителиоцитов желудка и кишечника и ресничках железистых эпителиоцитов, но редко наблюдаются в клетках плоского эпителия пищевода. Вирусный нуклеокапсидный белок был обнаружен в цитоплазме клеток железистого эпителия желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, но не в эпителии пищевода, что позволяет предположить, что желудочно-кишечные симптомы инфекции SARS-CoV-2 могут быть вызваны прямой вирусной атакой, а также повреждением тканей и органов вследствие иммунного ответа.

Коронавирус использует эктоэнзим плазматической мембраны ангиотензинпревращающего фермента –2 для проникновения в клетки, связывается с вирусными контактами гликопротеина с клеточными рецепторами через S- белок клетки-хозяина [89]. Таким образом, можно выделить три механизма возникновения желудочно-кишечных симптомов: первый, это тропизм SARS-CoV-2 к желудочно-кишечному тракту, определяет желудочно-кишечную симптоматику у пациентов с COVID-19 и эти факты послужили основанием для рассмотрения фекально-орального механизма передачи инфекции, хотя одним из возможных путей для продвижения вируса в пищеварительной системе могут быть «трахея-пищевод-подвздошная кишка – толстая кишка» [90,91,92]; второй механизм – так называемый синдром цитокинового шторма, при котором активированные лимфоциты выделяют большое количество цитокинов, что приводит к синдрому системного воспалительного ответа, который вызывает воспаление и повреждение желудочно-кишечного тракта [93]. Пациенты, у которых наблюдались желудочно-кишечные симптомы, демонстрировали более высокий уровень СРБ, лактатдегидрогеназы и α -гидроксипутиратдегидрогеназы. Эти данные предполагают возможную корреляцию между желудочно-кишечным поражением и воспалительными реакциями, вызванными инфекцией SARS-CoV-2; третий

механизм – желудочно-кишечные симптомы могут быть вызваны лекарственными препаратами (антибиотики, противовирусные препараты).

В фекалиях больных, у которых наблюдались желудочно-кишечные симптомы, не были выявлены эритроциты и лейкоциты, что является характерным для вирусных инфекций. Предполагается, что желудочно-кишечные симптомы зависят от степени репликации вируса и коррелируют с высокой вирусной нагрузкой и тяжестью COVID-19. При этом доля пациентов, у которых тест на SARS-CoV-2 в стуле был положительным, составляла от 36% до 53% от всех подтвержденных случаев. Zhang et al [87] сообщают о высокой точности определения нуклеиновых кислот в образцах стула. Сравнение результатов теста стула с клиническими проявлениями, а также тяжестью заболевания показало, что положительная частота фекального теста не была дифференцированно связана с активностью заболевания или симптомами нарушения пищеварения. Возраст пациентов с положительными тестами на РНК вируса в стуле колебался от 10 месяцев до 78 лет. Продолжительность положительного теста на вирус в стуле была от 1 до 16 дней. Также был установлен определенный временной интервал в положительных образцах теста из различных тканей [25]. Фекальная РНК была положительной через 2–5 дней после получения положительных тестов из дыхательных образцов, но в то же время у 23%–82% пациентов фекальные тесты продолжали быть положительными, в то время как их дыхательные образцы были отрицательными. Фекальный тест у пациентов, получавших кортикостероиды, оставался положительным дольше [57, 58, 59].

В более поздний период эпидемии количество больных диареей увеличилось, что может свидетельствовать о снижении вирулентности вируса в процессе передачи, возможно и усиление медикаментозной терапии на более поздних стадиях эпидемии имело значение.

Входят ли пациенты с ВЗК в группу высокого риска COVID-19? В настоящее время имеющиеся данные не позволяют предположить, что пациенты с ВЗК подвергнуты повышенному риску приобретения COVID-19 [94]. В настоящее время два ингибитора ИЛ-6 (токилизумаб и сарилумаб) проходят клиническое исследование у пациентов с COVID-19 [94,95], может ли терапия ВЗК защитить от синдрома высвобождения цитокинов. На данный момент является провокационной, но не доказанной гипотезой [96].

Пациентов с ВЗК в этой ситуации можно разделить на три категории и дать следующие рекомендации:

1. Для пациентов с ВЗК и не инфицированных ОРВИ-ков-2 рекомендации аналогичны рекомендациям для населения в целом: строгое социальное дистанцирование и тщательная гигиена рук. Терапия ВЗК должна быть продолжена с целью поддержания ремиссии и избежания обострения, использования стероидов и госпитализации [95].
2. Для пациентов с ВЗК, инфицированных SARS-CoV-2, но без проявлений COVID-19, пациенты должны быть переведены на более низкие дозы преднизона. Тиопурины, метотрексат и тофацитиниб следует временно отменить. Биологическая терапия, включающая анти-ФНО-агенты, устекинумаб и ведолизумаб, должна быть отсрочена на 2 недели при развитии COVID-19 [97].
3. Для пациентов в настоящее время в ремиссии по ВЗК, но с COVID-19, следует избегать назначения стероидов, а если пациент принимает, то необходимо быстро прервать лечение, насколько это возможно. Пероральный будесонид, вероятно, безопаснее других глюкокортикостероидов и может быть продолжен его прием, если это необходимо для контроля активности заболевания. Тиопурины, метотрексат и тофацитиниб должны быть отменены во время острой фазы заболевания. Лечение анти-TNF агентами, ведолизумабом и устекинумабом также может быть продолжено в острый период заболевания [97].

Таким образом, когда вирусная нагрузка в стуле высока или находится в благоприятной для вирусов среде, SARS-CoV-2 может легко распространяться через фекалии. Высокая инфекционность SARS-CoV-2, загрязнение фекалиями окружающей среды (такой как общественные туалеты, или участки с плохой санитарией, может вызвать передачу вируса путем попадания фекалий на слизистые через загрязненные руки). В связи с этим следует обратить внимание на минимизацию риска передачи фекалий, пациенту необходимо вменить тщательный протокол гигиены рук, тщательную дезинфекцию туалета, раковины, стараться избегать совместного использования туалетов. Медицинский персонал, проводящий эндоскопию желудочно-кишечного тракта у изолированных выздоравливающих пациентов, должен воспринимать всех пациентов как случаи с подтвержденными заболеваниями и принимать строгие защитные меры. Надлежащая дезинфекция туалетов имеет решающее значение в эндемичных регионах; в противном случае санитарные объекты могут превратиться в «вирусные ловушки» [98].

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 [13]. 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 [14].

3. Предшествующее заболевание поджелудочной железы.
4. Системные заболевания: тиреотоксикоз и гипопаратиреоидная болезнь, сахарный диабет [15] заболевания надпочечников или системный склероз могут predisposing 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 [16].
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). [17]
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*

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 вызывают – соли магния, полиэтиленгликоль,

антидиабетические средства (акарбоза, миглитол), ингибиторы ангиотензинпревращающих средств, пропранолол, хинидин, гидралазин, прокаинамид, препараты лактулозы; секреторную диарею – метформин, орлистат, экзенатид, хинидин, дигоксин, тиклопидин, метформин; воспалительную диарею – солевые слабительные, нестероидные противовоспалительные средства; олмесартан, тиклопидин, кокаин, эрготамин; моторную диарею – тиклопидин

Из химиотерапевтических средств вызывают секреторную диарею идарубицин, эпирубицин, пентостатин, доксетаксел, флюцитозин; моторную диарею иринотекан; водную диарею – 5 флюороацил, метотрексат, иринотекан, цисплатин, доксорубин, ипилимумаб, ритуксимаб, меркаптопурин. Также отличаются диарейным эффектом иммуносупрессивные средства (микофенолат мофетил), психотропные средства (пароксетин, сертралин, литий), гастроинтестинальные средства (ингибиторы протонной помпы, H2 блокаторы гистаминовых рецепторов)

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.

Остановимся на клинических характеристиках других, наиболее часто встречающихся причин диареи в практике врача на амбулаторном этапе.

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 псевдодивертикулов. 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, устанавливают 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 [1]. 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 слизистая оболочка 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 [1] 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 неконтролируемую 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 объяснять наличие жира на каловых массах при поносе, который иногда наблюдается при тяжелом течении болезни.

Нередко причиной диареи у взрослых пациентов может явиться лямблиоз [6,7] хронического течения, с преимущественным поражением пищеварительного тракта, протекающего в форме энтерита или панкреатобилиарной форме с билиарной дисфункцией с зловонной пенистой диареей без обезвоживания (очень характерна непереносимость молочных продуктов), тошнотой, потерей аппетита, метеоризмом, болезненностью при пальпации живота.

Хирургические причины диареи

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 predispose к застою и чрезмерному росту из-за патологической подвижности и застоя кишечного содержимого [48]. 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

[49] 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 [50]

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 фенолфталейна в моче и магния и фосфатов в кале, и должна проводиться в специализированной лаборатории.

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 по возрасту, в соответствии с риском неоплазии

и воспаления, но также следует учитывать высокую распространенность хронической диареи желчными кислотами, которая может имитировать заболевание кишечника.

После соответствующих исследований у пациентов с персистирующей диареей и при отсутствии патологии по этим результатам, возможно констатировать «идиопатическую» диарею или недиагностированную искусственную диарею ([51]

Поскольку общий прогноз в этой группе, по-видимому, благоприятный, [56] дальнейшие исследования в этой группе не оправданы, и им может быть назначено симптоматическое лечение.

Алгоритм диагностики хронических (персистирующих) диарей

На 1 этапе диагностического поиска рекомендуется подтвердить или исключить функциональный характер диареи.

1. 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, непереващенные 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.[60]

Наличие дефицита железа является чувствительным показателем энтеропатии тонкой кишки, особенно целиакии [61] но, очевидно, не является специфическим тестом.

Базовый скрининг для выявления мальабсорбции должен включать полный анализ крови, мочевины и электролиты, тесты функции печени, витамин В12, 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.

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). [18]. После выявления иммунодефицита следует исключить потенциальную хроническую инфекцию такими патогенами, как криптоспоридия или норовирус.

Хроническая диарея из-за инфекционных возбудителей протекает атипично для иммунокомпетентного 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 основной 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 кист в образце теплого кала[62, 19, 20, 21].

У этой категории пациентов эффективен короткий курс лечения метронидазолом или тинидазолом [21]. Серологическое тестирование (непрямой тест на гемагглютинацию или ИФА) может быть полезным дополнением в случаях амебного абсцесса печени, особенно в эндемичных областях [22]. 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[23,24,25.] Разработка широкого разнообразия подходов к тестированию в Европе привело к рекомендациям для стандартизированного двухэтапного подхода. [26]

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* [27].

Клиницисты должны опасаться необоснованного назначения антимикробной терапии только на основе ПЦР, особенно при отсутствии явных доказательств выработки токсина.

Итогом первого диагностического этапа после получения не измененных основных анализов крови и скрининга стула может явиться диагноз – Синдром раздраженного кишечника.

2. **Второй этап** диагностического поиска направлен на выявление опухолевого поражения или воспаления как причины диареи. Для этого необходимы инструментальные и лабораторные исследования:

- 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) [63]
- 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 [31] 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 [32,33,34]

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). [28] 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 [29]. Есть некоторые доказательства того, что уровни кальпротектина > 250 мкг/г фекалий указывают на активное воспаление, довольно хорошо коррелирующее с эндоскопическим воспалением [29]. 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 [30].

3-й этап диагностического поиска – это повторная клиническая оценка.

3.1. Если симптомы диареи сохраняются, несмотря на первичное обследование и лечение, 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 [35] (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. [36] 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 мальдигестию лактозы [37, 38] (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%) [39,40] и при оценке злокачественной опухоли поджелудочной железы).

4-й этап диагностического поиска направлен на установление хирургических причин диареи или выявление структурных нарушений

4.1. Аноректальная манометрия и эндоанальное УЗИ (при условии исключения другой локальной патологии и исчерпаны консервативные меры) (степень доказательности – 3, Сила рекомендации- сильная).

4.2. МРТ или КТ с контрастированием для исследования свищей (степень доказательности- 3, Сила рекомендации- сильная).

4.3. Постлучевая 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 данной работы, часто встречаются у людей, которые лечились от опухолевых поражений желудочно-кишечного тракта 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 [41].

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

Детальные измерения моторики 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 [42]. Измерения давления являются патологическими при наличии обструкции и грубой нервно-мышечной дисфункции, но результаты у пациентов с тяжелыми симптомами плохо коррелируют с патологией при биопсии тонкой кишки [93]. У пациентов с хронической диареей и СРК результаты почти всегда нормальные, и такие инвазивные методы плохо переносятся [44, 45]. Только пациенты, которые остаются без диагноза после традиционного исследования и неудачной медикаментозной терапии, должны быть рассмотрены в качестве претендентов для проведения манометрии [46]. 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 [47].

5 этап – установление редких причин хронической диареи

5.1. 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 вазоинтестинальный пептид (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 [51]. Поскольку уровни гормонов в сыворотке переменны, 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. [49]. Повышенные уровни, хотя и не в той же степени, также встречаются при других состояниях, таких как сахарный диабет, почечная недостаточность и ревматоидный артрит.

5.2. Повышенная суточная продукция мочевой 5-гидроксииндолуксусной кислоты (выше контрольных значений) обладает высокой чувствительностью и специфичностью (88%) [64] для этого состояния и коррелирует с объемом опухоли, секрецией биологически активного продукта и, часто, с выраженностью симптомов, [51] 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). [50].

Литература | References

1. Парфенов А. И. Энтерология / Руководство для врачей. Москва, «Триада-Х», 2002–744 с.
Parfenov A. I. Enterology / Guide for doctors. Moscow, Triad-X publ., 2002, 744 P.
2. Клинические рекомендации Рак ободочной кишки и сигмовидной кишки КР 39, 2016.
Clinical recommendations Colon and sigmoid colon cancer KR39, 2016.
3. Клинические рекомендации Целиакия у детей КР 404, 2016
Clinical recommendations for Celiac disease in children KR404, 2016.
4. Клинические рекомендации Шигеллез у взрослых КР 498, 2016
Clinical recommendations for Shigellosis in adults KR498. 2016.
5. Клинические рекомендации РГА по ведению больных с Болезнью Крона, 2016
Clinical recommendations of the RHA for the management of patients with Crohn's disease. 2016.
6. Клинические рекомендации Амебиаз у детей, КР 556. 2016
Clinical recommendations for amoebiasis in children, KR556. 2016.
7. 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
Clinical recommendations (protocol) for the provision of emergency care for diarrhea syndrome of infectious origin (National Clinical Recommendations) (All-Russian

- Public Organization "Russian Society of Emergency Medicine". 2014.
8. А. И. Парфенов. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения / Н. И. Белостоцкий, С. Р. Дбар, О. В. Ахмадуллина, 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), pp. 20–27.
 9. 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
 10. 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.
 11. 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.
 12. Duncan A, Hill PG. A UK survey of laboratory-based gastrointestinal investigations. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 4):492–503. 10.1177/000456329803500403.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Person J. Alcohol and the small intestine. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:3–15. 10.3109/00365529108996478.
 17. Jain NK, Rosenberg DB, Ulahannan MJ, et al. Sorbitol intolerance in adults. *Am J Gastroenterol* 1985;80:678–81.
 18. 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.
 19. Isaac-Renton JL. Laboratory diagnosis of giardiasis. *Clin Lab Med* 1991;11:811–27.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Armbrrecht 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.
 47. Swan RW. Stagnant loops syndrome resulting from small-bowel irradiation injury and intestinal by-pass. *Gynecol Oncol* 1974;2:441–5. 10.1016/0090-8258(74)90052-3.
 48. 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.
 49. Mekhjian HS, O'Dorisio TM. VIPoma syndrome. *Semin Oncol* 1987;14:282–91.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Wang D, Ju X, Xie F, et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58: E011 (in Chinese).
 56. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, et al. *Lancet*. 2003;1761–1766.
 57. Yang Z, Li G, Dai X, Liu G, Li G, Jie Y. Three cases of novel coronavirus pneumonia with viral nucleic acids still positive in stool after throat swab detection turned negative. *Chin J Dig*. 2020;40: E002–E002 (in Chinese). 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2020.0002.
 58. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020. Published online Feb 28. 10.1097/CM9.0000000000000774.
 59. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis of 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol*. 2020. Published online Mar 3. 10.1002/jmv.25742.
 60. Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264–71.
 61. 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.
 62. Isaac-Renton JL. Laboratory diagnosis of giardiasis. *Clin Lab Med* 1991;11:811–27.
 63. Ranesh P Arasaradnam, Steven. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults. *British Society of Gastroenterology*, 3rd edition. *Gut*. 2018 Aug 67 (8) 1380–1399. Published online 2018 Apr 13.
 64. 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.
 65. 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.
 66. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71–80. 10.2147/CLEP.S40245 4. 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.
 67. American Gastroenterological Association. Medical position statement: celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522–5.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383–91. 10.1016/S0140-6736(03)14027-5.
 71. Catassi C, Kryszak D, Bhattacharya 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.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.

75. 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.
76. 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.
77. 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
78. 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.
79. Madoff RD, Williams JG, Caushaj PF. Fecal incontinence. *N Engl J Med* 1992;326:1002–7. 10.1056/NEJM199204093261507.
80. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
81. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. [Internet]. *Lancet Infect Dis*. 2020;0[cited 2020 Apr 16] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32087114>.
82. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [Internet]. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2002032.[cited 2020 Apr 16] Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>.
83. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. [Internet]. *Gut* 2020; gutjnl-2020–320926. [cited 2020 Apr 13] Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020–320926>.
84. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study [Internet]. [cited 2020 Apr 13] Available from: https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID_Digestive_Symptoms_AJG_Preproof.pdf.
85. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin[J/OL]. 2020[2020–01–23]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v2>. DOI:10.1101/2020.01.22.914952.
86. Zhang H., Kang Z., Gong H. The digestive system is a potential route of 2019-ncov infection: A bioinformatics analysis -based on single - cell transcriptomes [J] *J bioRxiv*. 2020 <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>.DOI:10.1101/2020.01.30.927806 [2020–01–31]
87. Tang X. F., M, Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS – CoV – 2, *Gastroenterology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
88. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [Internet]. *Cell*. 2020; [cited 2020 Apr 13] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142651>.
89. Hung I. F., Cheng V. C., Wu A. K. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1550–1557.
90. Zhou J., Li C., Zhao G. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv*. 2017;3 eaao4966.
91. Holshue M. L., DeBolt C., Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936.
92. Tisoncik J. R., Korth M. J., Simmons C. P. Into the eye of the cytokine storm [J] *Microbiol. Mol Biol Rev*. 2012;76(1) doi: 10.1128/MMBR.The05015–11. 16 and 32.
93. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)—Full text view – clinical trials.gov.<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>. Accessed April 12, 2020.
94. Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients with COVID-19 – Full Text View – Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>. Accessed April 12, 2020
95. Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for COVID-19 Infection? *J Crohn's and Colitis*. 2020; [Online ahead of print].
96. Rubin D, Feuerstein J, Wang, et al. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary. *Gastroenterology*. 2020; [Online ahead of print].
97. Yuan Tian et al. Rewier article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission|*Aliment Pharmacol Ther* 2020 May 51 (9): 843–851
98. Liat S. Gutin, et al. Going Viral: Management of IBD in the Era of the COVID-19 Pandemic. *Dig Dis Sci*. 2020 May 4: 1–5
99. Yuhao Zhang et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 – infection outside the respiratory system *Biomed Pharmacother*. 2020 Apr 28 110195 doi 10.1016/biopha.2020.110195